

Том 29, № 4. С. 973-1204

2026

Официальный журнал
Российского Научного Общества Иммунологов

РОССИЙСКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



RUSSIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY

Official Journal
of Russian Society of Immunology

Volume 29
Number 4

2026

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «ПОКАЗАТЕЛИ $TNF\alpha$, IL-6, 25(OH) ВИТАМИНА D В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПРЕДИКТОРЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ» (АВТОРЫ: ВАЛИКОВА О.В., ЗДОР В.В., МАРКЕЛОВА Е.В., БОРОДА А.В. [С. 1033-1038])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE « $TNF\alpha$, IL-6, 25(OH) VITAMIN D LEVELS IN FOLLICULAR FLUID AS PREDICTORS OF PREGNANCY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME» (AUTHORS: VALIKOVA O.V., ZDOR V.V., MARKELOVA E.V., BORODAA.V. [PP. 1033-1038])

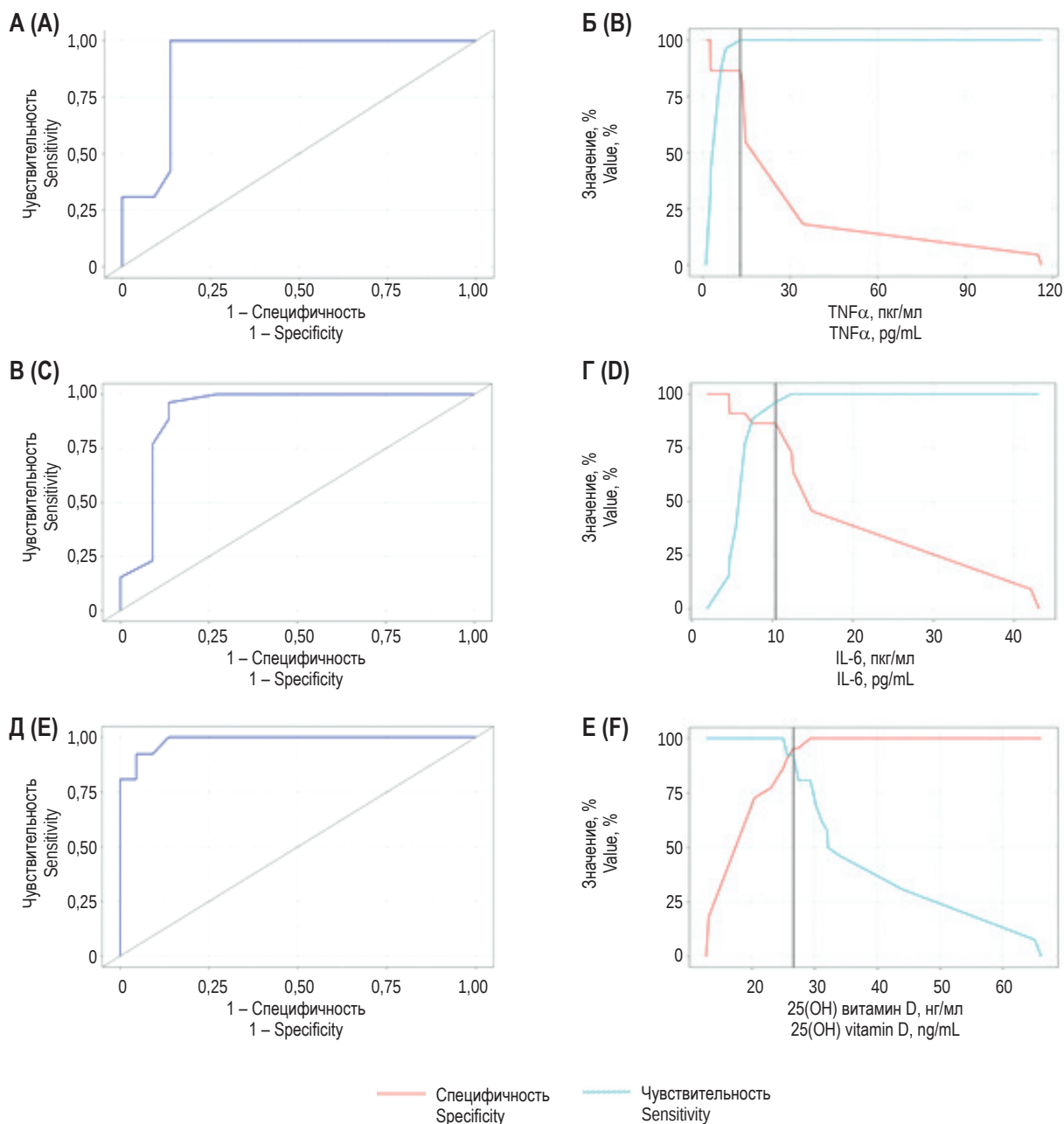


Рисунок 1. ROC-кривые, отражающие прогностическую ценность $TNF\alpha$ (А), IL-6 (В), 25(OH) витамина D (Д) в фолликулярной жидкости. Пороговые уровни $TNF\alpha$ (Б), IL-6 (Г), 25(OH) витамина D (Е) определены на основании максимальной чувствительности и специфичности модели в зависимости от вероятности наступления беременности

Figure 1. ROC curves illustrating the predictive value of $TNF\alpha$ (A), IL-6 (C), and 25(OH) vitamin D (E) in follicular fluid. Threshold levels for $TNF\alpha$ (B), IL-6 (D), and 25(OH) vitamin D (F) were determined based on the model's maximum sensitivity and specificity regarding the probability of pregnancy

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ИММУНОЛОГОВ
(РНОИ)

РОССИЙСКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

октябрь-декабрь

2026, том 29

№. 4

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

Заместители 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 Института вычислительной 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. Энгельгардта 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

Полторах Александр – профессор, Школа биомедицинских наук имени Саклера, Университет Тафта, Бостон, США

Продеев 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, Чепи Чейз, США

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

Сенников 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 – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор «НЦ 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:

Чухловин А.Б., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Редактор электронной версии:

Ракитянская Н.В. (Санкт-Петербург)

Редакция: тел./факс (812) 644-63-12

Адрес для корреспонденции:

Редакция журнала «Российский иммунологический журнал»

197101, Санкт-Петербург, а/я 130

Электронная версия: www.rusimmun.ru

© – Российский иммунологический журнал

Журнал зарегистрирован в 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 РАЕН, заведующий отделом № 80 клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Деттярева 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

Свитич Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, академик РАН, директор НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

Сепиашвили Реваз Исмаилович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, 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

Толпыгина 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

Тутельян Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, академик 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

Шмагель 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 08.09.2026 г. Формат 60 x 90 1/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 29. 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

October-December

2026, volume 29

No. 4

Published since 1996

Editor-in-chief

Valery A. Chereshevnev – 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

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 Grigorova – 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., RAS Full Member, 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. Khatov – MD, PhD, Professor, RAS Full Member, 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 Centre (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. Cheresheva – 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 Immunochemistry, N. F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Natalya 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 Allergology 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. Rumyantsev – 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., RAS Corresponding Member, Academician of the Georgian National Academy of Sciences, Moscow, 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, RAS Full Member, Director, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera RAMS, Moscow, Russian Federation

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

Aleksey V. Tutelyan – PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Full 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:

Alexey B. Chukhlovin, PhD, MD (Medicine) (St. Petersburg)

Online version editorial manager:

Natalia V. Rakitianskaia (St. Petersburg)

Editorial Office: phone/fax (812) 644-63-12

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

E-mail: mail@mirmed.ru

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

Passed for printing 08.09.2026. Print format 60 x 90 1/8. Offset printing.

Printed sheets 29. Circulation 2000 copies. (1st 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

Передовая

- Зверев В.В., Савитич О.А., Савченко А.А., Каспаров Э.В., Тихонова Е.П., Анисимова Е.Н., Черданцев Д.В., Зdziłowiecki Д.Э., Зурочка А.В., Рябова Л.В., Новик А.В., Борисов Р.Н., Семенов А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Борисов С.А., Анисимова А.А., Садовский И.С., Царькова Е.А., Коченов Д.А., Борисов А.Г.
ПРОЕКТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ: ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА (КОДИРОВАНИЕ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ: B90-B94)981

Краткие сообщения

- Александров В.А., Шилова Л.Н., Александрова Н.В., Косенко Ю.С., Александров А.В.
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ, У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ1013
- Александрова Н.В., Александров В.А.
РОЛЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНОГО БЕЛКА 2-ГО ТИПА В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ1019
- Бутенко А.А., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Маслов С.А., Козлов К.В., Сулима Д.Л., Ришняк О.Ю., Тотолян Арег А.
СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С1025
- Валикова О.В., Здор В.В., Маркелова Е.В., Борода А.В.
ПОКАЗАТЕЛИ TNF α , IL-6, 25(OH) ВИТАМИНА D В Фолликулярной жидкости как ПРЕДИКТОРЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ1033
- Воронина Г.А., Ильина Н.А., Чумасова О.А., Шкаруба Н.С., Сизиков А.Э., Ангельская О.А., Колерова А.В., Королев М.А., Омельченко В.О., Рыбакова А.Д., Козлов В.А., Блинова Е.А.
ПАЦИЕНТЫ С ПСОРИАЗОМ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ УСИЛЕННОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК С ФЕНОТИПОМ НЕДАВНИХ ТИМИЧЕСКИХ МИГРАНТОВ1039
- Гончаров А.Г., Шуплецова В.В., Мелашенко О.Б., Газатова Н.Д., Хазиахметова О.Г., Малащенко В.В., Кабанчук Н.А., Затрусина И.С., Литвинова Л.С.
СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЛИЗАТА ТРОМБОЦИТОВ1047
- Дробышевская В.Г., Смирнов В.С., Егорова С.А., Буц Л.В., Жимбаева О.Б., Кокорина Г.И., Сварваль А.В., Сужаева Л.В., Фролова К.А., Горбунов Н.П., Бурцева А.Г., Жахов А.В., Костевич В.А., Ищенко А.М., Милчикина А.М., Тотолян Арег А.
ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ДИФТЕРИИ И КОКЛЮША У НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ1055
- Ермолаева Д.Е., Жердева П.Е., Топтыгина А.П., Смердова М.А., Шершнева Н.Н.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАБОРОВ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ КЛАССА G К ВИРУСУ КОРИ.....1067
- Капустина О.А., Пашкова Т.М., Гриценко В.А.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* С ЭФФЕКТОРАМИ ИММУНИТЕТА1075
- Красильников И.Р., Лазаренко Л.Л.
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «ТАМЕРОН» ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В ПОЛОСТИ РТА.....1081
- Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Радыгина Т.В., Фисенко А.П., Коняшин М.В., Жужула А.А., Сновская М.А., Фрейдлин Е.В., Кулебина Е.В., Семикина Е.П., Потапов А.С., Петричук С.В.
МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.....1087
- Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Белянская В.А., Климов В.В., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В.
МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В АНАМНЕЗЕ1095
- Мусаходжаева Д.А., Магзумова Н.М., Исмоилова Д.У., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б.
ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ: СВЯЗЬ С БЕСПЛОДИЕМ1103

Найдёнкин С.Н., Ермакова М.К., Веретенникова В.К., Чуракова А.В.

СВЯЗЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛИХОРАДКОЙ И ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ 1111

Нестерова И.В., Пирогова А.И., Пиктурно С.Н., Морозов В.Е.

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ТИМИЧЕСКИЙ ГЕКСАПЕПТИД В МОДУЛИРОВАНИИ ДИСФУНКЦИЙ «МАЖОРНОЙ-СТОРОЖЕВОЙ» И «МИНОРНОЙ-НЕЗРЕЛОЙ» СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, ИХ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ХОБЛ В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА..... 1119

Нурматова Н.Ф., Хабибуллоева Б.Р.

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И ИНТЕРЛЕЙКИН-8 КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ..... 1131

Пашнина И.А., Криволапова И.М., Давиденко А.М., Корепанова Д.Е., Семенов А.В.

ПРОДУКЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ *IN VITRO* У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С..... 1137

Поезжаев Е.А., Ковалева С.В., Тетерин Ю.В.

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО СИГНАЛИНГА И СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА..... 1143

Радыгина Т.В., Курбатова О.В., Фисенко А.П., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Бакаева З.В., Прохорова М.В., Петричук С.В.

СРАВНЕНИЕ МУЛЬТИПЛЕКСНЫХ ПЛАТФОРМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ 1149

Румянцев А.Е., Фаткуллина Г.Р., Скороходкина О.В., Волкова Д.А., Бикчантаева Г.Р.

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ИНДУКТОР РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО СТАТУСА 1155

Садовский И.С., Михалев А.С., Савченко А.А., Анисимова Е.Н., Борисов С.А., Борисов А.Г.

ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И ФЕНОТИПОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ И В-ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ 1161

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонова М.В.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЩЕВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 1173

Скачков И.П., Актанова А.А., Денисова В.В., Ушакова Г.Ю., Сизикова С.А., Пашкина Е.А.

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ NKG2 НА ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ 1179

Чудилова Г.А., Сафонцева А.Д., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В.

МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO* СИНТЕТИЧЕСКОГО ТИМИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА НА СУБПОПУЛЯЦИИ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ И CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕПСИСОМ 1187

Чумаков Н.С., Саркисян Н.Г., Катаева Н.Н.

ОСТЕОКАЛЬЦИН И СКЛЕРОСТИН КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА 1197

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ..... 1203

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ 1204

CONTENTS

Editorial

Zverev V.V., Svitich O.A., Savchenko A.A., Kasparov E.V., Tikhonova E.P., Anisimova E.N., Cherdantsev D.V., Zdzitovetsky D.E., Zurochka A.V., Ryabova L.V., Novik A.V., Borisov R.N., Semenov A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Borisov S.A., Anisimova A.A., Sadovsky I.S., Tsarkova E.A., Kochenov D.A., Borisov A.G.

MEDICAL TECHNOLOGY PROJECT: PREVENTION AND REHABILITATION OF POST-INFECTIOUS SYNDROME (INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES: B90-B94)	981
--	------------

Short communications

Aleksandrov V.A., Shilova L.N., Aleksandrova N.V., Kosenko Yu.S., Aleksandrov A.V.

POSSIBILITIES OF USING INFLAMMATORY INDICES OBTAINED FROM A COMPLETE BLOOD COUNT IN PATIENTS WITH GENERALIZED OSTEOARTHRITIS	1013
---	-------------

Aleksandrova N.V., Aleksandrov V.A.

ROLE OF ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEIN 2 IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS	1019
---	-------------

Butenko A.A., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Maslov S.A., Kozlov K.V., Sulima D.L., Rishnyak O.Yu., Totolian Areg A.

PERIPHERAL BLOOD B CELL SUBPOPULATIONS IN CHRONIC HEPATITIS B AND C VIRUS INFECTIONS	1025
---	-------------

Valikova O.V., Zdor V.V., Markelova E.V., Boroda A.V.

TNFα, IL-6, 25(OH) VITAMIN D LEVELS IN FOLLICULAR FLUID AS PREDICTORS OF PREGNANCY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME	1033
--	-------------

Voronina G.A., Ilyina N.A., Chumasova O.A., Shkaruba N.S., Sizikov A.E., Angelskaya O.A., Kolerova A.V., Korolev M.A., Omelchenko V.O., Rybakova A.D., Kozlov V.A., Blinova E.A.

PATIENTS WITH PSORIASIS ARE CHARACTERIZED BY INCREASED PROLIFERATION OF T REGULATORY CELLS WITH A RECENT THYMIC EMIGRANT PHENOTYPE	1039
---	-------------

Goncharov A.G., Shupletsova V.V., Melashchenko O.B., Gazatova N.D., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Kabanchuk N.A., Zatruskina I.S., Litvinova L.S.

CYTOKINE CONTENT IN CELL CULTURE SUPERNATANTS WHEN CULTURED WITH VARIOUS FORMS OF PLATELET LYSATE	1047
--	-------------

Drobyshevskaya V.G., Smirnov V.S., Egorova S.A., Buts L.V., Zhimbaeva O.B., Kokorina G.I., Svarval A.V., Suzhaeva L.V., Frolova K.A., Gorbunov N.P., Burtseva A.G., Zhakhov A.V., Kostevich V.A., Ishchenko A.M., Milichkina A.M., Totolian Areg A.

POPULATION IMMUNITY TO DIPHTHERIA AND PERTUSSIS IN THE COMMUNITIES OF ST. PETERSBURG AND LENINGRAD REGION	1055
--	-------------

Ermolaeva D.E., Zherdeva P.E., Toptygina A.P., Smerdova M.A., Shershneva N.N.

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT MANUFACTURERS KITS FOR DETERMINING CLASS G ANTIBODIES TO MEASLES VIRUS	1067
---	-------------

Kapustina O.A., Pashkova T.M., Gritsenko V.A.

INTERACTION OF <i>CANDIDA</i> SPP. FUNGI WITH IMMUNE EFFECTORS	1075
---	-------------

Krasilnikov I.R., Lazarenko L.L.

STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF THE DRUG "TAMERON" FOR TOPICAL USE BY DRUG IONTOPHORESIS IN THE ORAL CAVITY	1081
--	-------------

Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Radygina T.V., Fisenko A.P., Konyashin M.V., Zhuzhula A.A., Snovskaya M.A., Freidlin E.V., Kulebina E.V., Semikina E.L., Potapov A.S., Petrichuk S.V.

FIBROGENESIS MARKERS AND CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS OF DIFFERENT TREATMENT EFFICACY	1087
--	-------------

Kukharev Ya.V., Stakheeva M.N., Belyavskaya V.A., Klimov V.V., Choyazonov E.L., Cherdyntseva N.V.

PROGNOSTIC MARKERS OF DISEASE-FREE SURVIVAL IN BREAST CANCER PATIENTS WITH OR WITHOUT A HISTORY OF HYPERTENSION	1095
--	-------------

Musakhodzhaeva D.A., Magzumova N.M., Ismoilova D.U., Azizova Z.Sh., Rustamova N.B.

CYTOKINE IMBALANCE IN ADENOMYOSIS: RELATIONS WITH INFERTILITY	1103
--	-------------

Naydenkina S.N., Ermakova M.K., Veretennikova V.K., Churakova A.V.

ASSOCIATION OF ALLERGIC DISEASES WITH FEVER AND FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN	1111
--	-------------

Nesterova I.V., Pirogova A.I., Piktuno S.N., Morozov V.E.

SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE MODULATES THE DYSFUNCTIONAL “MAJOR-SENTINEL” AND “MINOR-IMMATURE” SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AND THEIR EFFECTOR FUNCTIONS IN COPD EXACERBATIONS IN ELDERLY AND SENILE INDIVIDUALS	1119
---	-------------

Nurmatova N.F., Khabibuloeva B.R.

INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-8 AS IMMUNOLOGICAL MARKERS OF ACUTE PYELONEPHRITIS ACTIVITY IN CHILDREN	1131
--	-------------

Pashnina I.A., Krivolapova I.M., Davidenko A.M., Korepanova D.E., Semenov A.V.

PRODUCTION OF INFLAMMATORY CYTOKINES BY <i>IN VITRO</i> STIMULATED PERIPHERAL BLOOD CELLS IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C.....	1137
--	-------------

Poezhaev E.A., Kovaleva S.V., Teterin Yu.V.

FEATURES OF MOLECULAR SIGNALING AND SUBSET COMPOSITION OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN ELDERLY AND SENILE INDIVIDUALS	1143
--	-------------

Radygina T.V., Kurbatova O.V., Fisenko A.P., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Bakaeva Z.V., Prokhorova M.V., Petrichuk S.V.

COMPARISON OF MULTIPLEX PLATFORMS FOR DETERMINING CYTOKINE CONCENTRATIONS IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS.....	1149
---	-------------

Rumyantseva A.E., Fatkullina G.R., Skorokhodkina O.V., Volkova D.A., Bikchantaeva G.R.

HERPESVIRUS INFECTION AS AN INDUCER OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY: CLINICAL FEATURES AND IMMUNE STATUS PARAMETERS	1155
--	-------------

Sadowski I.S., Mikhalev A.S., Savchenko A.A., Anisimova E.N., Borisov S.A., Borisov A.G.

CHANGES IN THE SUBPOPULATION COMPOSITION AND PHENOTYPES OF T LYMPHOCYTES AND B LYMPHOCYTES DURING THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME.....	1161
---	-------------

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V.

OPTIMIZATION OF THE EFFECTIVENESS OF REPLACEMENT THERAPY IN COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY	1173
--	-------------

Skachkov I.P., Aktanova A.A., Denisova V.V., Ushakova G.Yu., Sizikova S.A., Pashkina E.A.

EXPRESSION OF NKG2 RECEPTORS ON CYTOTOXIC LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA.....	1179
---	-------------

Chudilova G.A., Safontseva A.D., Chapurina V.N., Lomtadze L.V.

<i>IN VITRO</i> MODULATORY EFFECTS OF SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE UPON SUBSETS CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ AND CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES FROM HEALTHY CHILDREN AND CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA COMPLICATED BY SEPSIS	1187
---	-------------

Chumakov N.S., Sarkisyan N.G., Kataeva N.N.

OSTEOCALCIN AND SCLEROSTIN AS IMMUNOLOGICAL MARKERS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS	1197
---	-------------

AUTHOR INDEX.....	1203
--------------------------	-------------

SUBJECT INDEX	1204
----------------------------	-------------

ПРОЕКТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ: ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА (КОДИРОВАНИЕ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ: B90-B94)

Зверев В.В.^{1,2}, Свитич О.А.^{1,2}, Савченко А.А.³, Каспаров Э.В.³, Тихонова Е.П.⁴,
Анисимова Е.Н.³, Черданцев Д.В.⁴, Здзитовецкий Д.Э.⁴, Зурочка А.В.^{5,6}, Рябова Л.В.⁵,
Новик А.В.⁷, Борисов Р.Н.⁴, Семенов А.В.⁶, Зурочка В.А.^{5,6}, Добрынина М.А.^{5,6},
Борисов С.А.⁸, Анисимова А.А.^{4,9}, Садовский И.С.³, Царькова Е.А.^{3,10}, Коченов Д.А.³,
Борисов А.Г.³

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

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

³ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

⁵ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

⁶ «ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁸ «КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона», г. Красноярск, Россия

⁹ «КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», г. Красноярск, Россия

¹⁰ «Медицинская клиника «Аксиомед», Московская обл., г. Серпухов, Россия

Резюме. Постинфекционный синдром служит наглядной моделью того, как острое иммунное нарушение (борьба с инфекцией) трансформируется в хроническое патологическое состояние. Последнее, в свою очередь, формирует устойчивую платформу для развития длительных мультисистемных рас-

Адрес для переписки:

Анисимова Елена Николаевна
Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (391) 212-52-63.
E-mail: foi-543@mail.ru

Address for correspondence:

Elena N. Anisimova
Research Institute of Medical Problems of the North
3g Partizan Zheleznyak St
Krasnoyarsk
660022 Russian Federation
Phone: +7 (391) 212-52-63.
E-mail: foi-543@mail.ru

Образец цитирования:

В.В. Зверев, О.А. Свитич, А.А. Савченко, Э.В. Каспаров,
Е.П. Тихонова, Е.Н. Анисимова, Д.В. Черданцев,
Д.Э. Здзитовецкий, А.В. Зурочка, Л.В. Рябова,
А.В. Новик, Р.Н. Борисов, А.В. Семенов, В.А. Зурочка,
М.А. Добрынина, С.А. Борисов, А.А. Анисимова,
И.С. Садовский, Е.А. Царькова, Д.А. Коченов,
А.Г. Борисов «Проект медицинской технологии:
профилактика и реабилитация постинфекционного
синдрома (кодирование по Международной
статистической классификации болезней: B90-B94)»
// Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29,
№ 4. С. 981-1012. doi: 10.46235/1028-7221-17574-PAR

© Зверев В.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.V. Zverev, O.A. Svitich, A.A. Savchenko, E.V. Kasparov,
E.P. Tikhonova, E.N. Anisimova, D.V. Cherdantsev,
D.E. Zdzitovetsky, A.V. Zurochka, L.V. Ryabova, A.V. Novik,
R.N. Borisov, A.V. Semenov, V.A. Zurochka, M.A. Dobrynina,
S.A. Borisov, A.A. Anisimova, I.S. Sadovskiy, E.A. Tsarkova,
D.A. Kochenov, A.G. Borisov "Medical technology project:
Prevention and rehabilitation of post-infectious syndrome
(International Statistical Classification of Diseases:
B90-B94)", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4,
pp. 981-1012.

doi: 10.46235/1028-7221-17574-PAR

© Zverev V.V. et al., 2026

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17574-PAR

стройств, вовлекающих различные органы и ткани. Современные достижения в области иммунологии, молекулярной биологии и смежных дисциплин, а также появление новых иммуотропных препаратов создали условия для оказания эффективной и долговременной помощи пациентам с иммунными нарушениями не только в остром периоде, но и на этапе реабилитации. Данные обстоятельства послужили основанием для разработки представленной медицинской технологии. Целью данной работы является систематизация данных о патогенетических механизмах, разработка классификации и описание медицинской технологии профилактики и реабилитации пациентов с постинфекционным синдромом. В работе проведен анализ современной литературы и положений МКБ-10 для концептуализации понятия «постинфекционный синдром». Рассматривается широкий спектр возбудителей и поражаемых систем (нервная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, опорно-двигательный аппарат). В работе подробно рассматривается иммунная дисрегуляция как ключевое звено патогенеза постинфекционных синдромов. Описывается роль персистирования антигенов, аутоиммунных реакций и хронического воспаления, которые играют важную роль даже в отсутствие активного патогена. Также представлены подходы к топической диагностике поражений различных органов и систем, а также перечень лабораторных маркеров, необходимых для верификации иммунных нарушений и хронического системного воспаления. Предложена классификация состояний, объединенных термином «постинфекционный синдром», с опорой на рубрикацию МКБ-10 (B90-B94, G93.3, I41, U09 и др.), что позволяет унифицировать диагностические подходы. Описана стратегия ведения пациентов, ориентированная на переход от антимикробной терапии к активному скринингу и таргетной иммунореабилитации. Рассматриваются методы коррекции хронического системного воспаления и предупреждения развития необратимых осложнений (фиброзов, органных дисфункций). Профилактика и коррекция постинфекционных синдромов является стратегической задачей современного здравоохранения. Разработанная медицинская технология, базирующаяся на принципах персонализированной медицины и направленная на долгосрочное сохранение здоровья пациентов, соответствует приоритетам научно-технологического развития и формирует новую модель оказания медицинской помощи после перенесенных инфекций. Предложенная медицинская технология является новым систематизированным направлением в диагностике, профилактике и реабилитации больных с постинфекционным синдромом.

Ключевые слова: постинфекционный синдром, иммунодефицит, хроническое воспаление, медицинская иммунология, иммунореабилитация, персонализированная медицина

MEDICAL TECHNOLOGY PROJECT: PREVENTION AND REHABILITATION OF POST-INFECTIOUS SYNDROME (INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES: B90-B94)

Zverev V.V.^{a, b}, Svitich O.A.^{a, b}, Savchenko A.A.^c, Kasparov E.V.^c, Tikhonova E.P.^d, Anisimova E.N.^c, Cherdantsev D.V.^d, Zdzitovetsky D.E.^d, Zurochka A.V.^{e, f}, Ryabova L.V.^c, Novik A.V.^g, Borisov R.N.^d, Semenov A.V.^f, Zurochka V.A.^{e, f}, Dobrynina M.A.^{e, f}, Borisov S.A.^h, Anisimova A.A.^{d, i}, Sadovsky I.S.^c, Tsarkova E.A.^{c, j}, Kochenov D.A.^c, Borisov A.G.^c

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

^d V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^e Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^f Federal Research Institute of Viral Infections "Virom", Yekaterinburg, Russian Federation

^g N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

^h I. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russian Federation

ⁱ N. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

^j Axiomed Medical Clinic, Serpukhov, Moscow Region, Russian Federation

Abstract. Post-infectious syndrome serves as a clear model of how an acute immune disorder (fighting infection) transforms into a chronic pathological condition. This, in turn, creates a stable platform for the

development of long-term multisystem disorders involving various organs and tissues. Modern advances in immunology, molecular biology, and related disciplines, as well as the emergence of new immunotropic drugs, have created the conditions for providing effective and long-term care to patients with immune disorders not only in the acute phase but also during the rehabilitation phase. These circumstances served as the basis for the development of the presented medical technology. The aim of this work is to systematize data on pathogenetic mechanisms, develop a classification and describe medical technology for the prevention and rehabilitation of patients with post-infectious syndrome. This study analyzed current literature and ICD-10 provisions to conceptualize the concept of “PIS”. A wide range of pathogens and affected systems (nervous, cardiovascular, gastrointestinal, musculoskeletal) are considered. The paper provides a detailed examination of immune dysregulation as a key link in the pathogenesis of post-infectious syndromes. It describes the role of antigen persistence, autoimmune reactions, and chronic inflammation, which play an important role even in the absence of an active pathogen. Approaches to topical diagnostics of lesions of various organs and systems are also presented, as well as a list of laboratory markers necessary for the verification of immune disorders and chronic systemic inflammation. A classification of conditions united by the term “post-infectious syndrome” is proposed, based on the ICD-10 rubrication (B90-B94, G93.3, I41, U09, etc.), which allows for the unification of diagnostic approaches. A patient management strategy is described, focused on the transition from antimicrobial therapy to active screening and targeted immune rehabilitation. Methods for correcting chronic systemic inflammation and preventing the development of irreversible complications (fibrosis, organ dysfunction) are considered. Prevention and correction of post-infectious syndromes is a strategic objective of modern healthcare. The developed medical technology, based on the principles of personalized medicine and aimed at long-term patient health, aligns with the priorities of scientific and technological development and forms a new model for providing medical care after infections. The proposed medical technology is a new systematized direction in the diagnosis, prevention and rehabilitation of patients with post-infectious syndrome.

Keywords: post-infectious syndrome, immunodeficiency, chronic inflammation, medical immunology, immunorehabilitation, personalized medicine

Введение

Инфекционные заболевания остаются одной из серьезнейших угроз для человечества. Обусловленные ими вспышки заболеваемости и смертности, нередко принимающие форму эпидемий и пандемий, способны оказывать существенное влияние на исторический процесс. Последствия вирусных, паразитарных, грибковых и бактериальных инфекций могут иметь долгосрочные негативные последствия для здоровья и качества жизни переболевших [82].

Новым вызовом для современной медицины стала проблема отдаленных последствий перенесенных инфекций, масштабы которой стали очевидны в период пандемии COVID-19 [51, 53]. Традиционная парадигма, отождествляющая выздоровление с эрадикацией возбудителя, дополнилась концепцией постинфекционных синдромов. Данные синдромы представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, манифестирующих после купирования острой фазы заболевания и характеризующихся хроническим иммунопатологическим процессом [66].

В данном контексте острая инфекция выступает лишь в роли первичного повреждающего фактора [6], тогда как постинфекционный процесс приобретает самостоятельное патогенетическое значение, нередко обуславливая до-

полнительную инвалидизацию пациентов. Это обуславливает смещение акцентов в клинической парадигме: от преимущественно антимикробной терапии — к активному скринингу, диагностике и коррекции отдаленных иммунопатологических последствий. Приоритетной задачей ведения данной категории пациентов становится расшифровка иммунологических и молекулярных механизмов, лежащих в основе долгосрочной дезорганизации гомеостаза, и разработка стратегий таргетной иммунореабилитации.

Выявлено множество постинфекционных состояний, одни из которых развиваются после вирусных инфекций, другие тесно связаны с бактериальными заболеваниями. Широкий спектр инфекционных агентов — от *Streptococcus pyogenes* и *Borrelia burgdorferi* до вирусов герпеса и SARS-CoV-2 — способен инициировать каскад патологических реакций, приводящих к поражению центральной нервной системы (ЦНС) (стойкая астения, когнитивный дефицит), сердечно-сосудистой системы (миокардиты, кардиомиопатии), ЖКТ (синдром раздраженного кишечника), почек (гломерулонефрит) и других органов [20, 50, 55, 95]. Предполагается, что ряд аутоиммунных заболеваний также индуцируется инфекционными воздействиями [46]. Ключевым патогенетическим звеном при этом является не только пер-

систенция патогена, но и нарушение регуляции иммунной системы, запускающее феномены аутоагрессии, хронического воспаления и дезорганизации адаптационных механизмов [7, 8, 9].

Важно разграничивать постинфекционные процессы (которые можно рассматривать как продолжение болезни, зачастую в отсутствие патогена) и осложнения (например, органную недостаточность вследствие структурных повреждений). Вместе с тем эти два явления тесно взаимосвязаны: затянувшийся постинфекционный процесс может приводить к развитию осложнений, которые, в свою очередь, усугубляют течение постинфекционного состояния и ухудшают прогноз.

Для систематизации указанных нарушений нами предлагается термин «постинфекционный синдром», обеспечивающий более точную концептуализацию данного состояния. В соответствии с рубрикой МКБ-10, спектр постинфекционных состояний систематизируется в нескольких разделах: общие отдаленные последствия инфекционной и паразитарной этиологии кодируются в диапазоне B90-B94; уточнение вирусной этиологии заболеваний, отнесенных к иным категориям, представлено кодами B97.0-B97.8; иммуноопосредованные нарушения, не имеющие отдельной рубрики, группируются под шифром D89.

В числе специфических нозологических единиц выделяются: синдром постинфекционной усталости (включая доброкачественный миелигический энцефаломиелит) — G93.3; миокардит при бактериальных и вирусных инфекциях, классифицированных в других разделах, — I41; а также интерстициальные поражения легких с фиброзными изменениями (в том числе постпневмонический и постковидный фиброз) — J84.1.

Таким образом, диагностика, профилактика и коррекция постинфекционного синдрома является не только актуальным научным направлением, но и стратегической задачей, направленной на формирование новой модели оказания медицинской помощи, ориентированной на долгосрочное сохранение здоровья и качества жизни пациентов после перенесенных инфекций. Данное направление полностью соответствует приоритетам «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», в частности задачам внедрения персонализированной медицины, развития высокотехнологичного здравоохранения, а также обеспечения рационального применения лекарственных препаратов (в первую очередь антибактериальных средств).

Иммунная дисрегуляция — центральное звено постинфекционного синдрома

Иммунная система, обеспечивая поддержание гомеостаза и защиту от патогенов, прямо или опосредованно участвует в патогенезе практически всех заболеваний [2, 5, 48]. Индивидуальные особенности иммунного ответа детерминированы исходным статусом пациента (возраст, пол, коморбидный фон, генетический и эпигенетический профиль, характеристики микробиома), что формирует уникальный для каждого клинического случая паттерн иммунного реагирования и обуславливает гетерогенность симптоматики [28]. Несмотря на клинический полиморфизм постинфекционного синдрома, в его основе лежит общий патофизиологический механизм — персистирующее нарушение иммунной регуляции, индуцированное острой фазой инфекции [1, 17, 29].

После купирования острой инфекции иммунная система зачастую не возвращается к исходному состоянию. В постинфекционном периоде наблюдается ряд взаимосвязанных патологических процессов:

1. Персистенция патогена. Способность микроорганизмов длительно сохраняться, размножаться и выживать, несмотря на активные иммунные реакции и применение антибиотиков. Это достигается за счет формирования специфических «персисторных» клеток (в стационарной фазе роста), образования биопленок, внутриклеточного паразитирования и изменения структуры клеточной стенки.

2. Реактивация латентных патогенов, прежде всего вирусов, таких как вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса 1-го, 2-го, 6-го и 8-го типов, на фоне нарушения иммунной системы.

3. Дисбиоз слизистых оболочек. Изменение состава микробиома кишечника приводит к нарушению системного метаболизма, формированию феномена «дырявого кишечника», расстройству оси «микробиота — кишечник — мозг» и нарушению выведения эндотоксинов.

4. Хроническое системное воспаление. Формируется вследствие дисбаланса синтеза про-(IL-6, TNF α , IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-10) [102].

5. Дисфункция клеток врожденного иммунитета. Наблюдается изменение функциональной активности нейтрофилов, макрофагов и дисфункция NK-клеток [33]. В тяжелых случаях, когда клетки врожденного иммунитета перестают адекватно реагировать на патогены, это состояние характеризуется как «иммунный паралич» [63, 66, 89].

6. Феномен иммунного истощения. Длительная антигенная стимуляция (даже остаточными антигенами) приводит к функциональному истощению Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и фагоцитарных клеток. Наблюдается снижение пролиферативной активности клеток, уменьшение выработки эффекторных цитокинов и повышенная экспрессия ингибирующих рецепторов (PD-1, CTLA-4), что формирует состояние вторичного иммунодефицита.

7. Аутоиммунные реакции. Индуцируются молекулярной мимикрией между антигенами патогена и тканями макроорганизма, что ведет к продукции аутоантител и формированию аутореактивных клонов Т-клеток, атакующих собственные ткани (нервная ткань, миелиновые оболочки, суставы). Помимо молекулярной мимикрии, в развитии постинфекционной аутоиммунизации участвуют также механизмы активации аутореактивных Т-клеток в условиях воспалительного микроокружения и презентации ранее изолированных (криптических) антигенов вследствие повреждения тканей.

8. Эндотелиальная дисфункция. Повреждение эндотелия в ответ на инфекцию нарушает микроциркуляцию. Первоначально эта реакция направлена на локализацию патогена и предотвращение его диссеминации, однако в хроническом периоде приводит к ишемическим и трофическим нарушениям.

9. Метаболическое перепрограммирование клеток. Под воздействием эндотоксинов и цитокинов клетки иммунной системы переходят на усиленный гликолиз для получения аденозинтрифосфата (АТФ) и биосинтетических материалов. Происходит дифференцировка макрофагов в провоспалительный фенотип M1, что сопровождается накоплением большого количества лактата, поддерживающего воспалительную среду.

Представленные данные демонстрируют, что постинфекционный период нельзя рассматривать как этап процесса выздоровления. Это качественно новое состояние иммунной системы, характеризующееся сложным комплексом взаимосвязанных патологических процессов. Ключевым звеном выступает порочный круг, в котором персистенция патогена и дисбиоз поддерживают хроническую антигенную стимуляцию, что, в свою очередь, приводит к функциональному истощению адаптивного иммунитета и дисфункции врожденных звеньев защиты. Формирующийся на этой основе дисбаланс цитокиновой регуляции и метаболическое перепрограммирование иммунных клеток создают фон для хронического вялотекущего воспаления. Это воспаление, усугубляемое эндотелиальной дисфункцией, спо-

собствует повреждению тканей, высвобождению критических аутоантигенов и развитию аутоиммунных реакций, еще больше закрепляя патологическое состояние.

Таким образом, гетерогенность клинической симптоматики при постинфекционных синдромах имеет под собой единую патофизиологическую основу — стойкую дезорганизацию иммунных механизмов. На этом фоне формируются хронические критические заболевания оказывающие разрушительное воздействие на качество жизни пациентов, трудоспособность населения и экономику системы здравоохранения. Это позволяет рассматривать постинфекционное состояние не в качестве набора разрозненных жалоб, а как системный иммунопатологический процесс, требующий комплексной диагностики и терапевтических стратегий, направленных не только на эрадикацию возбудителя, но и на коррекцию вторичного иммунодефицита, восстановление регуляторных сетей и нормализацию микробиоценоза.

Нарушения иммунной регуляции сопровождаются патологический процесс как в острую фазу, так и в период реконвалесценции, а отсутствие нормализации иммунного статуса является ключевым фактором, препятствующим полному выздоровлению и способствующим развитию осложнений [11, 31]. Следствием этого являются нарушение регенерации, активация хронических и оппортунистических инфекций, аутоиммунных, аутовоспалительных и аллергических заболеваний [3, 5]. Особую актуальность эта проблема приобретает у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, где исходом длительной иммунной дисрегуляции и нарушения гомеостаза нередко становится полиорганная недостаточность и летальный исход [59, 64]. Ключевую роль в этом каскаде играют различные синдромы иммунной дисфункции, включающие системный воспалительный ответ (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), синдром высвобождения цитокинов (Cytokine Release Syndrome, CRS), компенсаторный противовоспалительный ответ (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome, CARS), острый респираторный дистресс-синдром (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), полиорганную недостаточность (Multiple Organ Failure, MOF), а также синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome, PICS) [1, 17, 18, 19].

В случаях неполного разрешения острой фазы развивается хроническое системное воспаление (SCI/SICR), способное проявляться меся-

цами и годами, приводя к повреждению тканей и формированию хронических критических состояний [49, 62]. Его клиническая картина часто стерта и может включать психоэмоциональные и когнитивные нарушения на фоне лабораторно подтвержденных иммунных дисфункций [62, 102]. Единые критерии SCI еще не определены, но его основные проявления могут быть систематизированы (табл. 1).

Таким образом, иммунная дисрегуляция представляет собой динамический процесс, начинающийся с острого воспаления, которое при потере контроля эволюционирует в каскад взаимосвязанных синдромов (SIRS/CARS/MARS), приводящих к критическому состоянию. Глубокие метаболические и эпигенетические перестройки лежат в основе репрограммирования иммунной системы [31], исходом которого при неудачном разрешении становится хронизация процесса в виде PICS или SCI.

Учитывая фундаментальность и индивидуальность этих нарушений, маловероятно, что будет найдена «золотая пуля» для терапии. Современные стратегии должны быть направлены не на глобальное подавление воспаления, а на тонкую иммуномодуляцию, целью которой является восстановление нарушенного иммунного гомеостаза и защитных функций организма. Это требует разработки методов топической диагностики нарушений иммунного статуса в реальном времени и персонализированных терапевтических подходов.

Топическая диагностика иммунных нарушений

Для топической диагностики иммунных нарушений целесообразно выделить иммунопатологических синдромов [1, 73], ассоциированных с различными типами иммунного ответа.

Ключевым моментом в запуске адаптивного иммунного ответа является представление антигена. Эту функцию выполняют специализированные клетки, такие как дендритные клетки, вулелевидные клетки и клетки Лангерганса, а также макрофаги и В-лимфоциты, особенно на локальном уровне. После этого происходит активация Т- и В-клеточных звеньев: Т-лимфоциты делятся на цитотоксические и Т-хелперы, которые опосредуют клеточные механизмы. В свою очередь, В-клетки вырабатывают антитела, что приводит к гуморальному ответу. В результате этих процессов обычно возникает воспалительная реакция, в которой участвует врожденный иммунитет. После первого контакта с антигеном формируется иммунологическая память, которая позволяет быстрее и эффективнее активировать защиту при повторном контакте с патогеном.

Клеточный ответ определяется и детализируется в соответствии с принципами Т1-, Т2- и Т3-клеточных реакций. Завершающими этапами иммунного ответа выступают его супрессия, формирование иммунологической памяти и, если требуется, активация восстановительных процессов в период выздоровления. Постинфекционные осложнения могут нарушать работу различных органов и систем. Иммунопатологические нарушения имеют разнообразную клиническую картину, которая определяется прежде всего органом-мишенью и типом иммунного повреждения (гипер- или гипореакция).

Постинфекционные поражения ЦНС

Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера в острой фазе болезни создает условия для проникновения иммунных клеток, что запускает дисфункцию микроглии. Поэтому перенесенные нейроинфекции являются мощным предиктором развития стойких неврологических и когнитивных нарушений. К наиболее значимым возбудителям, ассоциированным с такими последствиями, относятся *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, вирусы герпеса и энтеровирусы [93, 99].

В отдаленном периоде инфекционного процесса поражение ЦНС может манифестировать в виде: когнитивного дефицита («мозговой туман», нарушения памяти), аффективных расстройств (патологическая усталость, депрессия). У части пациентов, перенесших инфекцию, развивается миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости — тяжелое, мультисистемное заболевание, ключевым признаком которого является постнагрузочное недомогание (ухудшение состояния даже после незначительной физической или умственной нагрузки, длящееся от нескольких дней до месяцев) [17].

В основе данных состояний лежит комплексное повреждение, включающее как прямое воздействие патогена на нейроны, так и вторичный каскад иммунопатологических реакций (дисфункция микроглии и астроцитов), нарушающих нейрональный метаболизм и синаптическую передачу [57, 99].

Постинфекционные кардиоваскулярные синдромы

Перенесенные инфекции, вызванные широким спектром возбудителей (бактериальных: *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Neisseria gonorrhoeae* и др.; вирусных: SARS-CoV-2, *Rubivirus*, *Varicella Zoster*, энтеро- и аденовирусы, вирус гриппа и др.) могут инициировать не только изолированное воспаление структур сердца (эндокардит, миокардит, пе-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

TABLE 1. CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION

Симптом / Symptom	Показатель / Indicator
Общеклинические / General clinical	
Психоземotionalные и когнитивные нарушения Psychoemotional and cognitive impairment	Быстрая утомляемость, вялость. Депрессия. Ухудшение умственной работоспособности, снижение памяти Rapid fatigue, lethargy. Depression. Deterioration of mental performance, memory loss
Температура тела Body temperature	Постоянный или перемежающийся субфебрилитет с возможными пиками температуры > 38,0 °C и ознобами Persistent or intermittent low-grade fever with possible temperature peaks > 38.0 °C and chills
Лимфаденопатия / гепатомегалия / спленомегалия Lymphadenopathy / hepatomegaly / splenomegaly	Системное увеличение периферических лимфатических узлов. Пальпируются печень и селезенка Systemic enlargement of peripheral lymph nodes. The liver and spleen are palpable
Нарушение пищеварения Digestive disorders	Запор и поносы, вздутие живота Constipation and diarrhea, bloating
Нарушение метаболических процессов / Metabolic disorders	
Нарушения обмена белка Protein metabolism disorders	Мышечная атрофия (саркопения, кахексия). Общий белок < 50 г/л Muscle atrophy (sarcopenia, cachexia). Total protein < 50 g/L
Нарушение обмена углеводов Carbohydrate metabolism disorders	Гликированный Hb > 6 Glycated Hb > 6
Нарушение обмена липидов Lipid metabolism disorders	Триглицериды натощак > 3,0 ммоль/л Fasting triglycerides > 3.0 mmol/L
Нарушения кислотно-щелочного баланса Acid-base balance disorders	Метаболический ацидоз – HCO₃ – в сыворотке крови < 24 ммоль/л, pH мочи < 5,0 Metabolic acidosis (HCO ₃) in serum < 24 mmol/L, urine pH < 5.0
Органые нарушения / Organ disorders	
Изменения, связанные с повреждением органов и тканей Changes associated with organ and tissue damage	Повышение билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, ЛДГ Increased bilirubin, AST, ALT, urea, creatinine, LDH
Нарушения функции иммунной системы Immune system dysfunction	Формирование различных, в том числе комбинированных, иммунопатологических синдромов Development of various, including combined, immunopathological syndromes
Нарушения гемостаза Hemostasis disorders	Фибриноген < 1,5 г/л, D-димер более 243 нг/мл Fibrinogen < 1.5 g/L, D-dimer greater than 243 ng/mL
Лабораторные нарушения / Laboratory disorders	
Лейкоцитоз Leukocytosis	> 12 × 10⁹/л или содержание молодых форм гранулоцитов более 10% > 12 × 10 ⁹ /L or young granulocyte count greater than 10%
СРБ CRP	Более 5 мг/л Greater than 5 mg/L
Ферритин в сыворотке Serum ferritin	> 500 мкг/л > 500 µg/L
Цитопения с вовлечением более 2 клеточных ростков Cytopenia involving more than 2 cell lines	Hb < 90 г/л, тромбоциты < 100 × 10⁹/л, нейтрофилы < 1 × 10⁹/л, лимфоциты < 1,0 × 10⁹/л Hb < 90 g/L, platelets < 100 × 10 ⁹ /L, neutrophils < 1 × 10 ⁹ /L, lymphocytes < 1.0 × 10 ⁹ /L
НК-клетки, ЦТЛ NK cells, CTLs	Снижение или отсутствие активности Decreased or absent activity
Цитокины IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF Cytokines IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF	Повышены Are elevated

рикардит), но и выступать триггером долгосрочных сердечно-сосудистых нарушений [33, 98].

Ключевыми механизмами повреждения выступают: прямое цитопатическое действие возбудителя, иммуноопосредованное воспаление с формированием аутоантител, а также тромбоз эмболические события, обусловленные эндокардиальным повреждением или гиперкоагуляцией. Данные процессы клинически манифестируются острыми цереброваскулярными нарушениями (инсульт), прогрессирующей сердечной недостаточностью, жизнеугрожающими аритмиями, инфарктами внутренних органов и формированием внутрисердечных абсцессов.

Эндотелиальная дисфункция и микроваскулярные повреждения

Эндотелий сосудов представляет собой метаболически активную систему, регулирующую сосудистый тонус, гемостаз и воспалительные реакции. Инфекционные агенты различных классов способны инициировать и поддерживать эндотелиальную дисфункцию, которая нередко персистирует после разрешения острой фазы заболевания, обуславливая развитие отдаленных сердечно-сосудистых осложнений [96, 98].

Ключевыми патогенетическими механизмами повреждения эндотелия выступают: прямое цитопатическое действие патогенов (для SARS-CoV-2 — через рецептор АПФ2), дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы с накоплением вазоконстриктора ангиотензина II, окислительный стресс со снижением биодоступности оксида азота, а также иммуноопосредованное повреждение с развитием феномена «иммунотромботической бури» [88, 100]. На уровне микроциркуляции эти процессы клинически манифестируются микротромбозами (цереброваскулярные нарушения, инфаркты внутренних органов), повышением сосудистой проницаемости и структурной перестройкой микрососудов, что может оцениваться неинвазивно по состоянию ретинальных сосудов [88].

Поражения респираторного тракта

Стойкие морфофункциональные нарушения архитектоники респираторной системы, затрагивающие паренхиму легких, бронхи и бронхиолы, представляют собой типичное последствие некупированного инфекционно-воспалительного процесса. Наиболее часто они ассоциированы с бактериальными и вирусными респираторными патогенами. Патогенетическую основу этих нарушений составляет неконтролируемое воспаление, ведущее к деструкции здоровой ткани и прогрессирующему фиброзированию [68].

Глобальный опыт пандемии SARS-CoV-2 стал наглядным подтверждением этого универсального механизма, продемонстрировав способность

вирусных агентов инициировать аналогичный каскад с исходом в постинфекционный пневмофиброз и хроническую дыхательную недостаточность [11, 12, 72].

Поражения желудочно-кишечного тракта

Острые инфекционные гастроэнтериты не ограничиваются кратковременным нарушением ключевых функций желудочно-кишечного тракта. Значительная часть патогенов (включая *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* spp., ротавирусы, аденовирусы и др.) обладает способностью запускать каскад иммунопатологических реакций, лежащих в основе развития отдаленных постинфекционных синдромов. К их числу относятся: функциональные расстройства (синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия); аутоиммунные и иммуноопосредованные заболевания (болезнь Крона, язвенный колит, реактивный артрит, синдром Гийена–Барре); экстраинтестинальные органые повреждения (панкреатит, печеночная недостаточность); онкологические последствия (неоплазии желудочно-кишечного тракта) [54].

Кишечный дисбиоз усугубляет системное воспаление, а повреждение митохондрий энтероцитов приводит к дефициту клеточной энергии (АТФ), что может служить прямой причиной выраженной астении и непереносимости физических нагрузок у реконвалесцентов.

Отдельно необходимо обратить внимание на поражения гепатобилиарной системы, в частности на постинфекционный фиброз печени. Печень, будучи центральным органом метаболизма и иммунного надзора, часто вовлекается в инфекционный процесс как при прямых гепатотропных инфекциях (вирусы гепатитов В, С), так и в рамках системных вирусных и бактериальных заболеваний. Персистирующее воспаление, вызванное инфекционными агентами, активирует звездчатые клетки печени, которые трансформируются в миофибробластоподобные клетки, продуцирующие избыточное количество внеклеточного матрикса. Этот процесс, известный как фиброгенез, при прогрессировании приводит к замещению функциональной паренхимы соединительной тканью с формированием фиброза, а в дальнейшем — цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Помимо вирусных гепатитов, фиброз печени может индуцироваться системными инфекциями (сепсис, COVID-19) вследствие массивного цитокинового шторма, микротромбозов портального тракта и холестатического повреждения гепатоцитов.

Поражения мочевыделительной системы

Инфекции мочевыводящих путей, этиологически связанные с уропатогенными штаммами

Escherichia coli, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus saprophyticus*, несут в себе значительный риск отдаленных ренальных осложнений [91, 95]. У 5–22% пациентов в течение 6 месяцев после купирования острой инфекции формируется постинфекционная нефропатия, проявляющаяся как клинически, так и в виде бессимптомного рубцевания почечной паренхимы [47]. Особую настороженность вызывает отдаленный риск развития артериальной гипертензии и хронической болезни почек у пациентов, перенесших пиелонефрит в детском возрасте. У 15% таких пациентов к постподростковому возрасту может сформироваться терминальная почечная недостаточность.

Поражения кожи

Кожа как крупнейший орган и экологическая ниша для комменсальной микробиоты при нарушении барьерной функции становится входными воротами для патогенов, способных вызывать не только острые инфекции, но и отдаленные иммунопатологические состояния. Тяжесть и характер процесса определяются вирулентностью возбудителя (такого как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*) и иммунным статусом макроорганизма.

Помимо локальных гнойно-воспалительных заболеваний (импетиго, рожа), стрептококковая инфекция может выступать триггером системных иммунных реакций, включая псориаз и ряд других патологий. Вирусные инфекции также вносят значительный вклад в структуру постинфекционной дерматологической патологии, что обусловлено как прямым повреждением кожи, так и опосредованными иммунными нарушениями [10].

Перенесенная корь может приводить к стойким рубцовым изменениям кожи. SARS-CoV-2 ассоциирован с развитием телогеновой и гнездной алопеции (отмечаемой у 42,3% женщин и 6,2% мужчин), полиморфных экзантем [42, 80] и атопического дерматита [12].

Локальные иммунопатологические реакции, практически всегда сопровождаются общими симптомами, отражающими активность процесса — это лихорадка (субфебрильная или фебрильная (до 38–39 °С) температура неясного генеза, не связанная с инфекцией), астения (выраженная, порой инвалидизирующая слабость и утомляемость, снижение работоспособности), потеря веса.

В рамках постинфекционного синдрома описанная выше клиническая симптоматика (артралгии, миалгии, кожные высыпания, выраженная астения, парестезии) может рассматриваться как проявление персистирующей иммунной дис-

регуляции на тканевом уровне. Хроническое воспаление, дисбаланс цитокинов и активация аутореактивных клонов, запущенные инфекционным агентом, клинически манифестируют именно через эти локальные синдромы, что объясняет гетерогенность жалоб у таких пациентов. И у таких больных необходимо выявить проявления и иммунопатологические синдромы связанные непосредственно с компонентами клеточного и гуморального иммунитета.

Клеточный ответ классифицируют на T1-, T2- и T3-ответ в зависимости от профиля цитокинов и эффекторных клеток.

T1-ответ (гиперреакция IVa по EAACI) реализуется Th1- и Tc1-клетками, дифференцирующимися под влиянием IL-12, IL-23 и IFN γ , продуцируемых антигенпрезентирующими клетками. Th1 секретируют IFN γ , лимфотоксин и TNF α , что обуславливает образование гранулем, переключение В-клеток на синтез IgG1 и IgG3, а также активацию цитотоксичности. В ответ вовлекаются врожденные клетки (ILC1, NK, классически активированные макрофаги M1), высвобождающие медиаторы воспаления (активные формы кислорода, протеазы, провоспалительные цитокины), что ведет к повреждению тканей и клиническим проявлениям гиперчувствительности [23, 75, 83].

T2-ответ (гиперреакция IVb по классификации EAACI) опосредуется Th2-клетками, которые под контролем IL-4 приобретают свой фенотип. Th2-клетки синтезируют IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 и эотаксины (CCL11, CCL24, CCL26). Ключевыми цитокинами являются IL-4 и IL-13, которые стимулируют переключение В-клеток на продукцию IgE. IL-13 также участвует в ремоделировании тканей. IL-5 способствует росту и привлечению эозинофилов, IL-31 связан с зудом, а эотаксины выступают хемоаттрактантами для эозинофилов [41, 52, 58]. ILC2 и макрофаги раннего типа обеспечивают ранний источник IL-4, что способствует дифференцировке Th2-клеток [77, 78]. IL-4 и IL-13 также активируют альтернативные макрофаги, обладающие супрессорным фенотипом [95, 96].

T3-ответ (гиперреакция IVc по классификации EAACI) связан с Th17, ILC3 и другими клетками, продуцирующими цитокины семейства IL-17, что приводит к развитию нейтрофильного воспаления. Th17-клетки дифференцируются под влиянием интерлейкинов IL-6, IL-21, IL-23 и трансформирующего фактора роста β (TGF- β), которые синтезируются антигенпрезентирующими клетками. Основными эффекторными цитокинами являются IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 и гранулоцитарно-колониестимулирующий фак-

тор (G-CSF). IL-17A/F стимулируют продукцию IL-8 стромальными клетками и ILC3, что способствует рекрутированию нейтрофилов и играет ключевую роль в защите от грибковых и бактериальных инфекций [76].

Иммуносупрессия, или подавление иммунного ответа, включает угнетение пролиферации и функций Т- и В-лимфоцитов, усиление их апоптоза, активацию супрессорных клеток (Treg, Breg, мезенхимальные стволовые клетки, миелоидные супрессоры и другие) и изменение цитокинового баланса. Иммуносупрессия может быть физиологической (например, при беременности, в раннем возрасте или в процессе старения) или патологической (в результате инфекций, иммунодефицитов или неблагоприятных факторов). Она также может быть индуцирована лекарственными препаратами или облучением. Недостаточность иммуносупрессии приводит к аутоиммунным заболеваниям, тогда как ее избыточность способствует развитию опухолей и повышению восприимчивости к инфекциям [61, 101].

Параллельно с клеточными механизмами развивается гуморальный ответ, который осуществляется В-лимфоцитами через синтез антител (иммуноглобулинов). Антитела нейтрализуют патогенные микроорганизмы, активируют систему комплемента и маркируют клетки-мишени для фагоцитоза. Основные классы иммуноглобулинов включают А, М, G, Е и D (с подклассами IgG1-4 и IgA1-2), каждый из которых выполняет специфические функции.

Иммуноглобулин А (IgA) обеспечивает местный иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и других органов. Дефицит IgA является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом, который может протекать бессимптомно или способствовать развитию рецидивирующих инфекций и дисбактериозов [16, 17, 94]. Некоторые микроорганизмы, такие как *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа В и *Blastocystis*, вырабатывают ферменты, разрушающие IgA, что приводит к приобретенному иммунодефициту [43, 86, 74]. Избыточное количество или дисфункция IgA ассоциированы с IgA-нефропатией (болезнь Берже) [26, 84], васкулитом (пурпура Шенлейна–Геноха) [79, 81] и глютенной энтеропатией [87].

IgG является доминирующим классом сывороточных антител, составляющим около 75–80% от общего количества. Он обеспечивает нейтрализацию токсинов и вирусов, опсонизацию, антителозависимую цитотоксичность и активацию классического пути комплемента. Дефициты отдельных подклассов IgG повышают риск разви-

тия определенных инфекций. Имеет 4 подкласса, отвечающих за разные типы иммунного ответа (IgG1 – 65%, IgG2 – 25%, IgG3 – 6% и IgG4 – 4%). Дефициты подклассов IgG приводят к повышенной чувствительности к определенным инфекциям.

Наиболее частой патологией считается дефицит IgG1. Проявляется общей гипогаммаглобулинемией и склонностью к вирусно-бактериальным инфекциям дыхательных путей и вирус-индуцированной бронхиальной астме.

Дефицит IgG2 сопровождается ослаблением защиты против инкапсулированных бактерий (пневмококков, менингококков), что клинически проявляется рецидивирующими отитами, синуситами и пневмониями; в тяжелых случаях возможны хроническая обструктивная болезнь легких, менингит и пневмония. Согласно литературным данным, селективный дефицит IgG2 выявляется у 10% пациентов с бронхоэктазами и может сочетаться с синдромом Луи–Бар, а также с комбинированным дефицитом IgA и IgG4. Кроме того, данный иммунодефицит ассоциирован с рядом аутоиммунных состояний, включая системную красную волчанку, первичный синдром Шегрена, ювенильный диабет, аутоиммунную цитопению и геморрагический васкулит.

Недостаток иммуноглобулина G3 (IgG3) часто сопровождается инфекциями бронхолегочной системы, ЖКТ и кожи.

Диагностика дефицита IgG4 затруднена. Его низкий уровень в крови здоровых лиц не позволяет однозначно определить снижение как признак недостатка антител.

Сочетание дефицитов разных классов и подклассов иммуноглобулинов (например, IgG4 с IgG2 и IgA) обычно усиливает проявления инфекционных заболеваний [40, 75].

Избыток IgG (моноклональные гаммопатии) может указывать на лимфопролиферативные заболевания (миеломная болезнь) или хронические воспалительные процессы [35, 45, 70, 97].

Иммуноглобулины М (IgM) – антитела острой фазы, первыми реагирующие на инфекцию. Их снижение в основном отмечается при иммунодефицитах различной этиологии. Повышение уровня IgM – маркер острой или хронически текущей инфекции, аутоиммунных процессов, но также может возникать после приема некоторых лекарственных препаратов, стресса, интенсивных физических нагрузок [67, 69].

Иммуноглобулин Е (IgE) в норме присутствует в крайне низких концентрациях, но играет ключевую роль в противопаразитарной защите и аллергических реакциях. Повышение уровня IgE характерно для паразитарных инвазий, атопиче-

ских заболеваний и некоторых первичных иммунодефицитов [44, 85].

Анализ иммунопатологических синдромов подчеркивает важность баланса в работе иммунной системы. Нарушение активации, недостаточность или гиперреактивность отдельных компонентов могут привести к тяжелым заболеваниям. Понимание этих механизмов необходимо для разработки методов диагностики и лечения, которые должны подтверждаться объективными лабораторными исследованиями [92].

Лабораторные исследования в диагностике иммунных нарушений

Лабораторная диагностика нарушений в работе иммунной системы является обязательным этапом верификации постинфекционных синдромов [18, 34]. Важно отметить, что первичную информацию о состоянии иммунной системы можно получить не только с помощью специализированных иммунологических тестов, но и при анализе рутинных показателей.

Клинический анализ крови имеет фундаментальное значение для первичной оценки состояния иммунной системы, позволяя охарактеризовать баланс между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета [18, 30, 31].

В контексте постинфекционной патологии особого внимания заслуживают: лейкоцитоз (характерный для воспалительных процессов); стойкая лейкопения и лимфопения (как маркеры истощения иммунной системы или персистенции вирусной инфекции), моноцитоз (возможный признак вялотекущего воспалительного процесса), эозинофилия (ассоциированная с ау-

тоиммунными и аллергическими реакциями постинфекционного генеза).

Клинический анализ крови с построением лейкоцитарных матриц позволяет определить тип и характер иммунного ответа [25, 32]. Тип реакции иммунной системы отражает состояние врожденного и приобретенного иммунитета (табл. 2), а характер описывает механизм костномозговой реакции, влияющей на состояние иммунной системы (табл. 3). Определение иммунотипов помогает выбрать тактику для детального иммунологического исследования и выявить локальные проблемы в разных компонентах иммунной системы [1, 32]. Оценка субпопуляционного состава клеток крови имеет важное клиническое значение, свидетельствуя о функциональной активности или недостаточности конкретного звена иммунной системы [7, 21, 22, 34]. При изучении субпопуляции лимфоцитов целесообразно использовать значения, полученные С.В. Хайдуковым с соавторами (табл. 4) [11, 39, 40]. Дополнительный набор клеточных маркеров позволяет уточнять тип и функциональное состояние изучаемых клеток [24, 37, 38].

Лабораторная оценка гуморального звена иммунитета у пациентов с постинфекционными синдромами включает определение ряда ключевых показателей. Определение уровней иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE) остается основным методом диагностики иммунодефицитов, связанных с нарушением синтеза антител. В целях углубленной иммунологической диагностики определяют субклассы IgG, уровень секреторного IgA и соотношение κ/λ-цепей. Референтные

ТАБЛИЦА 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА ПО ОБЩЕМУ АНАЛИЗУ КРОВИ

TABLE 2. DETERMINATION OF THE TYPE OF IMMUNE RESPONSE BASED ON A GENERAL BLOOD TEST

Показатели Indicators		Лимфоциты, абс. Lymphocytes, abs.		
		↓	N	↑
Лейкоциты, абс. Leukocytes, abs.	↑	Активация врожденного иммунитета Activation of innate immunity	Активация врожденного иммунитета Activation of innate immunity	Активация адаптивного иммунитета Activation of adaptive immunity
	N	Угнетение иммунитета Suppression of immunity	Ареактивность иммунитета Immune system reactivity	Активация адаптивного иммунитета Activation of adaptive immunity
	↓	Угнетение иммунитета Suppression of immunity	Угнетение иммунитета Suppression of immunity	Активация адаптивного иммунитета Activation of adaptive immunity

Примечание. ↑ – повышено; N – норма; ↓ – понижено.

Note. ↑, increased; N, normal; ↓, decreased.

ТАБЛИЦА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРА РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА ПО ОБЩЕМУ АНАЛИЗУ КРОВИ

TABLE 3. DETERMINATION OF THE NATURE OF THE IMMUNE RESPONSE BASED ON A GENERAL BLOOD TEST

Показатели Indicators		Лимфоциты, % Lymphocytes, %		
		↓	N	↑
Лимфоциты, абс. Lymphocytes, abs.	↑	Асимметричная стимуляция лейкопоэза Asymmetrical stimulation of leukopoiesis	Активация лимфопоэза Activation of lymphopoiesis	Активация лимфопоэза Activation of lymphopoiesis
	N	Асимметричная стимуляция лейкопоэза Asymmetrical stimulation of leukopoiesis	Нормореакция Normoreaction	Недостаточная активация лимфопоэза Insufficient activation of lymphopoiesis
	↓	Декомпенсированный лейкопоэз Decompensated leukopoiesis	Недостаточная активация лимфопоэза Insufficient activation of lymphopoiesis	Недостаточная активация лимфопоэза Insufficient activation of lymphopoiesis

Примечание. ↑ – повышено; N – норма; ↓ – понижено.

Note. ↑, increased; N, normal; ↓, decreased.

ТАБЛИЦА 4. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ И АБСОЛЮТНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

TABLE 4. RELATIVE AND ABSOLUTE CONTENT OF THE MAIN POPULATIONS OF LYMPHOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD

Популяции и субпопуляции Populations and subpopulations	Относительное количество клеток (%) Relative cell count (%)	Абсолютное количество клеток ($\times 10^9/\text{л}$) Absolute cell count ($\times 10^9/\text{L}$)
Лимфоциты (CD45^{bright}) Lymphocytes (CD45 ^{bright})	28-36	1,363-2,808
В-клетки общие (CD3⁺CD19⁺) Total B cells (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	7-17	0,111-0,376
НК-клетки (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) NK cells (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	8-17	0,123-0,369
Т-клетки общие (CD3⁺CD19⁻) Total T cells (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	61-85	0,946-2,079
Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺) T helper cells (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	35-55	0,576-1,336
Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺) Cytotoxic T cells (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	19-35	0,372-0,974
НКТ-клетки (CD16⁺CD56⁺CD3⁺) NKT cells (CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD3 ⁺)	0,5-6	0,007-0,165
Расчетные показатели Calculated parameters		
Индекс соотношения (Th/Tc) Ratio index (Th/Tc)	1,5-2,6	
Контрольная сумма (Т + В + НК) Control sum (T + B + NK)	100 $\pm$ 5%	

ТАБЛИЦА 5. НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

TABLE 5. NORMATIVE VALUES OF IMMUNOGLOBULIN LEVELS

Возраст Age	Показатель Indicator			
	IgG (г/л) IgG (g/L)	IgA (г/л) IgA (g/L)	IgM (г/л) IgM (g/L)	IgE (кЕд/л) IgE (kU/L)
1-3 мес. 1-3 months	3,5-9,0	0,1-0,8	0,1-1,2	0-20
3-12 мес. 3-12 months	5,0-12,0	0,4-1,0	0,15-1,5	0-30
1-3 года 1-3 years	4,5-9,2	0,45-1,35	0,2-1,6	0-40
3-10 лет 3-10 years	7,0-16,0	0,6-3,05	0,3-1,8	0-70
10-16 лет 10-16 years	7,2-17,0	0,7-3,25	0,2-1,9	0-85
Старше 16 лет Over 16 years old	7,0-18,0	0,9-4,5	0,4-2,3	0-100

интервалы для указанных показателей варьируют в зависимости от возраста пациента (табл. 5).

Важное значение имеет выявление специфических антител к возбудителям, особенно при инфекциях, способных персистировать или вызывать иммуносупрессию (вирусы герпес-группы, ВИЧ, онкогенные вирусы), а также при хронических инфекциях (сифилис, туберкулез, токсоплазмоз) [18, 34].

Обнаружение аутоантител в сыворотке крови позволяет верифицировать аутоиммунный генез постинфекционных поражений, что критически важно для выбора тактики лечения.

Для диагностики воспалительных процессов и мониторинга их активности используются такие маркеры, как С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А, ферритин, фибриноген, гаптоглобин, церулоплазмин, прокальцитонин, пресептин, α -1-антитрипсин и компоненты комплемента (С3, С4). Эти показатели помогают оценить степень системного воспаления в отдаленном периоде.

Ориентировочную оценку гуморального статуса дает расчетный коэффициент разницы между общим белком и альбумином (значение < 19 указывает на угнетение иммунитета). Более детальную информацию получают при электрофорезе сыворотки крови, позволяющем оценить соотношение альбуминов и глобулиновых фракций (α 1, α 2, β , γ). γ -фракция соответствует иммуноглобулинам, а α - и β -глобулины отражают уровень белков острой фазы и компонентов комплемента [27,30, 31].

Важную роль в оценке состояния иммунной системы играют биохимические анализы. Эти исследования позволяют выявить особенности обменных процессов в организме (табл. 6) и определить, насколько эффективно функционируют отдельные органы и системы (табл. 7). Нарушения обмена веществ могут быть как следствием иммунной дисфункции, так и служить ее причиной, усугубляя постинфекционное состояние.

Классификация постинфекционного синдрома

Единая классификация постинфекционного синдрома в настоящее время отсутствует. В разных источниках это состояние обозначается как Post-Acute Infection Syndrome (PAIS, постинфекционный синдром). Это широкий термин, описывающий состояния, связанные с различными инфекциями (COVID-19, грипп, лихорадки Эбола, денге, боррелиоз, полиомиелит и пр.) поэтому имеет смысл по этиологии возникновения выделять:

- Бактериальные инфекции: стрептококковые, пневмококковые, туберкулезные, кишечные инфекции.
- Вирусные инфекции: грипп, герпес-вирусы, гепатиты, ВИЧ-инфекция.
- Грибковые инфекции: кандидоз, аспергиллез, криптококкоз.
- Паразитарные инфекции: малярия, токсоплазмоз, амебиаз.
- Микс-инфекции: воздействие нескольких инфекционных агентов.

Помимо общей симптоматики (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, головные боли, мышечные боли,

ТАБЛИЦА 6. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ОТОБРАЖАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

TABLE 6. LABORATORY INDICATORS REFLECTING METABOLIC DISORDERS IN THE HUMAN BODY

Показатель Indicator	Клиническая интерпретация Clinical Interpretation
Глюкоза < 3,5 ммоль/л или > 10 ммоль/л без диабета в анамнезе Glucose < 3.5 mmol/L or > 10 mmol/L without a history of diabetes	Гипогликемия или гипергликемия (стресс-индуцированная) как нарушение углеводного обмена Hypoglycemia or hyperglycemia (stress-induced) as a carbohydrate metabolism disorder
Лактат > 2,0 ммоль/л Lactate > 2.0 mmol/L	Маркер тканевой гипоксии и анаэробного метаболизма, лактоацидоз – одна из основных причин слабости и утомления A marker of tissue hypoxia and anaerobic metabolism, lactic acidosis is one of the main causes of weakness and fatigue
ЛДГ более 220 Ед/л LDH over 220 U/L	Патологические процессы, сопровождающиеся разрушением клеток и потерей цитоплазмы Pathological processes accompanied by cell destruction and loss of cytoplasm
Холестерин < 3,0 ммоль/л или > 5,2 ммоль/л Cholesterol < 3.0 mmol/L or > 5.2 mmol/L	Нарушение липидного обмена. Дисфункция иммунной системы может быть связана со снижением уровня холестерина Lipid metabolism disorder. Immune system dysfunction may be associated with decreased cholesterol levels
Общий белок менее 60 г/л и альбумин менее 30 г/л Total protein less than 60 g/L and albumin 30 g/L	Белковая недостаточность как причина иммунных нарушений Protein deficiency as a cause of immune disorders
Мочевая кислота > 200-420 мкмоль/л Uric acid > 200-420 μmol/L	Повышение при усиленном катаболизме пуринов (онкология, цитолиз), подагре Elevated with increased purine catabolism (cancer, cytolysis), gout
Аммиак > 11-35 мкмоль/л Ammonia > 11-35 μmol/L	Нарушения цикла мочевины. Повышается при печеночной недостаточности, синдроме Рейе Urea cycle disorders. Increased in liver failure, Reye's syndrome
Дефицит оснований (BE) < -2 ммоль/л Base deficiency (BE) < -2 mmol/L	Метаболический ацидоз Metabolic acidosis

повышение температуры тела, потливость, раздражительность) имеет смысл выделить по локализации поражения, связанные с отдельными органами и/или системами:

- Центральная нервная система: энцефалит, менингит, невралгии, полирадикулоневропатии.
- Сердечно-сосудистая система: миокардит, перикардит, аритмии, кардиомиопатия.
- Дыхательная система: хронический бронхит, пневмония, плеврит.
- Желудочно-кишечный тракт: гастроэнтериты, колиты, панкреатит, холангит.
- Опорно-двигательный аппарат: артриты, миалгии, артралгии.
- Кожные покровы: дерматозы, экзема, псориаз, аллергические реакции.

По длительности течения заболевания необходимо выделить:

- Острую фазу: первые недели после острого инфекционного процесса.

– Подострую фазу: сохранение некоторых симптомов на протяжении месяца-двух после острой фазы.

– Хроническую форму: стойкое течение симптомов продолжительностью более трех месяцев, иногда сопровождающихся рецидивами.

В зависимости от тяжести синдрома и выраженности его симптомов выделяют три уровня: легкий, среднетяжелый и тяжелый (табл. 8).

Учитывая, что в основе патогенеза постинфекционного синдрома лежат иммунные нарушения, необходимо отдельно выделить механизмы этих нарушений, классифицируя их по типу дисфункции и уровню поражения иммунной системы.

По типу иммунного ответа:

- Гипореактивный вариант: системное воспаление с доминированием противовоспалительных реакций с угнетением врожденного и/или адаптивного иммунитета или ареактивностью.

ТАБЛИЦА 7. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ, ОТОБРАЖАЮЩИЕ ДИСФУНКЦИЮ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

TABLE 7. LABORATORY MARKERS REFLECTING DYSFUNCTION OF ORGANS AND SYSTEMS OF THE HUMAN BODY

Показатель Indicator	Клиническая интерпретация Clinical Interpretation
Дисфункция центральной нервной системы Central nervous system dysfunction	
S100-белок более 0,11 мкг/л S100 protein greater than 0.11 µg/L	При повреждении глиальных клеток, меланоме In glial cell damage, melanoma
Нейронспецифическая енолаза (NSE) более 17,0 Neuron-specific enolase (NSE) greater than 17.0	Маркер некроза нейронов, мелкоклеточного рака легких Is a marker of neuronal necrosis, small cell lung cancer
Аммиак > 35 мкмоль/л Ammonia > 35 µmol/L	При печеночной недостаточности (энцефалопатия) In liver failure (encephalopathy)
Дисфункция сердечно-сосудистой системы Cardiovascular dysfunction	
Тропонины (I, T) Troponins (I, T)	Повышение при ишемии миокарда (вторичной или первичной) Increased in myocardial ischemia (secondary or primary)
Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) > 300 пг/мл Brain natriuretic peptide (NT-proBNP) > 300 pg/mL	Маркер перегрузки желудочков и сердечной недостаточности Is a marker of ventricular overload and heart failure
Дисфункция дыхательной системы Respiratory dysfunction	
Газы артериальной крови PaO₂/FiO₂ (индекс оксигенации) < 300 мм рт. ст. Arterial blood gases PaO ₂ /FiO ₂ (oxygenation index) < 300 mmHg	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Легкая степень: 200-300. Средняя степень: 100-200. Тяжелая степень: < 100 Acute respiratory distress syndrome (ARDS). Mild: 200-300. Moderate: 100-200. Severe: < 100
PaCO₂ > 45 мм рт. ст. (гиперкапния) PaCO ₂ > 45 mmHg (hypercapnia)	Признак гиповентиляции или неэффективности газообмена Sign of hypoventilation or ineffective gas exchange
SaO₂ < 90% (сатурация) SaO ₂ < 90% (saturation)	Гипоксия на фоне оксигенотерапии Hypoxia during oxygen therapy
Дисфункция печени Liver dysfunction	
АЛТ > 2 × верхней границы нормы (ВГН) 35 Ед/л ALT > 2 × upper limit of normal (ULN) 35 U/L	Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – специфичный маркер повреждения клеток печени Alanine aminotransferase (ALT) is a specific marker of liver cell damage
АСТ > 2 × ВГН 35 Ед/л AST > 2 × ULN 35 U/L	Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – фермент, содержащийся в печени, сердце и мышцах Aminotransferase (AST) is an enzyme found in the liver, heart, and muscles
Билирубин общий > 20 мкмоль/л Total bilirubin > 20 µmol/L	Продукт распада гемоглобина, миоглобина и цитохромов. Повышается при повреждении печеночных клеток (воспалительного, токсического, характера) и/или обструкции желчного протока A breakdown product of hemoglobin, myoglobin, and cytochromes. Increases with liver cell damage (inflammatory, toxic) and/or bile duct obstruction

Таблица 7 (продолжение)
Table 7 (continued)

Показатель Indicator	Клиническая интерпретация Clinical Interpretation
Билирубин непрямой (свободный) > 18 мкмоль/л Indirect (free) bilirubin > 18 µmol/L	Нарушение функциональной и/или анатомической целостности печеночных клеток Impaired functional and/or anatomical integrity of liver cells
Щелочная фосфатаза (ЩФ) > 1,5 × ВГН; 150 Ед/л Alkaline phosphatase (ALP) > 1.5 × ULN; 150 U/L	Фермент, участвующий в обмене фосфора. Повышение при заболевании печени (холестаз, гепатит) и костной системы (опухоли, болезни роста) An enzyme involved in phosphorus metabolism. Increased in liver disease (cholestasis, hepatitis) and skeletal disease (tumors, growth disorders)
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) > 2 × ВГН; 55 Ед/л Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) > 2 × ULN; 55 U/L	Фермент, участвующий в обмене аминокислот, маркер заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы An enzyme involved in amino acid metabolism, a marker of liver, biliary tract, and pancreatic diseases
Дисфункция поджелудочной железы Pancreatic dysfunction	
Амилаза > 3 × ВГН Липаза > 3 × ВГН Amylase > 3 × ULN Lipase > 3 × ULN	Маркер заболеваний поджелудочной железы Pancreatic disease marker
Дисфункция почек Kidney dysfunction	
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Ниже 90 мл/мин/1,73 м Glomerular filtration rate (SFR). Below 90 mL/min/1.73 m	Интегральный показатель, который рассчитывается по уровню креатинина в крови, возрасту и полу An integrated indicator calculated based on blood creatinine levels, age, and gender
Креатинин сыворотки более 110 мкмоль/л Serum creatinine greater than 110 µmol/L	Конечный продукт распада креатина. Основной показатель фильтрационной способности почек The end product of creatine breakdown. The primary indicator of renal filtration capacity
Мочевина (азот мочевины крови, АМК) более 8,3 ммоль/л Urea (blood urea nitrogen, BUN) greater than 8.3 mmol/L	Отражает выделительную функцию почек. Повышение (азотемия) признак нарушения выделительной функции. Может также зависеть от белковой диеты и обезвоживания Reflects renal excretory function. An increase (azotemia) is a sign of impaired excretory function. May also be affected by a protein-rich diet and dehydration
Цистатин С более 1,2 мг/л Cystatin C greater than 1.2 mg/L	Белок, фильтрующийся в клубочках. Более точный маркер СКФ, чем креатинин, выявляется раньше A protein filtered by the glomeruli. A more accurate marker of SFR than creatinine, it is detected earlier
NGAL (липокалин) более 106 нг/мл NGAL (lipocalin) greater than 106 ng/mL	Маркер острого повреждения канальцев почек. Повышается в течение нескольких часов после повреждения A marker of acute renal tubular injury. Increases within a few hours after injury
K⁺ < 3,0 или > 6,5 ммоль/л Na⁺ < 125 или > 155 ммоль/л Cl⁻ < 70 или > 160 ммоль/л K ⁺ < 3.0 or > 6.5 mmol/L Na ⁺ < 125 or > 155 mmol/L Cl ⁻ < 70 or > 160 mmol/L	Электролитные нарушения. Калий (K⁺) – основной катион внутриклеточной жидкости. Натрий (Na⁺) – основной катион внеклеточного пространства. Хлор (Cl⁻) – основной анион внеклеточной жидкости и желудочного сока Electrolyte disturbances. Potassium (K ⁺) is the main cation in intracellular fluid. Sodium (Na ⁺) is the main cation in the extracellular space. Chloride (Cl ⁻) is the main anion in extracellular fluid and gastric juice

Таблица 7 (окончание)
Table 7 (continued)

Показатель Indicator	Клиническая интерпретация Clinical Interpretation
Дисфункция системы гемостаза (ДВС-синдром) Hemostasis system dysfunction (DIC syndrome)	
Тромбоциты: < 100 × 10⁹/л или быстрое падение > 50% за 24 часа; > 450 тыс/мкл Platelets: < 100 × 10 ⁹ /L or a rapid decline of > 50% over 24 hours; > 450,000/ μ L	Играют ключевую роль в гемостазе при тромбоцитопении риск кровотечений (причины ДВС-синдром или снижение выработки), при тромбоцитозе риск тромбозов Play a key role in hemostasis in thrombocytopenia, a risk of bleeding (caused by DIC or decreased platelet production), and thrombocytosis, a risk of thrombosis
D-димер > 0,5 мг/л D-dimer > 0.5 mg/L	Маркер активации фибринолиза и микротромбозов Is a marker of fibrinolysis activation and microthrombosis
Протромбиновое время (ПВ/АЧТВ): > 1,5 × от контроля (9-15,5 сек) Prothrombin time (PT/APTT): > 1.5 × control (9-15.5 sec)	Определяет скорость образования сгустка (в секундах), оценивающий систему свертывания (внешний путь) и работу печени Determines the rate of clot formation (in seconds), assessing the coagulation system (extrinsic pathway) and liver function
Фибриноген: < 1,5 г/л (при потреблении) или > 4,0 г/л Fibrinogen: < 1.5 g/L (with consumption) or > 4.0 g/L	Белок, вырабатываемый печенью, ключевой компонент свертывающей системы крови. При повышении как белок острой фазы (ранняя стадия) A protein produced by the liver, a key component of the blood coagulation system. When elevated, it acts as an acute phase protein (early stage)
Антитромбин III (АТ III): Снижение < 70% (тяжелое потребление) Antithrombin III (AT III): Decreased to < 70% (heavy consumption)	Белок противосвертывающей системы крови, синтезируемый в печени, предотвращает избыточное тромбообразование This anticoagulant protein, synthesized in the liver, prevents excessive thrombus formation

— Гиперреактивный вариант: системное воспаление с доминированием провоспалительных реакций с активацией врожденного или адаптивного иммунитета.

— Смешанный вариант.

По уровню нарушения:

— Нарушение макрофагально-фагоцитарного звена: активация или недостаточность функции макрофагов (в т.ч. моноцитов) и/или NK-клеток.

— Нарушение клеточно-эффекторного звена: активация или недостаточность реакций: 1-го типа (цитотоксические Т-лимфоциты), 2-го типа (эозинофилы, базофилы, тучные клетки и IgE), 3-го типа (нейтрофилы).

— Нарушение гуморально-эффекторного звена: активация или недостаточность неспецифических факторов защиты, системы комплемента, интерферонов I и III типа, а также иммуноглобулинов (подклассы IgG, IgA).

Учитывая клонально-селекционный принцип реагирования иммунитета, необходимо также выделять комбинированные нарушения, затрагивающие несколько уровней одновременно.

Таким образом, на основе полученных данных пациента можно классифицировать по одному из шести иммунотипов (активация врожденного

иммунитета, активация адаптивного иммунитета, гиперреакция адаптивного иммунитета, дисрегуляция, иммунодефицит, ареактивность), а проведя топическую диагностику — определить локализацию и распространенность нарушений в иммунной системе. Важно понимать, что эти два подхода не противоречат, а дополняют друг друга, находясь на разных уровнях диагностического процесса.

Определение иммунотипа (эндотипа) — это стратегическая классификация, своего рода «карта», которая задает общее направление, объединяя пациентов в группы со сходными биологическими механизмами заболевания.

Топическая диагностика, в свою очередь, представляет собой прицельное выявление конкретных нарушений. Ее принципиальная значимость заключается в том, что она отвечает на ключевые для лечения вопросы: «где?» (локализация) и «в чем суть нарушения?» (характер патологии). Таким образом, топическая диагностика является основой для определения иммунотипа. Именно она позволяет перейти от общей терапии, основанной на статистических данных для данного иммунотипа, к по-настоящему индивидуализированному лечению, направленному на

ТАБЛИЦА 8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА

TABLE 8. DETERMINATION OF THE SEVERITY OF POST-INFECTIOUS SYNDROME

Признаки Signs	Легкая Mild	Среднетяжелая Moderate	Тяжелая Severe
Интенсивность симптоматики Symptom intensity	Слабая Weak	Умеренная Moderate	Выраженная Severe
Воздействие на организм в целом Effect on the body as a whole	Нет No	Не выражено Not expressed	Выражено Severe
Локализация процесса Process location	Местная, не более одного органа No more than one organ involved	Вовлечены другие органы Other organs	Генерализованный процесс Generalized
Нарушение функции пораженного органа Impaired function of the affected organ	Нет No	Имеется Present	Выражено Severe
Полиорганная недостаточность Multiple organ failure	Нет No	Нет No	Имеется Present
Дерегуляция иммунитета (иммунопатологические синдромы) Immune deregulation (immunopathological syndromes)	Не более одного, слабо выражены No more than one mildly expressed	Выражены Severe	Комбинированные Combined
Симптомы системного воспаления Symptoms of systemic inflammation	Нет No	Имеется Present	Выражено Severe
Периферические лимфатические органы Peripheral lymphatic organs	Не задействованы Not involved	Задействованы Involved	Задействованы Involved
Угроза для жизни Life-threatening	Нет No	Нет No	Имеется Present

коррекцию специфического дефекта, выявленного у конкретного пациента.

Профилактика и реабилитация постинфекционных синдромов и хронического системного воспаления

Профилактика — это комплекс мер (медицинских, социальных, гигиенических и образовательных), направленных на предупреждение заболеваний, устранение факторов риска, сохранение здоровья и предотвращение осложнений. Традиционно она делится на специфическую (вакцинация против конкретного возбудителя) и неспецифическую (общие меры для повышения иммунитета и гигиены).

Реабилитация — это комплекс медицинских и социальных мероприятий, направленных на восстановление не только утраченных функций организма, но и на предупреждение инвалидности, раннюю диагностику и коррекцию осложнений, сохранение работоспособности и социальной интеграции пациента. В контексте критических состояний и постинфекционных синдромов ключевым объектом реабилитационного воздействия становится иммунная система и непосред-

ственно хроническое системное воспаление [15, 36, 65, 90].

Иммунореабилитация — это специализированная область науки и практики, ориентированная на восстановление нормальной работы иммунной системы. Ее цель не ограничивается простым «лечением», а включает достижение полного выздоровления (в случае острого заболевания) или стойкой клинико-иммунологической ремиссии (при хроническом процессе); устранение причин иммунной дисрегуляции; восстановление метаболизма и межклеточных взаимодействий; целенаправленную иммунокоррекцию с использованием широкого арсенала средств [15]. Решению этих же задач служит и неспецифическая иммунопрофилактика.

На основе достижений современной иммунологии можно предложить эффективные методы помощи пациентам с иммунными нарушениями. Но монотерапия иммуноактивными препаратами часто бывает неэффективной из-за недостаточного учета ряда патогенетических механизмов. Поэтому иммунореабилитация должна носить комплексный характер и предусматривать решение следующих задач:

– устранение, по возможности, причин иммунных нарушений, таких как хронические инфекции, переохлаждение, перегревание, физические нагрузки, интоксикации, стресс, неполноценное питание, гормональные нарушения;

– использование препаратов, влияющих на внутриклеточный метаболизм и клеточное микроокружение, проведение детоксикационных мероприятий;

– реализация иммунокоррекционных схем, а в тяжелых ситуациях – оценка необходимости заместительной терапии.

При всей значимости проблемы практическое применение иммуностимулирующих препаратов сопряжено с рядом трудностей, поэтому выбор лекарственного средства следует обосновывать характером выявленных иммунных отклонений и клинической целесообразностью [56]. Исходя из патогенетических механизмов, различают иммунодепрессанты, иммуностимуляторы, таргетные средства и препараты заместительного действия (системного, либо локального применения).

При наличии системного воспалительного ответа целесообразно применение иммуносупрессивных средств – кратковременных схем глюкокортикостероидов, а также препаратов, нивелирующих ассоциированные реакции (нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные, колхицин, тамерон).

Имуностимуляторы подразделяются по механизму воздействия на два класса: влияющие на адаптивный иммунитет (лечебные вакцины) и на врожденный (бактериальные средства, иммунорегуляторные пептиды, интерферогены) [12, 14].

Специфическая иммунокоррекция активного типа базируется на использовании антигенсодержащих препаратов (вакцины), которые назначают на этапе ремиссии с целью индукции полноценного иммунного статуса, способного предотвратить рецидивирование, либо при вялотекущем хроническом процессе с незначительной симптоматикой.

Бактериальные иммуностимуляторы и их синтетические аналоги оказывают влияние главным образом на системы врожденного иммунитета и гуморального ответа. По технологии производства различают: лизирующие препараты и антигенные вытяжки бактерий (Бронхо-Ваксом, Бронхомунал, Исмиген, ИРС-19, Имудон); липополисахаридные комплексы (Пирогенал, Продигиозан); пептидогликановые олигомеры и фрагменты РНК (Ликопид) [11, 14].

Регуляторные пептиды иммунного действия включают тимические гормоны и их синтетиче-

ские производные: тимические пептидные фракции, выделенные из вилочковой железы крупного рогатого скота (Тактивин, Тималин, Вилозен), и искусственно синтезированные аналоги (Тимоген, Имунофан, Гепон).

Заместительное лечение предполагает парентеральное введение специфических иммуноглобулинов и сывороточных препаратов; при тяжелых нарушениях гуморального звена применяют иммуноглобулины для внутривенного введения (Привиджен, Гамулекс-С, Октагам).

Цитокиновая терапия реализуется по трем основным направлениям: 1) иммунотерапия экзогенными цитокинами (замещение дефицитных факторов); 2) блокирующая терапия против цитокинов (элиминация гиперпродукции с таргетным эффектом); 3) стимуляция продукции эндогенных цитокинов (активизация противоопухолевого звена, устранение дисбаланса цитокинового профиля). Отдельного внимания заслуживают индукторы интерферогенеза. При чрезмерной воспалительной активности рекомендованы антицитокиновые средства и препараты интерферона, тогда как рекомбинантные формы цитокинов (интерлейкин-2, интерферон- γ , колониестимулирующие факторы, фактор некроза опухоли) и индукторы интерферона показаны при состояниях иммуносупрессии.

К метаболотропным иммуномодуляторам относят препараты нуклеиновых кислот (животного происхождения: Деринат, Ферровир; грибкового: нуклеинат натрия), а также производные пиримидиновых и пуриновых оснований (метилурацил, изопринозин). Существенная роль отводится микроэлементам и витаминным соединениям: аминокислотным компонентам (глутамин, аргинин, лизин), аскорбиновой кислоте, кальциферолу, ретинолу, токоферолу, пиридоксину, цианокобаламину, фолатам, а также ионам цинка, железа, меди, селена и магния. Эти соединения обеспечивают сохранность эпителиальных барьеров, задействованы в продукции антимикробных пептидов и иммуноглобулинов, регулируют процессы дифференцировки, миграции, антигенраспознавания, а также влияют на течение воспаления и реализацию антиоксидантной защиты.

Обязательный компонент реабилитационной программы – санация очагов хронической инфекции, включая удаление патологических образований на коже и слизистых оболочках.

Таким образом, иммунокоррекция требует последовательного, многоуровневого подхода, в центре которого находится восстановление иммунного гомеостаза. Правильно проведенные мероприятия позволяют персонализировать те-

рапию и добиться не только клинического, но и глубокого иммунологического улучшения, что является залогом полного восстановления качества жизни и социальной интеграции пациента.

Проведение технологии профилактики и реабилитации постинфекционного синдрома

Показания к использованию медицинской технологии

Пациенты, перенесшие инфекционные заболевания, критические состояния, тяжелые травмы и хирургические вмешательства.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Отсутствуют.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Обеспечение выполнения предлагаемой медицинской технологии достигается использованием оборудования, разрешенного к применению Государственным реестром медицинских изделий, а также расходных материалов разрешенного образца.

Препараты для иммуносупрессивной терапии

Системного действия: Дексаметазон (рег. №: ЛП-001203 от 11.11.11); Преднизолон (рег. №: ЛП-003832 от 14.09.16);

Нестероидные противовоспалительные препараты: Аспирин (рег. №: П N013664/01 от 13.12.07); Кардиомагнил (РУ: ЛП-№(001000)-(РГ-РУ) от 11.07.22 – бессрочно); Индометацин (рег. №: П N012784/01 от 28.04.11).

Антигистаминные препараты: Ксизал (рег. №: П N016137/01 от 19.11.09); Эриус (рег. №: П N014704/02 от 06.08.10); Кларитин (рег. №: П N013494/01 от 12.12.07); Зиртек (рег. №: П N014186/01 от 13.08.08); Кестин (рег. №: ЛП-000789 от 03.10.11); Колхицин (рег. № ЛП-006678 от 28.12.2020); Тамерон (РУ: ЛП-006597 от 24.11.2020, переоформление 19.07.2022; РУ: ЛП-№-(007267)-(РГ-РУ) от 15.10.2024, РУ: ЛП-015624 от 02.07.2026).

Препараты для иммуностимулирующей терапии

Препараты бактериального происхождения: Ликопид (рег. №: ЛС-001438 от 23.09.11); Бронхо-Мунал (рег. №: П N011633/01 от 14.03.08. Дата перерегистрации: 12.10.15); Исмиген (рег. №: ЛП-002210 от 24.08.13).

Иммунометаболические препараты

Иммунорегуляторные пептиды: Плутоксим (рег. №: Р N002010/01 от 29.09.08, Дата перерегистрации: 22.04.19); Имунофан (рег. № Р N000106/02); Тимоген (рег. №: ЛС-002304 от 13.09.11); Деринат (рег. №: Р N002916/01 от 27.02.08); Изопринозин (рег. №: П N015167/01 от 18.09.08); Имунорикс (рег. №: ЛСР-005105/07 от 24.12.07); Натрия ну-

клеинат (рег. №: Р N001284/01 от 18.08.09); Полиоксидоний (рег. №: Р N002935/02 от 10.10.08).

Индукторы интерферона

Неовир (рег. №: Р N003311/01 от 05.11.09); Лавомакс (рег. №: Р N003749/01 от 28.09.09); Амиксин (рег. №: ЛСР-000175/08 от 24.01.08 Дата перерегистрации: 27.07.17); Циклоферон (рег. №: Р N001049/03 от 28.08.07).

Препараты для заместительной терапии

Внутривенные иммуноглобулины: Привиджен Биавен В.И. (Раствор для инфузий рег. №: ЛП-002452 от 06.05.14); Интраглобин (П N011844/01-2000); Интратект (ЛС-002353); Октагам (П N011977/01-2000).

Препараты для таргетной иммуномодулирующей терапии

Колонистимулирующий фактор: Лейкостим (РУ: ЛСР-0002968/10 от 08.04.10). Граноген (РУ: ЛП-№(006544)-(РГ-РУ) от 13.08.24). Нейпомакс (РУ: ЛСР-004332/07 от 28.11.07). Тевагастим (РУ: ЛП-№(006159)-(РГ-РУ) от 09.07.24). Интерферон α -2b человеческий: Альтевир (РУ: ЛП-№(010085)-(РГ-РУ) от 12.05.25). Альфарон (РУ: ЛП-№(011669)-(РГ-РУ) от 15.09.25). Реаферон-ЕС (РУ: Р N000642/01 от 22.07.08). Для локального применения Виферон (РУ: Р N000017/01 от 06.10.10). Генферон (РУ: ЛП-№(000124)-(РГ-РУ) от 28.01.21). Гриппферон (РУ: ЛП-001503 от 15.02.12). Интерферон γ : Ингарон (РУ: ЛП-№(012262)-(РГ-РУ) от 27.08.10). Фактор некроза опухолей: Рефнот (РУ: ЛП-№(009738)-(РГ-РУ) от 11.04.25). Интерлейкин-1 β : Беталейкин (РУ: Р N000222/01 от 20.12.07). Интерлейкин-2: Ронколейкин (РУ: ЛП-№(012558)-(РГ-РУ) от 24.11.25).

Трехуровневая система профилактики и иммунореабилитации постинфекционного синдрома

Первый этап: отбор пациентов и проведение (при необходимости) противовоспалительной терапии с целью выявления и купирования признаков персистирующего системного воспаления

На данном этапе осуществляется диагностика, включающая данные анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Устанавливается наличие признаков хронического системного воспаления: слабость, снижение работоспособности, субфебрилитет, одышка, тахикардия, артралгии, лимфаденопатия, изменения в анализах крови (лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, повышение СОЭ, СРБ, ЛДГ, АСТ, АЛТ).

Пациентам с вторичными поражениями после перенесенной инфекции показаны мероприятия по иммунореабилитации. При сохранении симптомов системного воспаления, назначают детоксикацию и противовоспалительную терапию.

Детоксикация: внутривенные инфузии полиоксидония (10 инъекций) и прием Полисорба МП (10 дней).

Противовоспалительная терапия: НПВС (аспирин («Кардиомагнил»), парацетамол, индометацин), антигистаминные препараты (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин). Все препараты необходимо использовать в соответствии с инструкциями!

Средства для подавления активности нейтрофилов (колхицин) и нормализации функции макрофагов (тамерон). Колхицин (при нейтрофилезе): 1-й день — 1 мг утром + 2 мг вечером; 2-3-й дни — по 2 мг утром и вечером; с 4-го дня — 1 мг вечером до 20 дней. Тамерон (при моноцитозе):

100 мг в/м ежедневно № 5, затем через день № 15 (всего 20 инъекций).

При отсутствии эффекта — короткий курс глюкокортикостероидов (дексаметазон 8-12 мг/сут, 1-3 дня). Второй этап возможен только после снижения активности воспаления.

Второй этап: определение иммунотипа постинфекционного синдрома с последующей иммунокоррекцией

Цель — на основании установленного иммунотипа постинфекционного синдрома провести иммунокоррекцию.

Определение иммунотипа постинфекционного синдрома осуществляется исходя из выявленных иммунопатологических синдромов (см. выше). Для определения принадлежности

ТАБЛИЦА 9. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОТИПОВ

TABLE 9. CHARACTERISTICS OF IMMUNOTYPES

Иммунотип Immunotype	Показатели Indicators							
	Нейтрофилы Neutrophils	Незрелые Гранулоциты Immature granulocytes	Моноциты Monocytes	НК-лимфоциты NK lymphocytes	Т-лимфоциты T lymphocytes	В-лимфоциты B lymphocytes	IgA и/или IgG IgA and/or IgG	IgM и/или IgE IgM and/or IgE
Активация врожденного иммунитета Activation of innate immunity	++	++	++	++/0	0/-	0/-	0	+
Активация адаптивного иммунитета Activation of adaptive immunity	0/-	0	0	0	++	++	++	0
Гиперреакция адаптивного иммунитета Hyperreaction of adaptive immunity	0	0	0	0	++	++	++	++
Дизрегуляция Dysregulation	++	++	0	0	--	++/-	0/--	++
Иммунодефицит Immunodeficiency	0/-	0/-	0/-	--	--	0/-	0/-	0/-
Ареактивность Unresponsiveness	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. + — показатель повышен; ++ — значительно повышен; 0 — в пределах нормы; -- — понижен.

Note. +, increased; ++, significantly increased; 0, within normal limits; --, decreased.

ТАБЛИЦА 10. ПОДБОР ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

TABLE 10. SELECTION OF DRUGS TAKING INTO ACCOUNT THE DYSFUNCTION OF THE IMMUNE SYSTEM

Выявленные нарушения Identified disorders	Препараты Medications
Сниженное количество лейкоцитов Decreased white blood cell count	Лейкостим Граноген, Нейпомакс, Теваграстим Leukostim, Granogen, Neipomax, Tevagrastim
Сниженное количество НК-клеток, нарушения их функциональной активности, изменения субпопуляционного состава Decreased NK cell count, impaired functional activity, changes in subpopulation composition	Альтевир, Альфарон, Реаферон-ЕС Altevir, Alfaron, Reaferon-ES
Сниженное количество моноцитов, нарушения их функциональной активности, изменения субпопуляционного состава Decreased monocyte count, impaired functional activity, changes in subpopulation composition	Рефнот, Беталейкин Refnot, Betaleukin
Сниженное количество и/или функции цитотоксических Т-лимфоцитов Decreased cytotoxic T lymphocyte count and/or function	Ингарон Ingaron
Сниженное количество Т-хелперов, НК-клеток Decreased T helper and NK cell count	Ронколеюкин Roncoleukin
Грубые дефекты гуморального звена иммунитета Severe humoral immune defects	Октагам, Привиджен Octagam, Privigen

пациентов к одному из шести иммунотипов нужно обязательно учитывать клинические симптомы и лабораторные данные (табл. 9).

Иммунокоррекцию проводят с учетом результатов иммунотипирования. Если выявлены иммунотипы с активацией врожденного иммунитета и гиперреакцией адаптивного, назначают терапию I этапа. Преимущество отдают препарату тамерон.

При активации адаптивного иммунитета необходима иммунометаболическая поддержка: препараты нуклеиновых кислот (деринат, нуклеинат натрия, изопринозин), витаминно-минеральные комплексы (с акцентом на цинк, селен, витамины D, C, группы B).

При ареактивных состояниях проводится иммуностимулирующая терапия: бактериальные лизаты (ликопид, бронхо-мунал, исмиген), иммунорегуляторные пептиды (тактивин, имунофан), индукторы интерферона (циклоферон).

При иммунодефицитном и дисрегуляторном иммунотипах, если обнаружены значительные количественные отклонения (относительные или абсолютные) в отдельных клеточных популяциях, либо если иммунологические проявления не соответствуют патофизиологическим измене-

ниям в патологическом процессе, либо если иммунотерапия не приносит ожидаемого эффекта, осуществляется расширенная топическая диагностика иммунных нарушений (этап 3).

Третий этап: топическая диагностика и таргетная иммунотерапия

Цель — при неэффективности терапии 2-го этапа или при выявлении сложных дисрегуляторных иммунотипов, провести углубленную диагностику для назначения точечного, таргетного лечения.

В качестве метода топической диагностики используется проточная цитометрия с набором расширенных панелей моноклональных антител. Этот метод позволяет определить количество и функциональную активность различных субпопуляций клеток иммунной системы:

Используя различные панели моноклональных антител, можно выявить практически любые нарушения и, в дальнейшем, используя в основном заместительную терапию, осуществить коррекцию работы иммунной системы (табл. 10).

Интегративный подход: диета и модификация образа жизни

Немедикаментозные методы являются фундаментом иммунореабилитации, а именно:

Противовоспалительная диета: рацион, богатый омега-3 ПНЖК, антиоксидантами, клетчаткой, с ограничением простых углеводов и насыщенных жиров. Эффективным методом может быть интервальное голодание (режим 18/6), которое активирует аутофагию и снижает уровень системного воспаления.

Коррекция образа жизни: дозированная физическая активность, нормализация сна, управление стрессом и обязательная санация очагов хронической инфекции.

Личная гигиена: регулярное мытье рук, водные процедуры, уход за полостью рта, волосами, использование чистой одежды и белья и прочее.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения

При правильном использовании медицинской технологии в строгом соответствии с показаниями осложнений не наблюдается. В случае побочных эффектов связанных с приемом препаратов руководствуются инструкцией к применению препарата.

Список литературы / References

1. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 4. С. 1002-1011. [Borisov A.G. Cluster analysis of types of immune disorders in infectious and inflammatory diseases. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 4, pp. 1002-1011. (In Russ.)]
2. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 1. С. 45-50. [Borisov A.G. Clinical characterization of functional disorders affecting immune system. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 1, pp. 45-50. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-45-50.
3. Борисов А.Г., Савченко А.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета при остром и хроническом вирусном гепатите В // Acta Biomedica Scientifica, 2012. № 3-2. С. 53-57. [Borisov A.G., Savchenko A.A. Features of cellular and humoral immunity in acute and chronic viral hepatitis B. *Acta Biomedica Scientifica = Acta Biomedica Scientifica*, 2012, no. 3-2, pp. 53-57. (In Russ.)]
4. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // Инфекция и иммунитет, 2015. Т. 5, № 2. С. 148-156. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. Features of immune response in viral infections. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, Vol. 5, no. 2, pp. 148-156. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156.
5. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы // Сибирский медицинский журнал (г. Томск), 2008. Т. 23, № 3-1. С. 13-18. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Smirnova S.V. On the classification of disorders of the functional state of the immune system. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2008, Vol. 23, no. 3-1, pp. 13-18. (In Russ.)]
6. Борисов А.Г., Савченко А.А., Тихонова Е.П., Кудрявцев И.В., Калинина Ю.С. Анализ экспрессии CD57 и CD279 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки у больных ветряной оспой // Инфекционные болезни, 2017. Т. 15, № 4. С. 26-32. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Tikhonova E.P., Kudryavtsev I.V., Kalinina Yu.S. Analysis of CD57 and CD279 expression by cytotoxic T lymphocytes of different differentiation levels in patients with chickenpox. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2017, Vol. 15, no. 4, pp. 26-32. (In Russ.)]
7. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Беленюк В.Д., Шапкина В.А. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните (с комментарием) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2016. № 9. С. 28-34. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Cherdantsev D.V., Zdzitovetsky D.E., Pervova O.V., Kudryavtsev I.V., Belenyuk V.D., Shapkina V.A. Types of immune response in generalized purulent peritonitis (with commentary). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2016, no. 9, pp. 28-34. (In Russ.)]
8. Борисов Р.Н., Здзитовецкий Д.Э., Каспаров Э.В., Савченко А.А., Борисов С.А., Бердников Д.С., Говоруха Е.С., Болдырев П.Н. Типы реакции иммунной системы и их характеристика у больных распространенным гнойным перитонитом // Сибирское медицинское обозрение, 2019. № 5. С. 80-87. [Borisov R.N., Zdzitovetsky D.E., Kasparov E.V., Savchenko A.A., Borisov S.A., Berdnikov D.S., Govorukha E.S., Boldyrev P.N. Types of immune system reaction and their characteristics in patients with generalized purulent peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*, 2019, no. 5, pp. 80-87. (In Russ.)]
9. Борисов С.А., Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов А.Г. Особенности фенотипа Т-лимфоцитов у больных с пролежнями // Политравма, 2021. № 2. С. 67-74. [Borisov S.A., Savchenko A.A., Kasparov E.V., Borisov A.G. Features of T lymphocyte phenotype in patients with pressure ulcers. *Politravma = Polytrauma*, 2021, no. 2, pp. 67-74. (In Russ.)]

10. Добрынина М.А. Иммуноопосредованные заболевания у постковидных пациентов и их связь с нарушением активности системы комплемента // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 703-710. [Dobrynina M.A. Immune-mediated diseases in post-COVID patients and their association with complement system dysfunction. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 703-710. (In Russ.)]. doi: 10.46235/1028-7221-17202-IMD.
11. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Зурочка В.А. Клинико-иммунологическая характеристика постковидных пациентов с инфекционным синдромом иммунопатологии // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 689-698. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Zurochka V.A. Clinical and immunological characteristics of post-COVID patients with infectious immunopathology syndrome. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 689-698. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-16845-CAI.
12. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П., Праскурничий Е.А. Формирование новых подходов к иммунокоррекции выявленных нарушений иммунной системы у постковидных пациентов // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2023. Т. 20, № 4. С. 122-130. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P., Praskurnichiy E.A. Formation of new approaches to immunocorrection of identified immune system disorders in post-COVID patients. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*, 2023, Vol. 20, no. 4, pp. 122-130. (In Russ.)]
13. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях: монография. Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in biomedical research: A monograph]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.
14. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., Чукичев А.В., Забокрицкий Н.А., Сарапульцев А.П., Зурочка А.В. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 338-346. [Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Davydova E.V., Chukichev A.V., Zabokritsky N.A., Sarapultsev A.P., Zurochka A.V. Immunological criteria for the effectiveness of complex etiopathogenetic therapy in patients with chronic Epstein–Barr virus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 338-346. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CDC-1141.
15. Каспаров Э.В., Савченко А.А., Кудлай Д.А., Кудрявцев И.В., Тихонова Е.П., Головкин А.С., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Реабилитация иммунной системы. Красноярск: Версона, 2022. 196 с. [Kasparov E.V., Savchenko A.A., Kudlay D.A., Kudryavtsev I.V., Tikhonova E.P., Golovkin A.S., Borisov A.G. Clinical immunology. Rehabilitation of the immune system. Krasnoyarsk: Versona, 2022. 196 p.
16. 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. 345 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. 345 p.
17. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.П., Черданцев Д.В., Чесноков А.Б., Шестерня П.А., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 550 с. [Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetsky D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.P., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists]. Krasnoyarsk: Polikor, 2021, 550 p.
18. Козлов В.А., Кудрявцев И.В., Савченко А.А., Кудлай Д.А., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Андрушкевич В.В., Балдуева И.А., Бычкова Н.В., Бычкова С.В., Вульф М.А., Гончаров А.Г., Гаврилова Е.Д., Гриценко В.А., Духин А.И., Заботина Т.Н., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Иванов А.М., Исакова-Сивак И.Н., Калинина Н.М., Калинина О.В., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Кондаков А.Е., Костоломова Е.Г., Литвинова Л.С., Масленникова М.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Остроумов К.Б., Пашнина И.А., Продеус А.П., Семикина Е.Л., Симбирцев А.С., Скороходова Т.Г., Старикова Э.А., Сухачев А.Н., Тихонова Е.П., Топтыгина А.П., Тотолян А.А., Филипенко М.Л., Хайдуков С.В., Черных Е.Р., Борисов А.Г. Технологии исследования иммунной системы. Клиническая иммунология для специалистов лабораторной диагностики. Красноярск: АС-КИТ, 2024. 500 с. [Kozlov V.A., Kudryavtsev I.V., Savchenko A.A., Kudlay D.A., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Andrushkevich V.V., Baldueva I.A., Bychkova N.V., Bychkovskaya S.V., Wulf M.A., Goncharov A.G., Gavrilova E.D., Gritsenko V.A., Dukhin A.I., Zabotina T.N., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Ivanov A.M., Isakova-Sivak I.N., Kalinina N.M., Kalinina O.V., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Kondakov A.E., Kostolomova E.G., Litvinova L.S., Maslennikova M.A., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Ostroumov K.B., Pashnina I.A., Prodeus A.P., Semikina E.L., Simbirtsev A.S., Skorokhodova T.G., Starikova E.A., Sukhachev A.N., Tikhonova E.P., Toptygina A.P., Totolyan A.A., Filipenko M.L., Khaidukov S.V., Chernykh E.R., Borisov A.G. Technologies for studying the immune system. Clinical immunology for laboratory diagnostics specialists]. Krasnoyarsk: AS-KIT, 2024. 500 p.

19. Козлов В.А., Савченко А.А., Симбирцев А.С., Кудлай Д.А., Анисимова Е.Н., Борисов А.Г. Иммунопатологические синдромы, связанные с адаптивным иммунитетом // Цитокины и воспаление, 2024. Т. 21, № 4. С. 186-195. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Simbirtsev A.S., Kudlay D.A., Anisimova E.N., Borisov A.G. Immunopathological syndromes associated with adaptive immunity. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2024, Vol. 21, no. 4, pp. 186-195. (In Russ.)]
20. Крюкова Н.О., Хасанова А.А., Баранова И.А., Костинов М.П., Свитич О.А., Чучалин А.Г. Гуморальный иммунный ответ слизистых дыхательных путей у медицинских работников в постковидном периоде // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 633-640. [Kryukova N.O., Khasanova A.A., Baranova I.A., Kostinov M.P., Svitich O.A., Chuchalin A.G. Mucosal humoral immune response of respiratory tract in medical workers during the post-COVID-19 period. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 633-640. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13921-MHI.
21. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян Арег А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 2. С. 227-240. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilyeva E.V., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Totolian Areg A. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 227-240. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240.
22. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Волков А.Е., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Полевщиков А.В. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // Тихоокеанский медицинский журнал, 2015. № 2. С. 30-35. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Volkov A.E., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Polevshchikov A.V. Analysis of CD56 and CD57 expression by cytotoxic T lymphocytes of different differentiation levels. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 2, pp. 30-35. (In Russ.)]
23. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 6. С. 525-538. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T cell subsets. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 525-538. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538.
24. Кудрявцев И.В., Савицкий В.П. Многоцветный анализ основных субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток методом проточной цитофлуориметрии // Российский иммунологический журнал, 2012. Т. 6, № 3-1. С. 94-97. [Kudryavtsev I.V., Savitsky V.P. Multicolor analysis of main T helper and cytotoxic T cell subpopulations by flow cytometry. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, Vol. 6, no. 3-1, pp. 94-97. (In Russ.)]
25. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 19-26. [Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 19-26. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26.
26. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. Иммуноглобулин А-нефропатия: современный взгляд на проблему и возможности терапии // Лечащий врач, 2020. № 9. С. 19-24. [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A. Immunoglobulin A nephropathy: current view of the problem and therapeutic options. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2020, no. 9, pp. 19-24. (In Russ.)]
27. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет, 2015. Т. 5, № 1. С. 63-70. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetsky D.E., Kudryavtsev I.V. State of cellular and humoral immunity depending on the outcome of generalized purulent peritonitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, Vol. 5, no. 1, pp. 63-70. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-63-70.
28. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов С.А., Анисимова Е.Н., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Коченов Д.А., Масленникова М.А., Савченко Е.В., Гиляева Д.И., Борисов А.Г. Технология иммунотипирования сепсиса: Медицинская технология. Красноярск: Красноярский научный центр, 2024. 16 с. [Savchenko A.A., Kasparov E.V., Borisov S.A., Anisimova E.N., Zdzitovetsky D.E., Borisov R.N., Kochenov D.A., Maslennikova M.A., Savchenko E.V., Gilaeva D.I., Borisov A.G. Technology for immunophenotyping of sepsis: Medical technology]. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk Scientific Center, 2024. 16 p.
29. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов С.А., Анисимова Е.Н., Черданцев Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Коченов Д.А., Савченко Е.В., Борисов А.Г. Лейкоцитарные матрицы в технологии персонализированной оценки иммунного статуса при сепсисе // Цитокины и воспаление, 2025. Т. 22, № 3. С. 96-103. [Savchenko A.A., Kasparov E.V., Borisov S.A., Anisimova E.N., Cherdantsev D.V., Zdzitovetsky D.E., Borisov R.N., Kochenov D.A., Savchenko E.V., Borisov A.G. Leukocyte matrices in the technology of personalized assessment of immune status in sepsis. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2025, Vol. 22, no. 3, pp. 96-103. (In Russ.)]

30. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов С.А., Маценко М.В., Борисов А.Г. Оценка состояния иммунной системы по общему анализу крови: Медицинская технология. Красноярск: Версона, 2018. 12 с. [Savchenko A.A., Kasparov E.V., Borisov S.A., Matsenko M.V., Borisov A.G. Assessment of the immune system based on complete blood count: Medical technology]. Krasnoyarsk: Versona, 2018. 12 p.
31. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Тихонова Е.П., Анисимова Е.Н., Коченов Д.А., Садовский И.С., Борисов А.Г. Технология иммунотипирования постковидного синдрома: Медицинская технология. Красноярск: Версо, 2025. 36 с. [Savchenko A.A., Kasparov E.V., Tikhonova E.P., Anisimova E.N., Kochenov D.A., Sadovsky I.S., Borisov A.G. Technology for immunophenotyping of post-COVID syndrome: Medical technology]. Krasnoyarsk: Verso, 2025. 36 p.
32. Савченко А.А., Кудлай Д.А., Кудрявцев И.В., Каспаров Э.В., Головкин А.С., Продеус А.П., Борисов А.Г. Технологии диагностики и коррекции иммунометаболических нарушений. Клиническая иммунология для практических врачей. Красноярск: АС-КИТ, 2023. 454 с. [Savchenko A.A., Kudlay D.A., Kudryavtsev I.V., Kasparov E.V., Golovkin A.S., Prodeus A.P., Borisov A.G. Technologies for diagnosis and correction of immunometabolic disorders. Clinical immunology for practitioners]. Krasnoyarsk: AS-KIT, 2023. 454 p.
33. 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+CD8+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 CD3+CD8+T lymphocyte count. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*, 2024, Vol. 15, no. 1, pp. 148-158. (In Russ.)]
34. Старшинова А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Савченко А.А., Чурилов Л.П., Федоткина Т.В., Соболевская П.А., Балахонов А.В., Рубинштейн А.А., Кульпина А.Я., Черныш Н.Ю., Довгальук И.Ф., Кудлай Д.А. Принципы диагностики иммунологических нарушений: учебное пособие. Красноярск: АС-КИТ, 2025. 153 с. [Starshinova A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Savchenko A.A., Churilov L.P., Fedotkina T.V., Sobolevskaya P.A., Balakhonov A.V., Rubinstein A.A., Kulpina A.Ya., Chernysh N.Yu., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. Principles of diagnosis of immunological disorders: A study guide]. Krasnoyarsk: AS-KIT, 2025. 153 p.
35. Тимакова А.А., Раденска-Лоповок С.Г. Дифференциальная диагностика IgG4-связанной болезни // Архив патологии, 2023. Т. 85, № 2. С. 60-65. [Timakova A.A., Radenska-Lopovok S.G. Differential diagnosis of IgG4-related disease. *Arkhiv patologii = Arkhiv Patologii*, 2023, Vol. 85, no. 2, pp. 60-65. (In Russ.)]
36. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Елистратова Т.А., Каспаров Э.В., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Каспаров И.Э., Кудрявцев И.В., Калинина Ю.С., Борисов А.Г. Иммунореабилитация больных, перенесших COVID-19: учебное пособие. Красноярск: КрасГМУ, 2023. 112 с. [Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Elistratova T.A., Kasparov E.V., Kudlay D.A., Kuzmina T.Yu., Kasparova I.E., Kudryavtsev I.V., Kalinina Yu.S., Borisov A.G. Immunorehabilitation of patients after COVID-19: A study guide]. Krasnoyarsk: KrasSMU, 2023. 112 p.
37. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 4. С. 974-992. [Khaidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolian A.A. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometers analyzers". *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 4, pp. 974-992. (In Russ.)]
38. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Расширение возможностей метода проточной цитометрии для клинико-иммунологической практики // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 1. С. 5-12. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Expansion of opportunities of the flow cytometry method for clinical and immunological practice. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 1, pp. 5-12. (In Russ.)]
39. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные) // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 1. С. 7-16. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Analysis of t helper subpopulations (Th1, Th2, Treg, Th17, activated T-helpers) by means of flow cytometry. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 1, pp. 7-16. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2011-1-7-16.
40. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 2-3. С. 227-238. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V., Totolian Areg A., Chereshnev V.A. Major and minor lymphocyte populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values, as assayed by multi-colour cytometry. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 2-3, pp. 227-238. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.
41. Abdelaziz M.H., Wang H., Cheng J., Xu H. Th2 cells as an intermediate for the differentiation of naïve T cells into Th9 cells, associated with the Smad3/Smad4 and IRF4 pathway. *Exp. Ther. Med.*, 2020, Vol. 19, no. 3, pp. 1947-1954.
42. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M., Rodríguez-Jiménez M., Montoya N., Zapata E. Post-COVID study group; Monsalve D.M., Acosta-Ampudia Y., Ramírez-Santana C. Post-COVID

syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun. Rev.*, 2021, Vol. 20, no. 11, 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947.

43. Argüello-García R., Carrero J.C., Ortega-Pierres M.G. Extracellular Cysteine Proteases of Key Intestinal Protozoan Pathogens-Factors Linked to Virulence and Pathogenicity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 16, 12850. doi: 10.3390/ijms241612850.

44. Ayelign B., Akalu Y., Teferi B., Molla M.D., Shibabaw T. Helminth Induced Immunoregulation and Novel Therapeutic Avenue of Allergy. *J. Asthma Allergy*, 2020, Vol. 13, pp. 439-451.

45. Baker M.C., Cook C., Fu X., Perugino C.A., Stone J.H., Wallace Z.S. The Positive Predictive Value of a Very High Serum IgG4 Concentration for the Diagnosis of IgG4-Related Disease. *J. Rheumatol.*, 2023, Vol. 50, no. 3, pp. 408-412.

46. Blackburn K.M., Wang C. Post-infectious neurological disorders. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2020, Vol. 13, 1756286420952901. doi: 10.1177/1756286420952901.

47. Bowe B., Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2021, Vol. 32, no. 11, pp. 2851-2862.

48. Bozzano F., Dentone C., Perrone C., Di Biagio A., Fenoglio D., Parodi A., Mikulska M., Bruzzzone B., Giacobbe D.R., Vena A., Taramasso L., Nicolini L., Patroniti N., Pelosi P., Gratarola A., De Palma R., Filaci G., Bassetti M., De Maria A. GECOVID study group. Extensive activation, tissue trafficking, turnover and functional impairment of NK cells in COVID-19 patients at disease onset associates with subsequent disease severity. *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 4, e1009448. doi: 10.1371/journal.ppat.1009448.

49. Chadda K.R., Blakey E.E., Davies T.W., Puthucherry Z. Risk factors, biomarkers, and mechanisms for persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.*, 2024, Vol. 133, no. 3, pp. 538-549.

50. Chang H., Kuo C.F., Yu T.S., Ke L.Y., Hung C.L., Tsai S.Y. Increased risk of chronic fatigue syndrome following infection: a 17-year population-based cohort study. *J. Transl. Med.*, 2023, Vol. 21, no. 1, 804. doi: 10.1186/s12967-023-04697-6.

51. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat. Med.*, 2022, Vol. 28, no. 5, pp. 911-923.

52. Datsi A., Steinhoff M., Ahmad F., Alam M., Buddenkotte J. Interleukin-31: the “itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 10, pp. 2982-2997.

53. Ely E.W., Brown L.M., Fineberg H.V. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long Covid Defined. *N. Engl. J. Med.*, 2024, Vol. 391, no. 18, pp. 1746-1753.

54. Feng P., Xue X., Bukhari I., Qiu C., Li Y., Zheng P., Mi Y. Gut microbiota and its therapeutic implications in tumor microenvironment interactions. *Front. Microbiol.*, 2024, Vol. 15, 1287077. doi: 10.3389/fmicb.2024.1287077.

55. Ficenec S., Bond N., Zifodya J., Schieffelin J. A systematic review of the immuno-inflammatory dysfunction secondary to viral hemorrhagic fevers; Ebola and Lassa fever. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2025, Vol. 19, no. 6, e0013230. doi: 10.1371/journal.pntd.0013230.

56. Gao Q., Teng Y., Zhu L., Zhang W., Li Z. The immunosuppressive mechanisms induced by sepsis and the corresponding treatment strategies. *Front. Immunol.*, 2025, Vol. 16, 1643194. doi: 10.3389/fimmu.2025.1643194.

57. Garcia H.H. Parasitic Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneap., Minn.)*, 2021, Vol. 27, no. 4, pp. 943-962.

58. Garcovich S., Maurelli M., Gisoni P., Peris K., Yosipovitch G., Girolomoni G. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel)*, 2021, Vol. 9, no. 3, 303. doi: 10.3390/vaccines9030303.

59. Garduno A., Martín-Loeches I. Targeting Sepsis: Disease Tolerance, Immune Resilience, and Compartmentalized Immunity. *Biomedicines*, 2024, Vol. 12, no. 11, 2420. doi: 10.3390/biomedicines12112420.

60. Gioia C., Paroli M., Izzo R., Di Sanzo L., Rossi E., Pignatelli P., Accapezzato D. Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 11, 5921. doi: 10.3390/ijms25115921.

61. Gupta S., Demirdag Y., Gupta A.A. Members of the Regulatory Lymphocyte Club in Common Variable Immunodeficiency. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 864307. doi: 10.3389/fimmu.2022.864307.

62. Gusev E. Molecular Mechanisms of Pathogenesis, Prevention, and Therapy of COVID-19: Summarizing the Results of 2022. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 4, 16073. doi: 10.3390/ijms242416073.

63. Hirschenberger M., Hunszinger V., Sparrer K.M.J. Implications of Innate Immunity in Post-Acute Sequelae of Non-Persistent Viral Infections. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 8, 2134. doi: 10.3390/cells10082134.

64. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 12, pp. 862-874.

65. Iosim S., Henderson L.A. Macrophage Activation Syndrome: Not Just for Rheumatologists Anymore. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2025, Vol. 39, no. 3, pp. 597-615.

66. Izquierdo-Condoy J.S., Váscquez-González J., Morales-Lapo E., Tello-De-la-Torre A., Naranjo-Lara P., Fernández R., Hidalgo M.R., Escobar A., Yépez V.H., Díaz A.M., Oliva C., Ortiz-Prado E. Beyond the acute phase: a comprehensive literature review of long-term sequelae resulting from infectious diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2024, Vol. 14, 1293782. doi: 10.3389/fcimb.2024.1293782.

67. John M.M., Hunjadi M., Hawlin V., Reiser J.B., Kunert R. Interaction Studies of Hexameric and Pentameric IgMs with Serum-Derived C1q and Recombinant C1q Mimetics. *Life (Basel)*, 2024, Vol. 14, no. 5, 638. doi: 10.3390/life14050638.
68. Kanwal K., Asif M., Khalid S.G., Liu H., Qurashi A.G., Abdullah S. Current Diagnostic Techniques for Pneumonia: A Scoping Review. *Sensors (Basel)*, 2024, Vol. 24, no. 13, 4291. doi: 10.3390/s24134291.
69. Khwaja J., D'Sa S., Minnema M.C., Kersten M.J., Wechalekar A., Vos J.M. IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: diagnosis and management. *Haematologica*, 2022, Vol. 107, no. 9, pp. 2037-2050.
70. Kogami M., Abe Y., Ando T., Makiyama A., Yamaji K., Tamura N. Performance of classification and diagnostic criteria for IgG4-related disease and comparison of patients with and without IgG4-related disease. *Sci. Rep.*, 2023, Vol. 13, no. 1, 2509. doi: 10.1038/s41598-023-29645-2.
71. Kokubun N., Tsuchiya T., Hamaguchi M., Ueda Y., Matsuda H., Ishida K., Funakoshi K., Suzuki K., Yuki N. IgG subclass shifts occurring at acute exacerbations in autoimmune nodopathies. *J. Neurol.*, 2024, Vol. 271, no. 9, pp. 6301-6312.
72. Kreitmann L., Bayon C., Martin-Loeches I., Póvoa P., Salluh J., Rouzé A., Moreau A.S., Duhamel A., Labreuche J., Nseir S. Type of immunosuppression and the Incidence, Microbiology, and Outcomes of ventilator-Associated lower respiratory tract infections (MIMOSA) Study Group. Association Between Type of Immunosuppression and the Incidence, Microbiology, and Outcomes of Bacterial Ventilator-Associated Lower Respiratory Tract Infections: A Retrospective Multicenter Study. *Crit. Care Med.*, 2025, Vol. 53, no. 5, pp. e1080-e1094.
73. Kudlay D.A., Kozlov V.A., Savchenko A.A., Simbirtsev A.S., Anisimova E.N., Kudryavtsev I.V., Kulpina A., Rubinstein A., Ryabkova V.A., Churilov L.P., Sirotkina O., Vavilova T., Starshinova A.A., Borisov A.G. Immunopathological syndromes: state of the art. *Front. Med. (Lausanne)*, 2025, Vol. 12, 1633624. doi: 10.3389/fmed.2025.1633624.
74. Kurzyp K., Harrison O.B. Bacterium of one thousand and one variants: genetic diversity of *Neisseria gonorrhoeae* pathogenicity. *Microb. Genom.*, 2023, Vol. 9, no. 6, mgen001040. doi: 10.1099/mgen.0.001040.
75. McLaughlin T.A., Khayumbi J., Ongalo J., Tonui J., Campbell A., Allana S., Gurrion Ouma S., Odhiambo F.H., Gandhi N.R., Day C.L. CD4 T Cells in Mycobacterium tuberculosis and Schistosoma mansoni Co-infected Individuals Maintain Functional TH1 Responses. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 127. doi: 10.3389/fimmu.2020.00127.
76. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 23, no. 1, pp. 38-54.
77. Miyake K., Shibata S., Yoshikawa S., Karasuyama H. Basophils and their effector molecules in allergic disorders. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 6, pp. 1693-1706.
78. Orimo K., Tamari M., Saito H., Matsumoto K., Nakae S., Morita H. Characteristics of tissue-resident ILCs and their potential as therapeutic targets in mucosal and skin inflammatory diseases. *Allergy*, 2021, Vol. 76, no. 11, pp. 3332-3348.
79. Parums D.V. A Review of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) Past, Present, and Future. *Med. Sci. Monit.*, 2024, Vol. 30, e943912. doi: 10.12659/MSM.943912.
80. Patterson M.C. Neurological Complications of Measles (Rubeola). *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2020, Vol. 20, no. 2, 2. doi: 10.1007/s11910-020-1025-4.
81. Pillebout E., Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin. Immunopathol.*, 2021, Vol. 43, no. 5, pp. 729-738.
82. Piret J., Boivin G. Pandemics Throughout History. *Front. Microbiol.*, 2021, Vol. 11, 631736. doi: 10.3389/fmicb.2020.631736.
83. Preglej T., Hamminger P., Luu M., Bulat T., Andersen L., Göschl L., Stolz V., Rica R., Sandner L., Waltenberger D., Tschismarov R., Faux T., Boenke T., Laiho A., Elo L.L., Sakaguchi S., Steiner G., Decker T., Bohle B., Visekruna A., Bock C., Strobl B., Seiser C., Boucheron N., Ellmeier W. Histone deacetylases 1 and 2 restrain CD4⁺ cytotoxic T lymphocyte differentiation. *JCI Insight*, 2020, Vol. 5, no. 4, e133393. doi: 10.1172/jci.insight.133393.
84. Qu S., Zhou X.J., Zhang H. Genetics of IgA nephropathy: risks, mechanisms, and therapeutic targets. *Pediatr. Nephrol.*, 2024, Vol. 39, pp. 3157-3165.
85. Rahman R.S., Wesemann D.R. Whence and wherefore IgE? *Immunol. Rev.*, 2024, Vol. 326, no. 1, pp. 48-65.
86. Ratiner K., Fachler-Sharp T., Elinav E. Small Intestinal Microbiota Oscillations, Host Effects and Regulation-A Zoom into Three Key Effector Molecules. *Biology (Basel)*, 2023, Vol. 12, no. 1, 142. doi: 10.3390/biology12010142.
87. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Semrad C., Kelly C.P., Greer K.B., Limketkai B.N., Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2023, Vol. 118, no. 1, pp. 59-76.
88. Saloñ A., De Boever P., Goswami N. Microvascular Changes during Viral Infections: A Systematic Review of Studies Using Retinal Vessel Diameter Assessments. *Biomedicines*, 2024, Vol. 12, no. 7, 1488. doi: 10.3390/biomedicines12071488.
89. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 2021, Vol. 184, no. 4, pp. 861-880.
90. Shankar-Hari M., Calandra T., Soares M.P., Bauer M., Wiersinga W.J., Prescott H.C., Knight J.C., Baillie K.J., Bos L.D.J., Derde L.P.G., Finfer S., Hotchkiss R.S., Marshall J., Openshaw P.J.M., Seymour C.W., Venet F., Vincent J.L., le Tourneau C., Maitland-van der Zee A.H., McInnes I.B., van der Poll T. Reframing sepsis immunobiology for translation: towards informative subtyping and targeted immunomodulatory therapies. *Lancet Respir. Med.*, 2024, Vol. 12, no. 4, pp. 323-336.

91. Simões E. Silva A.C., Oliveira E.A., Mak R.H. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2020, Vol. 96, Suppl. 1, pp. 65-79.
92. Starshinova A.A., Savchenko A.A., Borisov A., Kudryavtsev I., Rubinstein A., Dovgalyuk I., Kulpina A., Churilov L.P., Sobolevskaya P., Fedotkina T., Kudlay D., Shlyakhto E.V. Immunological disorders: gradations and the current approach in laboratory diagnostics. *Pathophysiology*, 2025, Vol. 32, no. 2, 17. doi: 10.3390/pathophysiology32020017.
93. Suthar R., Sankhyani N. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Indian J. Pediatr.*, 2019, Vol. 86, no. 1, pp. 60-69.
94. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Oksenhendler E., Picard C., Puel A., Puck J., Seppänen M.R.J., Somech R., Su H.C., Sullivan K.E., Torgerson T.R., Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 42, no. 7, pp. 1473-1507.
95. Tesch F., Ehm F., Loser F., Bechmann L., Vivirito A., Wende D., Batram M., Buschmann T., Menzer S., Ludwig M., Roessler M., Seifert M., Margolis G.S., Reitzle L., König C., Schulte C., Hertle D., Ballesteros P., Baßler S., Bertele B., Bitterer T., Riederer C., Sobik F., Scheidt-Nave C., Schmitt J. Post-viral symptoms and conditions are more frequent in COVID-19 than influenza, but not more persistent. *BMC Infect. Dis.*, 2024, Vol. 24, no. 1, 1126. doi: 10.1186/s12879-024-09965-2.
96. Vincent L.L., Otto C.M. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2018, Vol. 20, no. 10, 86. doi: 10.1007/s11886-018-1043-2.
97. Wallace Z.S., Katz G., Hernandez-Barco Y.G., Baker M.C. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol. Adv. Pract.*, 2024, Vol. 8, no. 2, rkae020. doi: 10.1093/rap/rkae020.
98. Wang A., Gaca J.G., Chu V.H. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*, 2018, Vol. 320, no. 1, pp. 72-83.
99. Yucel Y., Sidow N.O., Yilmaz A. Approach and overview of autoimmune encephalitis: A review. *Medicine (Baltimore)*, 2025, Vol. 104, no. 21, e42472. doi: 10.1097/MD.00000000000042472.
100. Zhou K., Chen Y., Pang J., Zhang J., Lu J. The endothelial-immunothrombotic storm in viral sepsis: lessons from COVID-19. *Front. Immunol.*, 2026, Vol. 16, 1681764. doi: 10.3389/fimmu.2025.1681764.
101. Zong Y., Deng K., Chong W.P. Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1387975. doi: 10.3389/fimmu.2024.1387975.
102. Zotova N., Zhuravleva Y., Chereshev V., Gusev E. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 2, 1144. doi: 10.3390/ijms24021144.

Авторы:

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

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

Authors:

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

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

Савченко А.А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Каспаров Э.В. — д.м.н., профессор, заместитель директора Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Тихонова Е.П. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Анисимова Е.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Черданцев Д.В. — д.м.н., профессор, и. о. ректора, заведующий кафедрой госпитальной хирургии имени профессора А.М. Дыхно с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

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

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 человека, г. Екатеринбург, Россия

Рябова Л.В. — д.м.н., доцент, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Челябинской области по аллергологии и иммунологии по Челябинскому округу, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Новик А.В. — д.м.н., старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

Kasparov E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Tikhonova E.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Anisimova E.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Cherdantsev D.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Acting Rector, Head, A. Dykhno Department of Hospital Surgery with a Postgraduate Education Course, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Laboratory of Vector-Borne Viral Infections, Federal Research Institute of Viral Infections «Virum», Yekaterinburg, Russian Federation

Ryabova L.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Chief Freelance Specialist in Allergology and Immunology of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region for the Chelyabinsk District, Professor of the Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency and Urgent Medical Care, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Novik A.V., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Department of Oncoimmunology, N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

Борисов Р.Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Borisov R.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Yu. Lubensky Department of Faculty Surgery, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Семенов А.В. — д.б.н., директор ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Вирум”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Semenov A.V., PhD, MD (Biology), Director, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg, Russian Federation

Зурочка В.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Вирум”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Zurochka V.A., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Science; Senior Researcher, Laboratory of Vector-Borne Viral Infections, 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; 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 человека, г. Екатеринбург, Россия

Dobrynina M.A., PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, Laboratory of Vector-Borne Viral Infections, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg, Russian Federation

Борисов С.А. — заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона», г. Красноярск, Россия

Borisov S.A., Deputy Chief Physician for Surgery, I. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russian Federation

Анисимова А.А. — к.м.н., заведующая инфекционным отделением, врач-инфекционист КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»; ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Anisimova A.A., PhD (Medicine), Head, Infectious Diseases Department, Infectious Disease Physician, N. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital; Assistant Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, V. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Садовский И.С. — младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

Sadovsky I.S., Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Царькова Е.А. — научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск; генеральный директор, Медицинская клиника «Аксиомед», г. Серпухов, Московская обл., Россия

Tsarkova E.A., Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk; General Director, Axiomed Medical Clinic, Serpukhov, Moscow Region, Russian Federation

Коченов Д.А. — к.ф.-м.н., научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

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

Kochenov D.A., PhD (Physics and Mathematics), Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

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

Поступила 30.06.2026
Принята к печати 30.06.2026

Received 30.06.2026
Accepted 30.06.2026

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ, У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ

Александров В.А.^{1,2}, Шилова Л.Н.¹, Александрова Н.В.²,
Косенко Ю.С.¹, Александров А.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
РФ, г. Волгоград, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Резюме. Цель исследования — оценить способность маркеров, полученных из общего анализа крови, отражать воспалительную реакцию у больных генерализованным остеоартритом (ОА) в различных фенотипических группах. Обследовано 186 больных ОА, из них 88,2% — женщины; со II стадией заболевания — 60,7%, без синовита — 73,2%, с ФНС II — 54,0%. На основе абсолютных значений нейтрофилов (АЧН), моноцитов (АЧМ), лимфоцитов (АЧЛ) и тромбоцитов (АЧТ) были рассчитаны индексы НЛО (нейтрофилы/лимфоциты), МЛО (моноциты/лимфоциты), ТЛО (тромбоциты/лимфоциты), НТО (нейтрофилы/тромбоциты), МТО (моноциты/тромбоциты). Статистически достоверная отрицательная связь обнаружена между АЧТ и СРБ ($r = -0,25$; $p = 0,006$), уровнем мочевины ($r = -0,19$; $p = 0,016$), аспартатаминотрансферазы ($r = -0,21$; $p = 0,007$), аланинаминотрансферазы ($r = -0,20$; $p = 0,008$), а положительная связь — с уровнем липопротеинов высокой плотности ($r = 0,55$; $p = 0,011$). Двухкомпонентные гематологические индексы коррелировали между собой, а также продемонстрировали связь слабой силы и различной направленности: НЛО с глюкозой крови ($r = -0,16$; $p = 0,048$), креатинином ($r = 0,14$; $p = 0,049$); ТЛО с глюкозой крови ($r = -0,22$; $p = 0,004$); НТО с аланинаминотрансферазой ($r = 0,14$; $p = 0,047$). Все пациенты с ОА были охарактеризованы по наличию ожирения (16,5%), остеопороза (11,2%), артериальной гипертензии (АГ) (57,1%) и синовита (26,8%). Не было выявлено межгрупповых различий в гематологических индексах у пациентов с ожирением, остеопорозом и синовитом. Уровни СОЭ и СРБ были достоверно выше у пациентов с синовитом ($p = 0,048$ и $p = 0,045$ соответственно). При разграничении больных ОА по наличию АГ получены данные о более низких показателях не только АЧН ($p = 0,021$), но и НТО ($p = 0,025$), МЛО ($p = 0,027$) и, особенно, НЛО ($p = 0,006$) в группе с АГ. У пациентов с различной степенью АГ имелись достоверные различия в уровне НЛО ($p = 0,016$) и АЧН ($p = 0,044$). Все гематологические индексы не продемонстрировали

Адрес для переписки:

Александров Владислав Андреевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского»
400117, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 76, корп. 2.
Тел.: 8 (844) 278-90-98.
E-mail: imlab@mail.ru

Address for correspondence:

Vladislav A. Aleksandrov
A. Zborovsky Research Institute of Clinical
and Experimental Rheumatology
76 Zemlyachka St, Bldg 2
Volgograd
400117 Russian Federation
Phone: +7 (844) 278-90-98.
E-mail: imlab@mail.ru

Образец цитирования:

В.А. Александров, Л.Н. Шилова, Н.В. Александрова,
Ю.С. Косенко, А.В. Александров «Возможности
использования воспалительных индексов, полученных
из общего анализа крови, у больных генерализованным
остеоартритом» // Российский иммунологический
журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1013–1018.
doi: 10.46235/1028-7221-17509-POU

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

For citation:

V.A. Aleksandrov, L.N. Shilova, N.V. Aleksandrova,
Yu.S. Kosenko, A.V. Aleksandrov “Possibilities of using
inflammatory indices obtained from a complete blood count in
patients with generalized osteoarthritis”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1013–1018.
doi: 10.46235/1028-7221-17509-POU

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17509-POU

диагностической и прогностической ценности при определении тяжести ОА, но показатель ТЛО показал наиболее оптимальные характеристики (AUC 0,807; 95% ДИ 0,736-0,878; $p < 0,001$; чувствительность 79,4% и специфичность 69,9%) при разграничении по преимущественной форме заболевания (коксартроз и гонартроз). Использование двухкомпонентных индексов (особенно ТЛО) как изолированно, так и в сочетании с общепризнанными маркерами воспаления (с СОЭ) может стать полезным инструментом оценки воспалительного статуса у пациентов с ОА и способно оказать помощь в оценке прогрессирования ОА в группах с разнообразными фенотипами заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит, гематологические маркеры воспаления, общий анализ крови, фенотипы, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов, определение С-реактивного белка

POSSIBILITIES OF USING INFLAMMATORY INDICES OBTAINED FROM A COMPLETE BLOOD COUNT IN PATIENTS WITH GENERALIZED OSTEOARTHRITIS

Aleksandrov V.A.^{a,b}, Shilova L.N.^a, Aleksandrova N.V.^b,
Kosenko Yu.S.^a, Aleksandrov A.V.^{a,b}

^a Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

^b A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to assess the ability of markers derived from complete blood count to reflect the inflammatory response in patients with generalized osteoarthritis (OA) across different phenotypic groups. 186 OA patients were examined, 88.2% were women, 60.7% had stage II disease, 73.2% had no synovitis, and 54.0% had functional class II. Based on absolute values of neutrophils (ANC), monocytes (AMC), lymphocytes (ALC), and platelets (APC), the following indices were calculated: NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), MLR (monocyte-to-lymphocyte ratio), PLR (platelet-to-lymphocyte ratio), NTR (neutrophil-to-platelet ratio), and MTR (monocyte-to-platelet ratio). A statistically significant negative correlation was found between APC and CRP ($r = -0.25$, $p = 0.006$), urea level ($r = -0.19$, $p = 0.016$), aspartate aminotransferase ($r = -0.21$, $p = 0.007$), alanine aminotransferase ($r = -0.20$, $p = 0.008$), while a positive correlation was found with high-density lipoprotein level ($r = 0.55$, $p = 0.011$). Two-component hematological indices correlated with each other and also demonstrated weak correlations of varying directions: NLR with blood glucose ($r = -0.16$, $p = 0.048$) and creatinine ($r = 0.14$, $p = 0.049$); PLR with blood glucose ($r = -0.22$, $p = 0.004$); NTR with alanine aminotransferase ($r = 0.14$, $p = 0.047$). All OA patients were characterized by the presence of obesity (16.5%), osteoporosis (11.2%), arterial hypertension (AH) (57.1%), and synovitis (26.8%). No intergroup differences in hematological indices were identified in patients with obesity, osteoporosis, or synovitis. ESR and CRP levels were significantly higher in patients with synovitis ($p = 0.048$ and $p = 0.045$, respectively). When stratifying OA patients by the presence of AH, lower values were observed not only for ANC ($p = 0.021$) but also for NTR ($p = 0.025$), MLR ($p = 0.027$), and particularly NLR ($p = 0.006$) in the AH group. Patients with different grades of AH showed significant differences in NLR ($p = 0.016$) and ANC ($p = 0.044$). None of the hematological indices demonstrated diagnostic or prognostic value in determining OA severity; however, the PLR showed the most optimal characteristics (AUC 0.807, 95% CI 0.736-0.878, $p < 0.001$; sensitivity 79.4% and specificity 69.9%) when distinguishing between predominant disease forms (coxarthrosis vs gonarthrosis). The use of two-component indices (particularly PLR), both in isolation and in combination with conventional inflammatory markers (such as ESR), may become a useful tool for assessing the inflammatory status in OA patients and may aid in evaluating osteoarthritis progression across groups with diverse disease phenotypes.

Keywords: osteoarthritis, hematological markers of inflammation, complete blood count, phenotypes, platelet-to-lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate, definition of C-reactive protein

Введение

Остеоартрит (ОА) представляет собой хроническое заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся наличием вялотекущего

воспалительного процесса, которое со временем поражает весь сустав: прогрессирует разрушение хрящевой ткани и внеклеточного матрикса, воспаление синовиальной оболочки и ремоделирование субхондральной кости. Учитывая гетеро-

генную природу ОА интерес вызывает изучение и определение фенотипов заболевания. Определение клинических фенотипов и связанных с ними молекулярных эндотипов позволяет разрабатывать панели биомаркеров для более точного прогноза прогрессирования заболевания [2]. Ожирение и травмы суставов относятся к наиболее доказанным модифицируемым факторами риска развития ОА, а ряд других факторов (высокое артериальное давление, минеральная плотность костной ткани, снижение мышечной массы, генетические и др.) рассматриваются в потенциальной связи с риском развития или прогрессирования ОА [1].

При ОА воспалительная реакция относительно низкой интенсивности, развивающаяся на фоне дисбаланса между синтезом и катаболическими процессами при нарушении гомеостаза суставного хряща, опосредуется, в первую очередь, врожденной иммунной системой [3]. В качестве неспецифических маркеров воспаления обосновано стали рассматривать новые гематологические индексы, основанные на определении соотношения моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов, то есть тех клеток крови, которые участвуют в регуляции воспалительных процессов и дополнительно связаны с изменениями, вызванными воспалением. ОА был отнесен к воспалительным заболеваниям относительно недавно, поэтому список исследований, посвященных гематологическим маркерам воспаления в настоящее время невелик.

Цель исследования — оценить способность маркеров, полученных из общего анализа крови (ОАК), отражать воспалительную реакцию у больных ОА в различных фенотипических группах.

Материалы и методы

Обследовано 186 пациентов с ОА (164 женщины — 88,2% и 22 мужчины — 11,8%; средний возраст — $57 \pm 8,23$ года; средняя длительность заболевания — $10,6 \pm 7,5$ года). В исследование включались больные генерализованным ОА при вовлечении в патологический процесс трех (как правило, коленных, тазобедренных и мелких суставов кистей) и более групп суставов. Диагноз ОА устанавливался на основании клинических и рентгенографических критериев ACR, разработанных Althman R.D. и соавт. в 1991 году. В представленной выборке преобладали пациенты со II рентгенологической стадией заболевания (60,7%), без синовита (73,2%), с функциональной недостаточностью суставов II степени (ФНС II) (54,0%). При первичном клинико-лабораторном обследовании пациентов в обязательном порядке были зафиксированы показатели, полученные из ОАК: абсолютное число нейтрофилов (АЧН), моноцитов (АЧМ), лимфоцитов (АЧЛ), количество лейкоцитов и тромбоцитов (АЧТ). Далее

были рассчитаны двухкомпонентные гематологические индексы: НЛО (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), МЛО (моноцитов к лимфоцитам), ТЛО (тромбоцитов к лимфоцитам), НТО (нейтрофилов к тромбоцитам), МТО (моноцитов к тромбоцитам); проведено определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/час) и уровня С-реактивного белка (СРБ, г/л). Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 01.08.2025).

Статистический анализ выполнен с использованием критериев непараметрической статистики (критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) и критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis H test) — по обстоятельствам). Корреляционный анализ выполнен по Спирмену (r). ROC-анализ и расчет площади под кривыми (AUC) использовали для оценки дифференцирующей эффективности гематологических маркеров. Данные описательной статистики включали медиану (Me), нижний ($Q_{0,25}$) и верхний ($Q_{0,75}$) квартили, а для показателей возраста, длительности заболевания использовали среднюю величину и стандартную ошибку ($M \pm SD$). С помощью абсолютных и относительных частот были описаны категориальные показатели (n , %). Статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Развитие ОА характеризуется прогрессирующим синовиальным воспалением и последующим разрушением суставного хряща. Клетки крови, такие как лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, тромбоциты участвуют в регуляции воспалительных процессов и могут быть связаны с различными изменениями, вызванными воспалением при ОА. Общеизвестные маркеры воспаления (СОЭ и СРБ) не коррелировали с возрастом больных ОА. СРБ продемонстрировал отрицательную связь с длительностью заболевания ($r = -0,25$; $p = 0,008$), а СОЭ — отрицательную слабую связь с АЧМ ($r = -0,15$; $p = 0,037$), АЧЛ ($r = -0,16$; $p = 0,032$) и индексами МЛО ($r = -0,18$; $p = 0,014$), МТО ($r = -0,16$; $p = 0,033$). У пациентов с ОА (группа в целом) не было обнаружено статистически значимых корреляций изучаемых гематологических маркеров с возрастом и длительностью заболевания; исключение составила выявленная связь между длительностью заболевания и МТО ($r = 0,14$; $p = 0,049$), возрастом и НТО ($r = -0,15$; $p = 0,036$).

Из однокомпонентных гематологических маркеров статистически достоверная отрицательная связь обнаружена между АЧТ и СРБ ($r = -0,25$; $p = 0,006$), уровнем мочевины крови ($r = -0,19$; $p = 0,016$), аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r = -0,21$; $p = 0,007$), аланинаминотрансфера-

зы (АЛТ) ($r = -0,20$; $p = 0,008$), а положительная связь с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r = 0,55$; $p = 0,011$). АЧЛ коррелировал с уровнем глюкозы крови ($r = 0,17$; $p = 0,032$).

Выявленная отрицательная корреляция между числом тромбоцитов и СРБ при ОА ($p = 0,006$) демонстрирует, скорее всего, качественные изменения самих тромбоцитов (снижение среднего объема тромбоцитов, MPV) в условиях хронического воспаления (рост уровня СРБ) [7]. Для поддержания общей тромбоцитарной массы костный мозг может компенсаторно увеличивать производство более мелких и, следовательно, менее функционально активных тромбоцитов, что и приводит к росту их абсолютного числа. Связь между тромбоцитарными индексами и СРБ не универсальна и зависит от интенсивности воспалительной реакции и стадии ОА (наиболее выражена на ранних, но исчезает на поздних стадиях) [6], что в целом и подтверждается результатами в представленной нами выборке (у 70,4% I-II стадия, у 71,5% отсутствие синовита).

Также выявленная отрицательная корреляция между количеством тромбоцитов и уровнем мочевины в крови может быть не прямой, а отражать общий неблагоприятный фон, при котором нарушается работа многих систем организма, включая систему крови и почек. Повышение мочевины и изменение числа тромбоцитов могут быть параллельными, но независимыми последствиями лекарственной терапии пациентов с ОА, в частности связанными с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), негативно влияющих на функцию почек. В нашем исследовании все пациенты принимали НПВП.

Реактивный тромбоцитоз может активировать компенсаторные механизмы организма через продукцию ЛПВП. Важно подчеркнуть, что речь идет о выявленной нами статистической корреляции между количеством тромбоцитов и уровнем ЛПВП ($p = 0,011$), а не о прямой причинно-следственной связи. Оба показателя (тромбоциты и ЛПВП) могут независимо друг от друга изменяться под влиянием одного и того же фактора — хронического воспаления, лежащего в основе ОА. Исследование 2021 года показало наличие связи между количеством тромбоцитов и стадией ОА, но не обнаружило значимой корреляции между ЛПВП и тяжестью ОА [8].

Несмотря на отсутствие прямых подтверждений существования статистически значимой отрицательной корреляции между абсолютным числом тромбоцитов и уровнями печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) [10], выявленная нами связь не может являться случайной (с АСТ $p = 0,007$, с АЛТ $p = 0,008$). В гепатологии широко используется расчетный индекс APRI (Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index) для неинвазивной оценки стадии фиброза пе-

чени, формула которого математически точно отражает отрицательную корреляцию АСТ и тромбоцитов [4]. Связь между тромбоцитами и печеночными трансаминазами не является универсальной для всех пациентов с ОА, а скорее характерна для определенной подгруппы с коморбидной патологией печени.

Гематологические индексы коррелировали между собой, а также продемонстрировали связь слабой силы и различной направленности со следующими биохимическими показателями: НЛО — с глюкозой крови ($r = -0,16$; $p = 0,048$), креатинином ($r = 0,14$; $p = 0,049$); ТЛО — с глюкозой крови ($r = -0,22$; $p = 0,004$); НТО — с АЛТ ($r = 0,14$; $p = 0,047$).

Помимо макрофагов, значимую роль в развитии ОА могут играть нейтрофилы и Т-клетки, наряду с системными, локальными и внешними (ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и др.) предикторами [5, 9]. Выделяют несколько подгрупп ОА в зависимости от сопутствующего фактора риска и фенотипа заболевания. Все пациенты с ОА были охарактеризованы по наличию ожирения (16,5%), остеопороза (ОП) (11,2%), АГ (57,1%) и синовита (26,8%) (табл. 1).

Не так давно в отдельную группу был выделен фенотип ОА, связанный с метаболическим синдромом и ожирением, — метаболический ОА, растущая распространенность которого вызывает опасения в связи с возможным ранним развитием заболевания у пациентов [2]. У пациентов с ожирением (независимо от степени) не отмечено различий в уровне гематологических индексов, СОЭ и СРБ от группы без ожирения ($p > 0,05$). Однако, при разграничении по степени ожирения (I-II) у пациентов с более выраженным ожирением уровень НТО был значительно ниже (H test, $p = 0,025$). Уровни всех изучаемых показателей воспалительной реакции не имели различий в зависимости от наличия/отсутствия синовита у пациентов с ОА, за исключением СОЭ и СРБ (U test, $p = 0,048$ и $p = 0,045$ соответственно). В группе больных ОА с ОП также не было зафиксировано значимых различий изучаемых индексов, кроме количества тромбоцитов (достоверно выше, чем у пациентов без ОП, $p = 0,049$); наметилась тенденция к снижению индекса НТО при наличии ОП ($p = 0,07$).

При разграничении больных ОА по наличию АГ получены данные о более низких показателях не только АЧН ($p = 0,021$), но и НТО ($p = 0,025$), МЛО ($p = 0,027$) и, особенно, НЛО ($p = 0,006$) в группе с АГ. Кроме того, у пациентов с различной степенью АГ имелись достоверные различия в уровне НЛО (H test, $p = 0,016$) и АЧН (H test, $p = 0,044$).

Была выявлена значимая положительная корреляция между отдельными маркерами по мере прогрессирования ОА (легкая/средняя по сравнению с тяжелой стадией заболевания), однако

ТАБЛИЦА 1. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ДВУКОМПОНЕНТНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ОА И В ПОДГРУППАХ

TABLE 1. AVERAGE VALUES OF TWO-COMPONENT HEMATOLOGICAL INDICES IN THE GENERAL GROUP OF PATIENTS WITH OA AND IN SUBGROUPS

Пациенты с ОА Patients with OA	НЛО NLR	МЛО (×10) MLR (×10)	ТЛО (/100) PLR (/100)	НТО (×100) NPR (×100)	МТО (×10 ³) MPR (×10 ³)	СОЭ (мм/час) ESR (mm/hour)
Группа в целом Overall group (n = 186)	1,9 (1,5-2,7)	1,7 (0,9-2,5)	1,5 (1,2-2,1)	1,2 (0,9-1,6)	1,0 (0,6-1,5)	14,0 (10,0-20,0)
С ожирением With obesity (n = 32)	1,9 (1,4-2,7)	1,5 (1,0-2,0)	1,5 (1,1-2,3)	1,2 (0,9-1,7)	1,1 (0,8-1,4)	14,5 (10,0-18,5)
Без ожирения Without obesity (n = 154)	2,0 (1,5-2,7)	1,7 (0,9-2,5)	1,6 (1,3-2,1)	1,3(1,0-1,6)	0,9 (0,6-1,5)	13,5 (10,0-20,0)
С синовитом With synovitis (n = 53)	2,0 (1,4-2,7)	1,5 (1,1-2,4)	1,6 (1,3-2,0)	1,2 (0,9-1,5)	1,0 (0,8-1,4)	17,0 (10,0-23,0)
Без синовита Without synovitis (n = 133)	1,9 (1,5-2,7)	1,6 (0,9-2,5)	1,5 (1,3-2,2)	1,3 (0,9-1,6)	1,1 (0,6-1,5)	13,0 (10,0-17,0)*
С остеопорозом With osteoporosis (n = 22)	1,6 (1,3-2,7)	1,7 (1,3-2,0)	1,4 (1,3-1,9)	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,7-1,4)	15,0 (11,0-17,0)
Без остеопороза Without osteoporosis (n = 164)	1,9 (1,5-2,7)	1,6 (0,9-2,5)	1,6 (1,2-2,1)	1,3 (1,0-1,6)	1,0 (0,6-1,5)	13,0 (10,0-20,0)
С АГ With AG (n = 112)	1,8 (1,4-2,5)	1,5 (0,8-2,1)	1,5 (1,3-2,0)	1,1 (0,9-1,5)	0,9 (0,6-1,4)	15,0 (10,0-20,0)
Без АГ Without AG (n = 74)	2,2 (1,5-3,0)*	1,8 (1,2-2,7)*	1,6 (1,3-2,2)	1,4 (1,0-1,7)*	1,1 (0,7-1,7)	12,0 (10,0-16,0)

Примечание. ОА – генерализованный остеоартрит; n – количество пациентов; НЛО – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; МЛО – соотношение моноцитов и лимфоцитов; ТЛО – соотношение тромбоцитов и лимфоцитов; НТО – соотношение нейтрофилов и тромбоцитов; МТО – соотношение моноцитов и тромбоцитов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АГ – артериальная гипертензия. * – статистически значимые различия (p < 0,05).

Note. OA, generalized osteoarthritis; n, number of patients; NLR, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; MLR, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio; PLR, Platelet-to-Lymphocyte Ratio; NPR, Neutrophil-to-Platelet Ratio; MPR, Monocyte-to-Platelet Ratio; ESR, erythrocyte sedimentation rate; AG, arterial hypertension. *, statistically significant differences (p < 0.05).

все используемые гематологические индексы не продемонстрировали диагностической и прогностической ценности при определении тяжести заболевания. Наиболее высокие значения продемонстрировал индекс ТЛО (площадь под ROC-кривой составила всего лишь 0,522 при 95% ДИ 0,430-0,615; p > 0,05). Диагностическая эффективность маркеров ОАК применительно к разграничению ОА по преимущественной форме заболевания (коксартроз и гонартроз) также была рассчитана с помощью ROC-кривой. Самые оптимальные характеристики опять продемонстрировал показатель ТЛО (площадь под ROC-кривой составила 0,807 при 95% ДИ 0,736-0,878;

p < 0,001). Оптимальный порог разграничения при показателе ТЛО, равном 1,57, показал чувствительность 79,4% и специфичность 69,9%).

Выводы

Использование простых двухкомпонентных индексов (особенно ТЛО) как изолированно, так и в сочетании с общепризнанными маркерами воспаления (в первую очередь, с СОЭ) может стать полезным инструментом оценки воспалительного статуса у пациентов с ОА и способно оказать помощь в проведении более точной оценке прогрессирования ОА в группах с разнообразными фенотипами заболевания.

Список литературы / References

1. Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, Vol. 30, no. 2, pp. 184-195.
2. Dório M., Devesa L.A. Phenotypes in Osteoarthritis: Why Do We Need Them and Where Are We At? *Clin. Geriatr. Med.*, 2022, Vol. 38, no. 2, pp. 273-286.
3. Kuang G., Tan X., Liu X., Li N., Yi N., Mi Y., Shi Q., Zeng F., Xie X., Lu M., Xu X. The Role of Innate Immunity in Osteoarthritis and the Connotation of "Immune-joint" Axis: A Narrative Review. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 2024, Vol. 27, no. 15, pp. 2170-2179.
4. McLellan M.A., Donnelly M.R., Callan K.T., Lung B.E., Liu S., DiGiovanni R., McMaster W.C., Stitzlein R.N., Yang S. The role of preoperative aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in predicting complications following total hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2023, Vol. 24, no. 1, 934. doi: 10.1186/s12891-023-07063-9.
5. Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., Wu X., Crawford R., Prasad I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750.
6. Pan G., Mao L. The predictive value of serum C-reactive protein and cartilage oligomeric matrix protein in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J. Surg.*, 2025, Vol. 48, iss. 10, pp. 6298-6300.
7. Taşoğlu Ö., Şahin A., Karataş G., Koyuncu E., Taşoğlu İ., Tecimel O., Özgirgin N. Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine (Baltimore)*, 2017, Vol. 96, no. 6, e6073. doi: 10.1097/MD.00000000000006073.
8. Yasar M.F., Yaksi E. The relationship of monocyte to high density lipoprotein-cholesterol ratio and complete blood count parameters with radiologic staging of knee osteoarthritis. *Exp. Biomed. Res.*, 2021, Vol. 5, no. 1, pp. 88-97.
9. Zhou Q., Liu J., Xin L., Hu Y., Qi Y. The Diagnostic Features of Peripheral Blood Biomarkers in Identifying Osteoarthritis Individuals: Machine Learning Strategies and Clinical Evidence. *Curr. Comput. Aided Drug Des.*, 2024, Vol. 20, no. 6, pp. 928-942.
10. Zhou W., Li X., Jiang Y., Li S., Jin M., Sui J., Wang J. The significance of blood index and biochemistry index in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Lab.*, 2021, Vol. 67, no. 12. doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210313.

Авторы:

Александров В.А. — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; младший научный сотрудник лаборатории 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, г. Волгоград, Россия

Александрова Н.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Косенко Ю.С. — магистрант кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

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

Authors:

Aleksandrov V.A., Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Junior Researcher, 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, Volgograd, Russian Federation

Aleksandrova N.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Kosenko Yu.S., Master's Student, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksandrov A.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, 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

РОЛЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНОГО БЕЛКА 2-ГО ТИПА В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Александрова Н.В., Александров В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Резюме. Нередким сопутствующим патологическим состоянием при ревматоидном артрите (РА) является остеопороз (ОП). Ангиопоэтин-подобный белок 2-го типа (АППБ2), демонстрируя свою роль в пролиферации и дифференцировке клеток, может участвовать в процессах резорбции костной ткани. Цель исследования — оценить роль АППБ2 в развитии ОП у больных РА. Полное клинико-лабораторное обследование прошли 18 пациентов в возрасте от 37 до 80 лет с достоверным диагнозом РА (женщин 83,3%, длительность заболевания 5,0 (2,8-14,0) года). Концентрацию АППБ2 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Минеральную плотность поясничных позвонков (МПК_{L1-L4}), шейки бедра (МПК_{Neck}) и бедренной кости в целом (МПК_{Total}) измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Средний уровень сывороточного АППБ2 у больных РА составил 27,02 (22,27-39,43) нг/мл. У 55,6% больных РА были определены клинические признаки ОП. Показатели АППБ2 у данной категории лиц были статистически достоверно выше, чем у пациентов РА без клинических признаков ОП ($p = 0,045$). Однако при разграничении пациентов с РА только по данным измерения Т-показателя наблюдалась противоположная ситуация: у пациентов с рентгенологическим ОП (Т-баллы $\leq -2,5$) уровень АППБ2 был ниже, чем у пациентов без ОП (Т-баллы $> -2,5$) ($p = 0,034$). Не было обнаружено корреляции АППБ2 с балльной оценкой радиологических изменений по Шарпу и количеством низкоэнергетических переломов ($p > 0,05$). Была зарегистрирована отрицательная связь АППБ2 с МПК_{L1-L4} ($r = -0,48$; $p = 0,034$) и прямая корреляционная связь с МПК_{Total} ($r = 0,46$; $p = 0,045$). При разделении пациентов на группы с низким (группа I), средним (группа II) и высоким (группа III) уровнем АППБ2 были выявлены межгрупповые различия для показателей МПК_{L1-L4} ($p = 0,04$) и МПК_{Neck} ($p = 0,03$), но не для общей МПК ($p = 0,09$). Основной причиной снижения МПК является дисбаланс в пользу резорбции костной ткани. Продemonстрирована способность АППБ2 как стимулировать данный процесс, что нашло отражение в снижении МПК в трабекулярной кости позвонков при увеличении уровня АППБ2, так и способность АППБ2 оказывать противовоспалительное и остеопротективное действие. Высокий уровень АППБ2 у больных РА с ОП ассоциировался с высокими значениями общей МПК (предположительно за счет

Адрес для переписки:

Александрова Нинель Владимировна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского»
400117, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 76, корп. 2.
Тел.: 8 (844) 278-90-98.
E-mail: nynel68@mail.ru

Address for correspondence:

Ninel V. Aleksandrova
A. Zborovsky Research Institute of Clinical
and Experimental Rheumatology
76 Zemlyachka St, Bldg 2
Volgograd
400117 Russian Federation
Phone: +7 (844) 278-90-98.
E-mail: nynel68@mail.ru

Образец цитирования:

Н.В. Александрова, В.А. Александров «Роль ангиопоэтин-подобного белка 2-го типа в развитии остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1019-1024.
doi: 10.46235/1028-7221-17515-ROA

© Александрова Н.В., Александров В.А., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Aleksandrova, V.A. Aleksandrov "Role of angiopoietin-like protein 2 in the development of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1019-1024.
doi: 10.46235/1028-7221-17515-ROA

© Aleksandrova N.V., Aleksandrov V.A., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17515-ROA

кортикальной кости). Таким образом, АППБ2 потенциально может быть востребован в качестве биомаркера для раннего выявления больных РА с высоким риском ОП.

Ключевые слова: ангиопоэтин-подобный белок 2-го типа, ревматоидный артрит, остеопороз, минеральная плотность кости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, хроническое воспаление

ROLE OF ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEIN 2 IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aleksandrova N.V., Aleksandrov V.A.

^a A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Osteoporosis (OP) is a common comorbid condition associated with rheumatoid arthritis (RA). Angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2), which mediates cell proliferation and differentiation, may be involved in bone resorption processes. Our objective was to evaluate the role of ANGPTL2 in the development of OP in patients with RA. A comprehensive clinical and laboratory examination was performed in 18 patients (37 to 80 years old) with a diagnosis of RA (83.3% females; disease duration 5.0 (2.8-14.0) years). ANGPTL2 concentrations were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine (L₁-L₄), femoral neck, and total hip was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry. The median serum ANGPTL2 level in RA patients was 27.02 (22.27-39.43) ng/mL, clinical signs of OP were found in 55.6%. ANGPTL2 levels in this subgroup were significantly higher than in RA patients without clinical signs of OP ($p = 0.045$). However, the opposite pattern was observed when patients were stratified by T-score measurements: patients with radiological OP (T-score ≤ -2.5) had significantly lower ANGPTL2 levels than those without OP (T-score > -2.5) ($p = 0.034$). No correlation was found between ANGPTL2 levels and Sharp score for radiological progression or low-energy fractures ($p > 0.05$). A negative correlation was observed between ANGPTL2 and BMD L₁-L₄ ($r = -0.48$, $p = 0.034$), and a positive correlation with total hip BMD ($r = 0.46$, $p = 0.045$). When patients were stratified into low (Group I), intermediate (Group II), and high (Group III) ANGPTL2 levels, intergroup differences were observed for BMD L₁-L₄ ($p = 0.04$) and femoral neck BMD ($p = 0.03$), but not for total hip BMD ($p = 0.09$). The mechanism underlying reduced BMD is an imbalance favoring bone resorption. ANGPTL2 has a dual role: it may stimulate bone resorption, as reflected by decreased trabecular BMD in the vertebrae with increasing ANGPTL2 levels, while exhibiting anti-inflammatory and osteoprotective effects. High ANGPTL2 levels in RA patients with OP were associated with higher total hip BMD (reflecting cortical bone preservation). ANGPTL2 may serve as a biomarker for the early identification of RA patients at high risk for OP.

Keywords: angiopoietin-like protein 2, rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone mineral density, X-ray absorptiometry, chronic inflammation

Введение

Нередким сопутствующим патологическим состоянием при ревматоидном артрите (РА) является остеопороз (ОП), характеризующийся снижением костной массы и ухудшением микроструктуры костей. Роль ангиопоэтина в восстановлении и поддержании нормальной структуры и функции костной ткани широко известна. Имея гомологичные и схожие с ангиопоэтинами домены (N-концевой спиральный домен и C-концевой фибриногеноподобный домен) ангиопоэтинподобные белки (АППБ1-8)

демонстрируют свою роль в пролиферации и дифференцировке клеток. Однако АППБ функционально отличаются от ангиопоэтинов ввиду неспособности связываться с рецепторами ангиопоэтинов Tie1 или Tie2. В процессах резорбции костной ткани активное участие принимают остеокласты. Ангиопоэтин-подобный белок 2-го типа (АППБ2) способен положительно модулировать образование остеокластов путем усиления пролиферации клеток линии остеокластов и ускорения воспалительной реакции клеток-предшественников остеокластов [10]. При усиле-

нии остеолита наблюдается повышение экспрессии и секреции АППБ2 в зрелых остеокластах. Считается, что ряд представителей АППБ могут быть непосредственно связаны с ОП: АППБ1 подавляет образование остеокластов и усиливает остеобластную дифференцировку (в клетках мышей) [7]; избыточная экспрессия АППБ4 усиливает дифференцировку остеокластов и резорбцию костной ткани [9]; у больных РА обнаружена отрицательная корреляционная связь показателей минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости с АППБ3 и в позвоночнике — с АППБ4 [1, 2, 3]; АППБ7 способен регулировать экспрессию костных морфогенетических белков [12].

Тем не менее данных о роли семейства ангиопоэтин-подобных белков в регуляции костного метаболизма к настоящему времени накоплено недостаточно, что затрудняет всестороннюю оценку точной функции отдельных его представителей в различных патологических процессах, связанных с ОП. Данное пилотное исследование предлагает по-новому взглянуть на механизм развития ОП с участием АППБ2 и продемонстрировать потенциальную возможность использования данного маркера в качестве мишени для лечения ОП у пациентов с РА.

Цель — оценить роль АППБ2 в развитии ОП у больных РА.

Материалы и методы

Полное клинико-лабораторное обследование прошли 18 пациентов в возрасте от 37 до 80 лет с достоверным диагнозом РА (женщин — 83,3%, средний возраст — 56,5 (50,0–62,0) года, длительность заболевания — 5,0 (2,8–14,0) года, активность по DAS-28 — 4,9 (3,8–5,4) балла, индекс массы тела — 26,5 (23,4–33,1) кг/м², серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) — 83,3%). Клиническая характеристика обследованных лиц: клиническая стадия РА — ранняя у 22,2%, развернутая у 44,5%, поздняя у 33,3%; активность заболевания — низкая у 11,1%, умеренная у 38,9%, высокая у 50%; рентгенологическая стадия — I у 44,4%, II у 38,9%, III у 16,7%; наличие эрозий у 28,8% и внесуставных проявлений у 55,6%.

Лабораторный перечень маркеров воспалительной реакции включал определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (метод Вестергрена, мм/час), С-реактивного белка (СРБ) (иммунотурбидиметрический метод, г/л), прокальцитонина и цистатина С (иммуоферментный метод, тест-наборы АО «Вектор-Бест», Россия), а также гематологических индексов НЛО (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов), МЛО (соотношение моноцитов и лимфоцитов) и ТЛО (соотношение тромбоцитов и лимфоцитов).

Концентрацию АППБ2 в сыворотке крови определяли с помощью коммерческой тест-системы для иммуоферментного анализа в соответствии с инструкцией по эксплуатации Angiopoietin Like Protein 2 (ANGPTL2) (кат. номер SEB919Hu, Cloud-Clone Corp., КНР) в трех повторяющихся сериях. Микропланшетный ридер (Multiskan EX, Thermo EC) был использован для регистрации оптической плотности (длина волны 450 нм). Минеральную плотность (МПК) поясничных позвонков на уровне L₁–L₄, шейки бедра и бедренной кости в целом измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA, Lunar Prodigy, GE, США). Диагностическим порогом ОП по умолчанию был показатель Т: Т-баллы ≥ -1 расценивались как нормальная плотность кости, Т-баллы в диапазоне < -1 и $> -2,5$ как остеопения, а Т-баллы $\leq -2,5$ как ОП. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 01.08.2025).

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов (критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) и критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis H test)). Все количественные переменные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей, межквартильного размаха ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Метод Спирмена был использован для подсчета коэффициента корреляции (r). Для сравнения частот качественных признаков применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Статистически значимым считался показатель $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание АППБ2 в сыворотке крови пациентов с РА не имело различий в зависимости от половой принадлежности, социального и рабочего статуса, активности заболевания, серопозитивности по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), наличия эрозий и внесуставных проявлений ($p > 0,05$). Не обнаружено статистически значимых корреляций АППБ2 с показателями РФ, АЦЦП, прокальцитонина, цистатина С, СОЭ, СРБ, гематологическими показателями воспалительной реакции (кроме МЛО, $r = -0,67$; $p = 0,033$). Также в группе пациентов РА с ОП была определена очень сильная связь отрицательной направленности между АППБ2 и индексом ТЛО ($r = -0,9$; $p = 0,037$). Высокие значения ТЛО связывают с повышенным риском переломов позвонков у пациентов с ОП [6]. Из широкого перечня биохимических показателей АППБ2 отрицательно коррелировал с уровнем аланинаминотрансферазы ($r = -0,66$; $p = 0,005$) и аспартатаминотранс-

феразы ($r = -0,71$; $p = 0,002$). Для подтверждения возможной причинно-следственной связи между АППБ2 и уровнем трансаминаз в контексте активности РА требуются дополнительные проспективные исследования. Интересной находкой стало обнаружение связи АППБ2 с уровнем антител класса IgG и IgM к SARS-CoV-2 ($r = -0,44$; $p = 0,06$), не достигшее статистической значимости, но тем не менее нуждающейся в дальнейшем изучении на более репрезентативной выборке. Возможно АППБ2 окажется полезным в качестве прогностического фактора эффективности вакцинации против COVID-19 у пациентов с РА.

Средний уровень сывороточного АППБ2 у больных РА составил 27,02 (22,27-39,43) нг/мл. У 55,6% больных РА были определены клинические признаки ОП. Показатели АППБ2 у данной категории лиц ($n = 10$) были статистически достоверно выше, чем у пациентов РА без клинических признаков ОП ($n = 8$) ($p = 0,045$). Однако при разграничении пациентов с РА только по данным измерения Т-показателя наблюдалась противоположная ситуация: у пациентов с рентгенологическим ОП (Т-баллы $\leq -2,5$; $n = 9$) уровень АППБ был ниже, чем у пациентов без ОП (Т-баллы $> -2,5$): 22,27 (17,91-27,15) против 27,66 (26,89-69,26) нг/мл, U test, $p = 0,034$). Тем не менее связь наличия остеопоротических изменений у пациентов с РА с низким уровнем АППБ2 была достаточно слабой (значение коэффициента ассоциации $\phi = 0,333$). Проведенное сравнение частот бинарных качественных признаков (наличие/отсутствие ОП и высокий/низкий уровень АППБ2) также не показало существенных различий (χ^2 с поправкой Йейтса, $p > 0,05$).

Не было обнаружено корреляции АППБ2 с балльной оценкой радиологических изменений по Шарпу и количеством низкоэнергетических переломов по данным, собранным у больных РА ($p > 0,05$). Однако была зарегистрирована отрицательная связь АППБ2 с показателем МПК на уровне поясничных позвонков (МПК_{L1-L4}) ($r = -0,48$; $p = 0,034$) и прямая корреляционная связь с общей МПК (МПК_{Total}) ($r = 0,46$; $p = 0,045$). Прямая связь между АППБ2 и МПК шейки бедра (МПК_{Neck}) не была подтверждена статистически ($p = 0,0515$). В соответствии с медианой [5], показателей верхнего и нижнего квартилей (для более детального разграничения по содержанию сывороточного АППБ2) пациенты с РА были разделены на группы с низким (группа I), средним (группа II) и высоким (группа III) уровнем АППБ2. Межгрупповые различия были выявлены для показателей МПК_{L1-L4} (H test = 6,69; $p = 0,04$) и МПК_{Neck} (H test = 7,02; $p = 0,03$), но не для общей МПК ($p = 0,09$) (табл. 1)

Дифференциальная экспрессия ангиопозтин-подобных белков в различных тканях и клетках предполагает их многофункциональность. Помимо детализации известной роли данных белков в ангиогенезе, липидном и энергетическом метаболизме, воспалении, прогрессировании и метастазировании рака [4] внимание исследователей привлекает изучение механизмов, лежащих в основе физиологической (или патологической) функции АППБ в костной системе. Основной причиной снижения МПК является дисбаланс в пользу резорбции костной ткани. Способность АППБ2 стимулировать данный процесс была продемонстрирована в работе Li W.M. и соавт., показавших в модели на мышах защитный эф-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МПК (г/см²) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АППБ2

TABLE 1. COMPARISON OF BMD INDICATORS (g/cm²) DEPENDING ON THE LEVEL OF ANGPTL2

Переменные Variables	АППБ2 ANGPTL2			p
	Низкий уровень Low level (n = 6)	Средний уровень Average level (n = 8)	Высокий уровень High level (n = 4)	
МПК _{L1-L4} BMD _{L1-L4}	0,99 (0,86-1,07)	1,06 (0,87-1,18)	0,76 (0,75-0,77)	0,04
МПК _{Neck} BMD _{Neck}	0,81 (0,73-0,89)	0,88 (0,82-0,95)	1,01 (0,98-1,03)	0,03
МПК _{Total} BMD _{Total}	0,85 (0,79-0,95)	0,93 (0,88-1,01)	1,12 (0,97-1,14)	0,09

Примечание. АППБ2 – ангиопозтин-подобный белок 2-го типа; МПК – минеральная плотность костной ткани. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия выделены полужирным шрифтом.

Note. ANGPTL2, angiopoietin-like protein type 2; BMD, bone mineral density. Statistically significant ($p < 0.05$) differences are highlighted in bold.

фект нокаута гена АППБ2 от ОП, вызванного овариэктомией [10]. Принимая во внимание данное обстоятельство, можно предположить, что при воздействии АППБ2 на остеокластогенез могут быть задействованы несколько механизмов с участием основных сигнальных путей. Во-первых, АППБ2 способствует экспрессии и активации главного транскрипционного фактора остеокластогенеза — ядерного фактора активированных Т-клеток С1 (NFATC1), что запускает каскад генов, необходимых для резорбции кости. Во-вторых, АППБ2 активирует необходимые для выживания, пролиферации, дифференцировки остеокластов провоспалительные пути NF-κB и MAPK (включая p38, ERK1/2, JNK) и увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β, IL-6), которые сами по себе являются мощными индукторами резорбции кости. Параллельно с процессами, инициирующими потерю костной массы через активацию остеокластогенеза, АППБ2 одновременно способен замедлять образование новой костной ткани остеобластами. «Выключение» АППБ2 может вести к снижению ключевых маркеров остеогенеза (остеокальцин, щелочная фосфатаза) и способно, как показало исследование Jiang С. и соавт., значительно снизить образование кальцифицированных узелков, что является прямым признаком снижения формирования новой костной ткани [8]. Следовательно, активацией данных механизмов возможно объяснить снижение МПК в трабекулярной (наиболее метаболически активной) кости позвонков при увеличении уровня АППБ2, выявленное в нашем исследовании.

С другой стороны, взглянуть на роль АППБ2 в метаболизме костной системы у пациентов с сочетанной патологией (РА и ОП) позволяет выявленная прямая зависимость общей МПК (предположительно за счет кортикальной кости) и АППБ2. В данном случае высокий уровень АППБ2 может оказывать не только остеопротек-

тивное, но и противовоспалительное действие. Вопреки некоторым предыдущим работам, исследование 2026 года Liu Y. и соавт., выполненное на мышцах с коллаген-индуцированным артритом (модель РА), показало более высокий уровень воспаления в суставах и эрозий костной ткани, а также снижение общей МПК у мышей с дефицитом АППБ2. Авторы предположили, что механизм действия АППБ2 связан с подавлением избыточной активации врожденного иммунитета при РА. В частности, при взаимодействии АППБ2 с белком IGFBP5 запускается процесс митохондриальной макрофагии, что предотвращает накопление активных форм кислорода, и усиленную продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1β и IL-18) через блокирование активации NLRP3-инфламмосомы — ключевого комплекса, запускающего пироптоз [11]. Таким образом, высокий уровень АППБ2 у пациентов с РА может быть ассоциирован с меньшим риском развития ОП.

Обнаруженная у больных РА с ОП отрицательная связь между гематологическими воспалительными индексами (МЛО и ТЛО) с АППБ2 также подчеркивает возможность последнего выступать в качестве маркера, обратного системному воспалению. Следует более детально рассмотреть АППБ2 в качестве прогностического биомаркера, который, в отличие от неспецифичных МЛО и ТЛО, сможет более точно отражать ход воспалительной реакции и активность специфических механизмов костной деструкции при РА.

Выводы

АППБ2 потенциально может быть востребован в качестве биомаркера для раннего выявления больных РА с высоким риском ОП.

Список литературы / References

- 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., Cherkessova 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.
- 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, Suppl. 1, 1340. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2174.
- Aleksandrov V.A., Shilova L.N., Aleksandrov A.V., Osmanova G.Y., Aleksandrova N.V., Zborovskaya I.A. The decrease in bone mineral density depends on the concentrations of angiopoietin-like protein type 4 in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2021, Vol. 80, Suppl. 1, 225. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.

4. Carbone C., Piro G., Merz V., Simionato F., Santoro R., Zecchetto C., Tortora G., Melisi D. Angiopoietin-like proteins in angiogenesis, inflammation and cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 2, 431. doi: 10.3390/ijms19020431.
5. Di Meglio A., Havas J., Pagliuca M., Franzoi M.A., Soldato D., Chiodi C.K., Gillanders E., Dubuisson F., Camara-Clayette V., Pistilli B., Ribeiro J., Joly F., Cottu P.H., Tredan O., Bertaut A., Ganz P.A., Bower J., Partridge A.H., Martin A.L., Everhard S., Boyault S., Brutin S., André F., Michiels S., Pradon C., Vaz-Luis I. A bio-behavioral model of systemic inflammation at breast cancer diagnosis and fatigue of clinical importance 2 years later. *Ann. Oncol.*, 2024, Vol. 35, no. 11, pp. 1048-1060.
6. Hu F., Zhan Y., Yao J., Cheng M., Wang J. Association between platelet to lymphocyte ratio and the risk of vertebral fracture in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2026, Vol. 17, 1705468. doi: 10.3389/fendo.2026.1705468.
7. Ishida M., Kawao N., Mizukami Y., Takafuji Y., Kaji H. Influence of Angptl1 on osteoclast formation and osteoblastic phenotype in mouse cells. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2021, Vol. 22, no. 1, 398. doi: 10.1186/s12891-021-04278-6.
8. Jiang C., Liu H., Sun H., Wang X., Liao H., Ma L., Cao Z. Downregulation of angiopoietin-like protein 2 inhibits cementoblast differentiation partially by activating the ERK1/2 signaling pathway. *Am. J. Transl. Res.*, 2019, Vol. 11, no. 1, pp. 314-326.
9. Knowles H.J. Multiple roles of angiopoietin-like 4 in osteolytic disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2017, Vol. 8, 80. doi: 10.3389/fendo.2017.00080.
10. Li W.M., Han C.L., Liu C., Xing H.Y., Ding D.C. ANGPTL2 deletion inhibits osteoclast generation by modulating NF- κ B/MAPKs/Cyclin pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2018, Vol. 503, no. 3, pp. 1471-1477.
11. Liu Y., Yang Q., Huang Z., Sun J., Xiao J., Yang Z., Huang X., Ma L., Wang X., Wang C., Cao Z. ANGPTL2 inhibits macrophage pyroptosis and alleviates rheumatoid arthritis progression by regulating mitophagy via IGFBP5. *Cell Death Dis.*, 2026, Vol. 17, 309. doi: 10.1038/s41419-026-08537-z.
12. Lu X., Lu J., Zhang L., Xu Y. Effect of ANGPTL7 on proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells. *Med. Sci. Monit.*, 2019, Vol. 25, pp. 9524-9530.

Авторы:

Александрова Н.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Александров В.А. — младший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Authors:

Aleksandrova N.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Aleksandrov V.A., Junior Researcher, Laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Поступила 23.04.2026
Принята к печати 27.07.2026

Received 23.04.2026
Accepted 27.07.2026

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С

Бутенко А.А.¹, Арсентьева Н.А.^{1,2}, Коробова З.Р.^{1,2}, Маслов С.А.³,
Козлов К.В.³, Сулима Д.Л.⁴, Ришняк О.Ю.⁵, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

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

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ООО «ЛКСЦ «Эксклюзив» (медицинская клиника «Эксклюзив»), Санкт-Петербург, Россия

⁵ ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница», г. Всеволожск, Ленинградская обл., Россия

Резюме. Хронические инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и С (ВГС), остаются значимой проблемой здравоохранения. Несмотря на ключевую роль Т-клеточного истощения в иммунопатогенезе, функции и субпопуляционный состав В-лимфоцитов при этих инфекциях изучены недостаточно. Цель работы — сравнительная оценка распределения основных и минорных субпопуляций периферических В-клеток у пациентов с хроническим гепатитом С (ХВГС) и В (ХВГВ). В исследование включены 39 пациентов с ХВГС, 28 — с ХВГВ и 30 здоровых доноров. Субпопуляционный состав В-клеток (CD19⁺) оценивали методом проточной цитометрии по экспрессии CD5, CD27 и CD38. Статистический анализ выполнен с использованием непараметрических критериев. Общее содержание CD19⁺В-клеток не различалось между группами. Однако у пациентов обеих групп выявлено значительное снижение относительной и абсолютной доли В1-клеток (CD5⁺) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,0001$) при компенсаторном увеличении В2-клеток (CD5⁻). Доля зрелых активированных В-клеток (CD27⁺CD38⁺) была снижена как при ХВГС, так и при ХВГВ ($p = 0,0142$ и $p = 0,0014$ соответственно). Содержание плазмобластов (CD27⁺⁺CD38⁺⁺) уменьшалось в обеих группах, при этом у пациентов с ХВГВ снижение было наиболее выраженным ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем). Транзиторные В-клетки (CD27⁻CD38⁺⁺) были достоверно снижены исключительно при ХВГВ — как по относительным, так и по абсолютным показателям ($p < 0,0001$ по сравнению с ХВГС, $p = 0,0134$ по сравнению с контролем). Статистически значимых изменений в содержании зрелых наивных клеток, клеток памяти и DN-клеток не выявлено. Хронические вирусные гепатиты В и С

Адрес для переписки:

Арсентьева Наталья Александровна
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (904) 646-57-58.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

Address for correspondence:

Natalia A. Arsentieva
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (904) 646-57-58.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

Образец цитирования:

А.А. Бутенко, Н.А. Арсентьева, З.Р. Коробова, С.А. Маслов, К.В. Козлов, Д.Л. Сулима, О.Ю. Ришняк, Арег А. Тотолян «Субпопуляционный состав периферических В-лимфоцитов при хронических вирусных гепатитах В и С» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1025–1032.
doi: 10.46235/1028-7221-17579-PBB

© Бутенко А.А. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Butenko, N.A. Arsentieva, Z.R. Korobova, S.A. Maslov, K.V. Kozlov, D.L. Sulima, O.Yu. Rishnyak, Areg A. Totolian "Peripheral blood B cell subpopulations in chronic hepatitis B and C virus infections", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1025–1032.
doi: 10.46235/1028-7221-17579-PBB

© Butenko A.A. et al., 2026

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17579-PBB

сопровождается не количественным дефицитом В-клеток, а выраженным перераспределением субпопуляций, что проявляется снижением В1-клеток, зрелых активированных форм и плазмобластов. Специфическим маркером ХВГВ является уменьшение транзиторных В-клеток, что может указывать на нарушения ранних этапов созревания В-лимфоцитов. Полученные данные подчеркивают важность анализа малых субпопуляций для понимания иммунопатогенеза различных форм хронических вирусных гепатитов.

Ключевые слова: хронический гепатит В, хронический гепатит С, В-лимфоциты, субпопуляции В-клеток, В1-клетки, транзиторные В-клетки

PERIPHERAL BLOOD B CELL SUBPOPULATIONS IN CHRONIC HEPATITIS B AND C VIRUS INFECTIONS

Butenko A.A.^a, Arsentieva N.A.^{a,b}, Korobova Z.R.^{a,b}, Maslov S.A.^c, Kozlov K.V.^c, Sulima D.L.^d, Rishnyak O.Yu.^c, Totolian Areg A.^{a,b}

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

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

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

^d Exclusive Medical Clinic, St. Petersburg, Russian Federation

^e Vsevolozhsk Clinical Hospital, Vsevolozhsk, Leningrad Region, Russian Federation

Abstract. Chronic infections caused by hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) remain a significant public health concern. Although T cell exhaustion plays a key role in the immunity behind the disease, B lymphocytes function and distribution in these infections remain poorly understood. The aim of this study was to compare the distribution of major and minor peripheral B cell subsets in patients with chronic hepatitis C (CHC) and chronic hepatitis B (CHB). The study included 39 patients with CHC, 28 patients with CHB, and 30 healthy donors. The B cell (CD19⁺) subpopulation composition was evaluated with flow cytometry based on the expression of CD5, CD27, and CD38. Statistical analysis was performed with nonparametric tests. The total number of CD19⁺B cells did not differ between the groups. However, in both patient cohorts, we observed a significant decrease in the relative and absolute proportions of B1 cells (CD5⁺) compared to the healthy donors ($p < 0.0001$ for both), accompanied by a compensatory increase in B2 cells (CD5⁻). The share of mature activated B cells (CD27⁺CD38⁺) was lower in both CHC and CHB patients ($p = 0.0142$ and $p = 0.0014$, respectively). Plasmablast counts (CD27⁺⁺CD38⁺⁺) decreased in both groups, with the most pronounced reduction observed in CHB patients ($p < 0.0001$ vs. controls). Transitional B cells (CD27⁻CD38⁺⁺) significantly decreased in CHB patients, both in relative and absolute values ($p < 0.0001$ vs. CHC, $p = 0.0134$ vs. controls). No statistically significant changes were found in the proportions of mature naive cells, memory cells, or double-negative (DN) cells. Chronic HBV and HCV infections are associated not with a quantitative B cell deficiency but with a subpopulation redistribution, demonstrated by a reduction in B1 cells, mature activated B cells, and plasmablasts. A specific hallmark of CHB is the decrease in transitional B cells, which may indicate impairments in the early stages of B cell maturation. Our findings highlight the importance of analyzing minor cell subsets for a better understanding of pathological processes behind of chronic viral hepatitis.

Keywords: chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, B lymphocytes, B cell subsets, B1 cells, transitional B cells

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00235, <https://rscf.ru/project/25-25-00235/>.

Введение

Хронические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С (ВГВ и ВГС) представляют зна-

чимую проблему современного здравоохранения. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам в Российской Федерации в последние годы демонстрирует разнонаправленные тенденции: на фоне снижения числа острых

случаев сохраняется значительная распространенность хронических форм [1].

ВГВ является гепатотропным вирусом, он проникает в клетку посредством взаимодействия HBsAg с натрий-таурохолат-котранспортирующим полипептидом (NTCP), необходимым для транспорта желчных кислот, таким образом, гепатоциты являются единственной мишенью для ВГВ. Однако, согласно недавним данным, ВГВ также может связываться с липопротеинами для доступа в перисинусоидальное пространство и этот процесс может включать транс-инфекцию макрофагов печени [5].

Несмотря на тропизм к тканям печени, ВГС реплицируется не только в гепатоцитах, но и в различных типах иммунных клеток, включая В-клетки [8]. Вероятно, тропизм ВГС к В-клеткам приводит к различным системным осложнениям, таким как смешанная криоглобулинемия и лимфопролиферативным нарушениям. Кроме того, В-клетки могут служить дополнительным резервуаром для персистенции ВГС в организме хозяина.

Сложные взаимодействия между ВГВ и ВГС с иммунной системой хозяина определяют течение хронической инфекции, при этом адаптивный иммунитет играет важную роль в развитии специфического иммунного ответа. Поскольку для хронической инфекции, вызванной ВГВ и ВГС характерна дисфункция и истощение специфических CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток, именно Т-клетки стали центром внимания при исследовании этих инфекций [13]. Несмотря на сходные механизмы истощения Т-клеток при хронических вирусных гепатитах В и С (ХВГВ и ХВГС), анализ малых субпопуляций выявил различные паттерны, характерные для данных инфекций [7]. Однако роль В-клеток при хронических вирусных гепатитах часто упускается из виду.

Данные литературы свидетельствуют о том, что В-клетки при хронической инфекции, вызванной ВГВ и ВГС, находятся в более активированном состоянии по сравнению со здоровыми донорами. Это состояние гиперактивации часто характеризуется повышенной экспрессией маркеров активации CD69, CD71, CD83 и CD86, а также хемокиновых рецепторов CXCR3 или CXCR4 [2, 10]. В совокупности указывают на важную роль В-клеток при хронических вирусных гепатитах, однако функции В-клеток в условиях хронической инфекции до конца не изучены.

Цель исследования — изучить изменения субпопуляций периферических В-клеток у пациентов с ХВГВ и ХВГС, а также провести сравнительный анализ полученных профилей.

Материалы и методы

Исследование выполнено в лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Биологический материал получен от пациентов, проходивших лечение в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, медицинской клинике «Эксклюзив» и Всеволожской клинической больницы. Набор пациентов проводился в период с 2024 по 2026 г.

В исследование включены 67 пациентов с хроническими вирусными гепатитами: 39 пациентов с ХВГС и 28 пациентов с ХВГВ. В группе ХВГС медиана возраста составила 49,0 (45,0–56,0) года; мужчин — 27 (69,2%), женщин — 12 (30,8%). В группе ХВГВ медиана возраста — 53,0 (47,0–62,0) года; мужчин — 18 (64,3%), женщин — 10 (35,7%). Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, у которых отсутствовали клинико-лабораторные признаки заболеваний печени и тяжелая соматическая патология.

На проведение исследования получено одобрение от Этического комитета ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (протокол № 206 от 24 сентября 2024 г.). Все участники подписали письменное информированное согласие.

Фенотипирование субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии. Для исследования использовали цельную периферическую кровь, стабилизированную антикоагулянтом К2-ЭДТА. Окрашивание клеток осуществляли с использованием панелей флуоресцентно меченых моноклональных антител к поверхностным маркерам лимфоцитов по стандартному протоколу.

Для анализа использовали следующие панели моноклональных антител:

1. Панель TBNK для определения основных популяций лимфоцитов включала антитела CD45-PerCP-Cy5.5, CD3-FITC, CD19-APC, CD16⁺56-PE (BD Biosciences, США).

2. Панель В-клеток использовалась для оценки зрелости и дифференцировки В-лимфоцитов: CD38-PE, CD5-ECD, CD27-PE/Cy7, CD19-APC/Alexa Fluor 750, CD45-KrO (Beckman Coulter, США; CD27-PE/Cy7 — BioLegend Inc., США).

Сбор и анализ данных осуществляли на проточном цитометре NovoCyte (Agilent Technologies, США). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения NovoExpress (Agilent Technologies, США). Результаты представлены в виде относительного содержания субпопуляций лимфоцитов, а также абсолютных

значений (в кл/мкл), полученных с помощью гематологического анализатора Pentra 60 (HORIBA ABX, Франция).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Graphpad Prism 8.0 (Dotmatics, CA, США). В большинстве случаев распределение показателей отличалось от нормального, в связи с чем для дальнейшего анализа использовались методы непараметрической статистики. Для сравнения нескольких независимых групп применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным критерием Данна, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ относительного и абсолютного содержания общей популяции CD19⁺В-лимфоцитов не выявил статистически значимых различий между группами пациентов с ХВГС, ХВГВ и здоровыми донорами.

Оценку распределения В1- и В2-клеток проводили на основании экспрессии CD5: CD5⁺ клетки относили к В1-субпопуляции, CD5⁻ к В2-субпопуляции. Количественная оценка относительного и абсолютного содержания данных популяций приведена в таблице 1. Выявлено выраженное изменение соотношения В1/В2-клеток у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Относительное содержание В1-клеток у пациентов с ХВГС и ХВГВ было достоверно ниже по сравнению с группой здоровых доноров ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Аналогичная тенденция сохранялась при анализе абсолютного содержания: количество В1-клеток было сни-

жено у пациентов с ХВГС по сравнению со здоровыми донорами ($p = 0,0346$) и у пациентов с ХВГВ ($p < 0,0001$). На фоне снижения В1-клеток у пациентов с хроническими вирусными гепатитами отмечалось увеличение доли В2-клеток ($p < 0,0001$ для обоих сравнений).

Для оценки субпопуляционного состава В-лимфоцитов проведен анализ экспрессии маркеров CD27 и CD38, позволяющий выделить основные стадии дифференцировки В-клеток: зрелые наивные (CD27⁺CD38⁺), зрелые активированные (CD27⁺CD38⁻), «дважды негативные» (double-negative, DN; CD27⁻CD38⁻) и клетки памяти (CD27⁺CD38⁻). Дополнительно выделяли плазмобласты (CD27⁺CD38⁺⁺) и транзиторные В-клетки (CD27⁻CD38⁺⁺). Результаты представлены в таблице 2. Статистически значимых различий в содержании зрелых наивных, DN-клеток и клеток памяти между группами по относительным показателям выявлено не было. Вместе с тем при оценке абсолютного содержания DN-клеток отмечено их увеличение у пациентов с ХВГС по сравнению с ХВГВ ($p = 0,0072$) и снижение данной популяции при ХВГВ по сравнению со здоровыми донорами ($p = 0,0231$).

Доля зрелых активированных В-клеток (CD27⁺CD38⁺) у пациентов с ХВГС и ХВГВ была снижена по сравнению со здоровыми донорами ($p = 0,0142$ и $p = 0,0014$ соответственно). При этом абсолютное содержание данной субпопуляции было статистически значимо ниже только у пациентов с ХВГВ по сравнению со здоровыми донорами ($p = 0,0003$).

Выраженные различия среди минорных субпопуляций В-клеток наблюдались при анализе

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В1 И В2 CD19⁺В-КЛЕТОК В АБСОЛЮТНОМ (кл/мкл) И ОТНОСИТЕЛЬНОМ СОДЕРЖАНИИ (%) У ПАЦИЕНТОВ С ХВГС (n = 39), С ХВГВ (n = 28) И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ (ЗД, n = 30), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. COMPARISON OF B1 AND B2 SUBPOPULATIONS CD19⁺B CELLS IN TERMS OF ABSOLUTE (CELLS/ μ L) AND RELATIVE (%) CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (CHC, n = 39), CHRONIC HEPATITIS B (CHB, n = 28), AND HEALTHY DONORS (HD, n = 30), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Субпопуляция Subpopulation		ХВГС (1) CHC (1)	ХВГВ (2) CHB (2)	ЗД (3) HD (3)	p-value
В1-клетки B1 cells	%	6,76 (4,97-10,45)	6,9 (5,14-9,03)	13,36 (9,83-16,78)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
	Абс. Abs.	10 (5,4-22,9)	7,9 (2,8-10,9)	18,7 (11,3-25,4)	$p_{1-3} = 0,0346$ $p_{2-3} < 0,0001$
В2-клетки B2 cells	%	93,24 (88,34-94,77)	93,1 (90,97-94,86)	86,65 (83,23-90,17)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
	Абс. Abs.	125,9 (82,3-233,9)	80,75 (44,5-164,4)	129,3 (81,9-176,9)	ns

Примечание. ns – нет статистически значимых различий.

Note. ns, no significant differences.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИНОРНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ CD19⁺В-КЛЕТОК В АБСОЛЮТНОМ (кл/мкл) И ОТНОСИТЕЛЬНОМ СОДЕРЖАНИИ (%) СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХВГС (n = 39), С ХВГВ (n = 28) И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ (ЗД, n = 30), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. COMPARISON OF MINOR SUBPOPULATIONS CD19⁺B CELLS IN TERMS OF ABSOLUTE (CELLS/ μ L) AND RELATIVE (%) CONCENTRATIONS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (CHC, n = 39), CHRONIC HEPATITIS B (CHB, n = 28), AND HEALTHY DONORS (HD, n = 30), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Субпопуляция Subpopulation		ХВГС (1) CHC (1)	ХВГВ (2) CHB (2)	ЗД (3) HD (3)	p-value
Зрелые наивные Naïve mature B cells	%	39,24 (31,36-57,64)	48,56 (37,54-70,54)	39,77 (32,82-49,82)	ns
	Абс. Abs.	66,6 (40,3-117,0)	39,7 (26,9-84,5)	52 (43,0-82,5)	ns
Зрелые активированные Mature activated B cells	%	19,97 (8,13-27,08)	17,33 (9,94-21,33)	26,15 (19,58-32,40)	p ₁₋₃ = 0,0142 p ₂₋₃ = 0,0014
	Абс. Abs.	22,5 (9,9-52,6)	15,7 (5,5-23,5)	36,1 (26,3-53,5)	p ₂₋₃ = 0,0003
ДН-клетки Double-negative B cells	%	17,58 (12,77-23,54)	14,15 (9,32-19,74)	14,75 (10,68-22,25)	ns
	Абс. Abs.	22,1 (15,1-46,0)	9,8 (5,0-24,2)	25 (12,7-35,1)	p ₁₋₂ = 0,0072 p ₂₋₃ = 0,0231
Клетки памяти Memory B cells	%	16,13 (12,53-26,09)	17,78 (5,99-22,02)	15,07 (11,97-20,20)	ns
	Абс. Abs.	16,4 (12,7-41,4)	8,8 (4,2-24,6)	22,3 (14,0-34,1)	ns
Плазмобласты Plasmablasts	%	2,23 (0,97-3,66)	1,09 (0,35-2,29)	4,06 (2,45-5,02)	p ₁₋₂ = 0,0294 p ₁₋₃ = 0,0192 p ₂₋₃ < 0,0001
	Абс. Abs.	3,1 (1,5-5,8)	0,9 (0,1-2,5)	5,6 (3,4-7,1)	p ₁₋₂ = 0,0042 p ₂₋₃ < 0,0001
Транзиторные клетки Transitional B cells	%	3,53 (2,01-4,70)	1,59 (0,92-2,17)	2,49 (1,57-3,61)	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,0134
	Абс. Abs.	4,9 (3,1-7,7)	1,5 (0,4-2,6)	3,4 (2-5)	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,0078

Примечание. ns – нет статистически значимых различий.

Note. ns, no significant differences.

плазмобластов и транзиторных В-клеток. Относительное содержание плазмобластов было снижено у пациентов ХВГС и ХВГВ по сравнению со здоровыми донорами (p = 0,0192 и p < 0,0001 соответственно). Кроме того, отмечалось значительное снижение доли плазмобластов у пациентов с ХВГВ по сравнению с группой ХВГС (p = 0,0294). При анализе абсолютного количества плазмобластов также выявлено снижение их содержания у пациентов с ХВГВ по сравнению со здоровыми донорами (p < 0,0001) и у пациентов с ХВГС (p = 0,0042).

Относительное содержание транзиторных В-клеток характеризовалось снижением преимущественно у пациентов с ХВГВ. Так, их доля в группе ХВГВ была ниже по сравнению с пациентами с ХВГС и здоровыми донорами (p < 0,0001 и

p = 0,0134 соответственно). Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке абсолютного содержания транзиторных В-клеток. Их количество было снижено у пациентов с ХВГВ по сравнению с ХВГС (p < 0,0001) и здоровыми донорами (p = 0,0078).

Несмотря на отсутствие различий в общем содержании CD19⁺В-лимфоцитов, у пациентов с хроническими вирусными гепатитами выявлены выраженные изменения распределения отдельных субпопуляций В-клеток. Это позволяет предположить, что хроническая вирусная инфекция сопровождается не количественным дефицитом В-клеточного звена, а изменением процессов дифференцировки и функционального состояния отдельных субпопуляций.

Наиболее выраженные изменения касались соотношения В1- и В2-клеток. Снижение относительного и абсолютного содержания В1-клеток в периферической крови пациентов с ХВГС и ХВГВ согласуется с предположением об их перераспределении между циркуляцией и тканями. В1-клетки являются компонентом врожденного иммунитета и способны активно мигрировать в очаги воспаления, в том числе по оси CXCL13–CXCR5 [6]. При хронических вирусных инфекциях показано, что В1-клетки могут покидать периферическую кровь и накапливаться в селезенке и других лимфоидных органах, что сопровождается снижением их содержания в циркуляции [4]. В контексте хронических вирусных гепатитов перераспределение В-клеточных субпопуляций рассматривается как один из ключевых механизмов иммунопатогенеза, затрагивающий в том числе малые субпопуляции [11]. Полученные результаты хорошо согласуются с этими представлениями и позволяют предположить, что снижение содержания В1-клеток в периферической крови отражает их перераспределение в ткани, а не абсолютный дефицит данной популяции.

Отмечалось снижение содержания зрелых активированных В-клеток (CD27⁺CD38⁺) и плазмобластов. Эти изменения могут быть связаны как с особенностями терминальной дифференцировки В-лимфоцитов, так и с миграцией активированных клеток из периферической крови. Ранее показано, что при ХВГС и ХВГВ В-клетки характеризуются усиленной способностью к дифференцировке в иммуноглобулин-секретирующие клетки при одновременном снижении пролиферативного потенциала [10]. Формирующиеся в ходе иммунного ответа плазмобласты представляют собой гетерогенную популяцию активированных В-клеток, значительная часть которых формируется вне герминативных центров и быстро покидает циркуляцию [12]. Кроме того, после элиминации вируса при ХВГС наблюдается быстрое снижение нейтрализующей активности сыворотки при сохранении популяции клеток памяти, что косвенно указывает на короткоживущий характер пула плазмобластов и его зависимость от постоянной антигенной стимуляции [9].

С учетом этих данных снижение активированных В-клеток и плазмобластов в периферической крови может отражать усиленную терминальную дифференцировку и последующую миграцию данных клеток в ткани и лимфоидные органы в условиях хронической инфекции.

Отдельного внимания заслуживают транзиторные В-клетки, содержание которых было снижено преимущественно у пациентов с ХВГВ. Эти клетки представляют собой промежуточную стадию между незрелыми В-клетками костного мозга и зрелыми наивными В-лимфоцитами. Известно, что изменения данной популяции наблюдаются при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [14]. Снижение данной популяции именно при ХВГВ может отражать нарушение процессов созревания и пополнения В-клеточного пула, характерное для этой инфекции. В пользу этого свидетельствуют недавние данные о снижении экспрессии CXCR5 на транзиторных В-клетках у пациентов с ХВГВ, что может нарушать их миграцию в лимфоидные органы и препятствовать дальнейшему созреванию и пополнению пула зрелых В-лимфоцитов [3].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при хронических вирусных гепатитах изменения В-клеточного звена связаны преимущественно с перераспределением отдельных субпопуляций В-лимфоцитов при сохранении их общего содержания. Наиболее выраженные изменения выявлены для В1/В2-клеток, зрелых активированных В-клеток и плазмобластов, что может отражать особенности терминальной дифференцировки и миграции клеток в ткани при хронической вирусной инфекции. Выявленное снижение транзиторных В-клеток, характерное исключительно для ХВГВ, указывает на возможные особенности нарушения В-клеточного созревания при данной инфекции и подчеркивает целесообразность дальнейшего анализа малых субпопуляций для уточнения механизмов иммунопатогенеза различных форм хронических вирусных гепатитов.

Список литературы / References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2025 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2026. 407 с. Режим доступа: <https://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2025.pdf> (дата обращения: 01.07.2026). [State Report on the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation for 2025 [Electronic resource]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2026. 407 p. Available at: <https://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2025.pdf> (date of access: July 01, 2026).
2. Arsentieva N.A., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Korobova Z.R., Totolian A.A. Peripheral blood B-cells and CXCR3 expression in chronic hepatitis C virus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2025, Vol. 15, no. 3, pp. 529-535. doi: 10.15789/2220-7619-PBB-1793.

3. Cascino K., Liechti T., Seaberg E.C., Stevens K.E., Wolinsky S.M., Witt M.D., Mailliard R.B., Roederer M., Bailey J.R., Thio C.L., Cox A.L. HIV causes global B cell dysregulation and restricts HBV-specific B cell development in an incident HBV cohort. *J. Clin. Invest.*, 2026, Vol. 136, no. 11, e203138. doi: 10.1172/JCI203138.
4. Enyindah-Asonye G., Nwankwo A., Hogge C., Rahman M.A., Helmold Hait S., Hunegnaw R., Ko E.-J., Hoang T., Venzon D.J., Robert-Guroff M. A Pathogenic Role for Splenic B1 Cells in SIV Disease Progression in Rhesus Macaques. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 511. doi: 10.3389/fimmu.2019.00511.
5. Esser K., Cheng X., Wettengel J.M., Lucifora J., Hansen-Palmus L., Austen K., Roca Suarez A.A., Heintz S., Testoni B., Nebioglu F., Pham M.T., Yang S., Zerneck A., Wohlleber D., Ringelhan M., Broxtermann M., Hartmann D., Hüser N., Mergner J., Pichlmair A., Thasler W.E., Heikenwalder M., Gasteiger G., Blutke A., Walch A., Knolle P.A., Bartenschlager R., Protzer U. Hepatitis B Virus Targets Lipid Transport Pathways to Infect Hepatocytes. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2023, Vol. 16, no. 2, pp. 201-221.
6. Ishikawa S., Matsushima K. Aberrant B1 cell trafficking in a murine model for lupus. *Front. Biosci.*, 2007, Vol. 12, pp. 1790-1803.
7. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Butenko A.A., Batsunov O.K., Lyubimova N.E., Ostankova Y.V., Anufrieva E.V., Maslov S.A., Kozlov K.V., Sulima D.L., Rishnyak O.Y., Totolian A.A. Disease-Associated Shifts in Minor T Cell Subpopulations Define Distinct Immunopathology in HBV vs. HCV Infection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, Vol. 26, no. 16, 7761. doi: 10.3390/ijms26167761.
8. Kumar A., Hossain R.A., Yost S.A., Bu W., Wang Y., Dearborn A.D., Grakoui A., Cohen J.I., Marcotrigiano J. Structural insights into hepatitis C virus receptor binding and entry. *Nature*, 2021, Vol. 598, pp. 521-525.
9. Nishio A., Hasan S., Park H., Park N., Salas J.H., Salinas E., Kardava L., Juneau P., Frumento N., Massaccesi G., Moir S., Bailey J.R., Grakoui A., Ghany M.G., Rehmann B. Serum neutralization activity declines but memory B cells persist after cure of chronic hepatitis C. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 5446. doi: 10.1038/s41467-022-33035-z.
10. Oliviero B., Cerino A., Varchetta S., Paudice E., Pai S., Ludovisi S., Zaramella M., Michelone G., Pugnale P., Negro F., Barnaba V., Mondelli M.U. Enhanced B-cell differentiation and reduced proliferative capacity in chronic hepatitis C and chronic hepatitis B virus infections. *J. Hepatol.*, 2011, Vol. 55, no. 1, pp. 53-60.
11. Osmani Z., Boonstra A. Recent Insights into the Role of B Cells in Chronic Hepatitis B and C Infections. *Pathogens*, 2023, Vol. 12, 815. doi:10.3390/pathogens12060815.
12. Rouers A., Appanna R., Chevrier M., Lum J., Lau M.C., Tan L., Loy T., Tay A., Sethi R., Sathiakumar D., Kaur K., Böhme J., Leo Y.S., Renia L., Howland S.W., Singhal A., Chen J., Fink K. CD27hiCD38hi plasmablasts are activated B cells of mixed origin with distinct function. *iScience*, 2021, Vol. 24, no. 5, 102482. doi: 10.1016/j.isci.2021.102482.
13. Shoukry N.H., Walker C.M. T cell responses during HBV and HCV infections: similar but not quite the same? *Curr. Opin. Virol.* 2011, Vol. 51, pp. 80-86.
14. Zhou Y., Zhang Y., Han J., Yang M., Zhu J., Jin T. Transitional B cells involved in autoimmunity and their impact on neuroimmunological diseases. *J. Transl. Med.*, 2020, Vol. 18, no. 1, 131. doi: 10.1186/s12967-020-02289-w.

Авторы:

Бутенко А.А. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Арсентьева Н.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Butenko A.A., Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Коробова З.Р. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Маслов С.А. — начальник отделения клиники кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Козлов К.В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Сулима Д.Л. — д.м.н., руководитель специализированного научно-клинического отделения инновационной гепатологии ООО «ЛКСЦ «Эксклюзив» (медицинская клиника «Эксклюзив»), Санкт-Петербург, Россия

Ришняк О.Ю. — врач-инфекционист ГБУЗ ЛО «Всеволжская клиническая межрайонная больница», г. Всеволжск, Ленинградская обл., Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Korobova Z.R., PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute; Assistant Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Maslov S.A., Head, Clinical Department, Department of Infectious Diseases (with a Course in Medical Parasitology and Tropical Diseases), S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Kozlov K.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Infectious Diseases (with a Course in Medical Parasitology and Tropical Diseases), S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Sulima D.L., PhD, MD (Medicine), Head, Specialized Research and Clinical Department of Innovative Hepatology, Exclusive Medical Clinic, St. Petersburg, Russian Federation

Rishnyak O.Yu., Infectious Disease Specialist, Vsevolzhsk Clinical Hospital, Vsevolzhsk, Leningrad Region, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 10.07.2026
Принята к печати 22.07.2026

Received 10.07.2026
Accepted 22.07.2026

ПОКАЗАТЕЛИ $TNF\alpha$, IL-6, 25(OH) ВИТАМИНА D В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПРЕДИКТОРЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Валикова О.В.^{1, 2}, Здор В.В.¹, Маркелова Е.В.¹, Борода А.В.³

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

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, Россия

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

Резюме. Изменение уровней цитокинов и 25(OH) витамина D в фолликулярной жидкости может являться предиктором наступления беременности. Цель — выявление связи между уровнями $TNF\alpha$, IL-6, $IFN\gamma$, IL-10, 25(OH) витамина D в фолликулярной жидкости при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) с исходами программы ЭКО. Обследовано 48 женщин, из них 24 женщины с СПЯ — 1-я группа (основная) и 24 женщины без СПЯ (женщины с трубным фактором бесплодия) — 2-я группа (контрольная). Женщины в обеих группах были сопоставимы по возрасту и ИМТ. Исследовали $TNF\alpha$, IL-6, $IFN\gamma$, IL-10, 25(OH) витамина D в фолликулярной жидкости, полученной после проведения трансвагинальной пункции фолликулов в программе ЭКО. Применялся U-критерий Манна–Уитни. Для оценки дискриминационной способности при прогнозировании исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. $TNF\alpha$ в 1-й группе был выше в 5,9 раз, IL-6 в 2,4 раза в сравнении с показателем контрольной группы ($p < 0,001$). $IFN\gamma$ и IL-10 не отличались между группами ($p > 0,05$). 25(OH) витамина D в 1-й группе был в 2,1 раза ниже в сравнении со 2-й группой ($p < 0,0001$). Выявлены умеренная обратная связь у пациенток 1-й группы ($r = -0,455$, $p = 0,026$) между уровнем 25(OH) витамина D и $TNF\alpha$ и обратная умеренная связь в 1-й группе ($r = -0,398$, $p < 0,05$) между уровнем 25(OH) витамина D и IL-6. Наступление беременности прогнозировалось при значении: $TNF\alpha$ — 12,9 пкг/мл (AUC = 0,908; 95% ДИ: 0,818–0,999, $p < 0,001$). IL-6 — 10,4 пкг/мл (AUC = 0,916; 95% ДИ: 0,829–1,000, $p < 0,001$), 25(OH) витамин D — 26,6 нг/мл

Адрес для переписки:

Валикова Ольга Владимировна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел.: 8 (902) 521-77-72.
E-mail: renalex.99@mail.ru

Address for correspondence:

Olga V. Valikova
Pacific State Medical University
2 Ostryakov Ave
Vladivostok
690002 Russian Federation
Phone: +7 (902) 521-77-72.
E-mail: renalex.99@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Валикова, В.В. Здор, Е.В. Маркелова,
А.В. Борода «Показатели $TNF\alpha$, IL-6, 25(OH)
витамина D в фолликулярной жидкости
как предикторы наступления беременности
при синдроме поликистозных яичников» // Российский
иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4.
С. 1033–1038.
doi: 10.46235/1028-7221-17593-TIV

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

For citation:

O.V. Valikova, V.V. Zdor, E.V. Markelova, A.V. Boroda
“ $TNF\alpha$, IL-6, 25(OH) vitamin D levels in follicular fluid
as predictors of pregnancy in polycystic ovary syndrome”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1033–1038.
doi: 10.46235/1028-7221-17593-TIV

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17593-TIV

(AUC = 0,986; 95% ДИ: 0,953-1,000, $p < 0,001$). Для улучшения исходов программы ЭКО при СПЯ определять TNF α , IL-6, 25(OH) витамина D в фолликулярной жидкости во время забора ооцитов, что может повлиять на положительный прогноз наступления беременности.

Ключевые слова: TNF α , IL-6, 25(OH) витамин D, фолликулярная жидкость, синдром поликистозных яичников, беременность

TNF α , IL-6, 25(OH) VITAMIN D LEVELS IN FOLLICULAR FLUID AS PREDICTORS OF PREGNANCY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Valikova O.V.^{a, b}, Zdor V.V.^a, Markelova E.V.^a, Boroda A.V.^c

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

^c A. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Changes in cytokine levels and 25(OH) vitamin D in follicular fluid may be a prediction of the pregnancy. The purpose of this study is to identify associations between follicular fluid levels of TNF α , IL-6, IFN γ , IL-10, and 25(OH) vitamin D in PCOS and IVF outcomes. 48 women were examined, including 24 women with PCOS (group 1 (study)) and 24 women without PCOS (women with tubal factor infertility) (group 2 (control)). Women in both groups were comparable for age and BMI. TNF α , IL-6, IFN γ , IL-10, and 25(OH) vitamin D were analyzed in follicular fluid obtained after transvaginal follicle puncture in the IVF program. The Mann–Whitney U test was used. ROC curve analysis was used to assess discriminatory ability in predicting outcome. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. TNF α in group 1 was 5.9 times higher, IL-6 2.4 times higher compared to the control group ($p < 0.001$). IFN γ and IL-10 did not differ between groups ($p > 0.05$). 25(OH) vitamin D in group 1 was 2.1 times lower compared to group 2 ($p < 0.0001$). A moderate inverse relationship was found in patients of group 1 ($r = -0.455$, $p = 0.026$) between the level of 25(OH) vitamin D and TNF α and an inverse moderate relationship in group 1 ($r = -0.398$, $p < 0.05$) between the level of 25(OH) vitamin D and IL-6. The onset of pregnancy was predicted by the following values: TNF α – 12.9 pg/mL (AUC = 0.908; 95% CI: 0.818-0.999, $p < 0.001$). IL-6 – 10.4 pg/mL (AUC = 0.916; 95% CI: 0.829-1.000, $p < 0.001$), 25(OH) vitamin D – 26.6 ng/mL (AUC = 0.986; 95% CI: 0.953-1.000, $p < 0.001$). To improve the outcomes of the IVF program in PCOS, it is necessary to determine TNF α , IL-6, 25(OH) vitamin D in follicular fluid during oocyte retrieval, which can affect the positive prognosis for pregnancy.

Keywords: TNF α , IL-6, 25(OH) D, follicular fluid, ovarian polycystosis, pregnancy

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ), проявляющийся нарушением фолликулогенеза и приводящий к бесплодию, относится к наиболее частым заболеваниям репродуктивной системы [5]. Секреция цитокинов играет роль в ремоделировании эндометрия, овуляции и имплантации [6], дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может привести к хроническому воспалению и повреждению тканей репродуктивных органов и как

следствии к нарушению фертильности [6]. При исследовании фолликулярной жидкости (ФЖ), полученной в ходе ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии), у женщин с СПЯ и с наступившей беременностью показатели СРБ, IL-6, TNF α , были ниже в сравнении с показателями цитокинов у женщин с неудачными попытками ВРТ [5]. Ранее в исследованиях было выявлено, что показатели IL-6, TNF α в ФЖ пациенток СПЯ выше в сравнении с женщинами с нормальной овуляцией [2]. Другими исследователями зафиксировано повышение TNF α , IL-6

в ФЖ при СПЯ в сравнении с контролем [9]. Данные, касающиеся влияния 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) на репродуктивную систему остаются неоднозначными [8]. Установлено, что 25(OH)D участвует в регуляции активности стероидогенных ферментов, что, в свою очередь, оказывает влияние на функциональное состояние гранулезных и кумулюсных клеток яичника [8]. В рамках экспериментальных работ была подтверждена экспрессия рецептора витамина D (VDR) в текальных клетках крупных антральных фолликулов, по сравнению с мелким фолликулами, что подтверждает роль 25(OH)D в функционировании текальных и гранулезных клеток яичника [8]. В этом же исследовании доказана экспрессия клетками яичников гена *CYP27B1*, что позволяет локально им производить 25(OH)D [8]. Доказано, что присутствие VDR и *CYP24A1* на сперматозоиде обеспечивает у женщин с более высокими концентрациями 25(OH)D в ФЖ способности к селекции качественных сперматозоидов и успешному оплодотворению [3]. Вместе с тем данные различных исследований относительно уровня 25(OH)D в ФЖ остаются дискуссионными [4, 7]. Так, в 2022 года одной группой авторов были опубликованы данные свидетельствующие об отсутствии значимых различий в показателях 25(OH)D здоровых женщин и пациенток с СПЯ [7]. Однако, в 2025 году другая исследовательская группа выявила отрицательную корреляцию между уровнем 25(OH)D и индексом инсулинорезистентности в ФЖ у пациенток с СПЯ, а также достоверные отличия в содержании 25(OH)D между группой с СПЯ и контрольной группой здоровых женщин [4]. Обобщение имеющихся литературных данных свидетельствует о противоречивости сведений относительно влияния цитокинов и 25(OH)D на результаты наступления беременности в протоколе ВРТ, что говорит о целесообразности изучения данного вопроса.

Целью исследования является оценка прогностической значимости показателей цитокинов (TNF α , IL-6, IFN γ , IL-10) и 25(OH)D в ФЖ в контексте благоприятных исходов программ ВРТ у женщин с СПЯ.

Материалы и методы

Исследование одобрено Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 16.05.2022). Было обследовано 48 женщин, проходивших программу ВРТ и подписавших добровольное согласие на участие в исследовании. Из

них 24 женщины с СПЯ (диагноз верифицировался на основании клинических рекомендаций [1]) – 1-я группа (основная) и 24 женщины без СПЯ (женщины с трубным фактором бесплодия) – 2-я группа (контрольная). Средний возраст в 1-й группе составил $31,1 \pm 0,7$ года, во 2-й группе – $29,4 \pm 0,6$ года. Средний показатель ИМТ в 1-й группе $26,4 \pm 0,8$ кг/м², во 2-й группе $25,8 \pm 0,7$ кг/м². После проведения трансвагинальной пункции фолликулов в программе ВРТ, ФЖ не используется. Для определения TNF α , IL-6, IFN γ , IL-10 в ФЖ использовался метод ИФА с использованием тест-системы «Вектор-Бест» (Россия). Определения 25(OH)D осуществлялось методом ИФА использовались реактивы Mindray, КНР. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech. Использовались непараметрические методы т.к. распределение показателей отлично от нормального (критерия Шапиро-Уилка). Данные представлены как (Me (Q_{0,25}–Q_{0,75})). Сравнение между групп выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и шкала Чеддока. Прогностическую значимость определяли метод ROC-анализа с расчетом индекса Юдена для выбора cut-off. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 отображены результаты оценки содержания цитокинов и 25(OH)D пациенток с СПЯ и участниц контрольной группы.

При анализе показателей таблицы 1, выявлены статистически значимые различия в концентрациях цитокинов в ФЖ основной и контрольной группы. В 1-й группе уровень TNF α превышал контрольное значение в 5,9 раза ($p < 0,001$), что согласуется с результатами, полученными в других работах [2, 9]. Концентрация IL-6 у пациенток с СПЯ также оказалась выше в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), что не противоречит данным литературы [2, 9]. Уровни IFN γ и IL-10 в ФЖ достоверно не отличались между группами ($p > 0,05$). Содержание 25(OH)D в 1-й группе было в 2,1 раза ниже, чем в контроле ($p < 0,0001$), полученные результаты соответствуют данным исследования 2025 года [4], однако расходятся с рядом других публикаций [7].

В ходе корреляционного анализа выявлены умеренные обратные связи показателя 25(OH)D и TNF α ($r = -0,455$, $p = 0,026$) и IL-6 ($r = -0,398$, $p < 0,05$) в 1-й группе, в контрольной группе значимых корреляций не обнаружено ($p > 0,05$).

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИЙ ЦИТОКИНОВ И 25(ОН) ВИТАМИНА D В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОК В ОСНОВНОЙ И ЖЕНЩИН КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. COMPARATIVE ASSESSMENT OF CYTOKINE AND 25(OH) VITAMIN D CONCENTRATIONS IN THE FOLLICULAR FLUID OF PATIENTS IN THE STUDY AND CONTROL GROUPS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатель Indicators	1-я группа (основная) Group 1 (main) (n = 24)	2-я группа (контрольная) Group 2 (control) (n = 24)	p-value
TNFα , пг/мл TNF α , pg/mL	13,6 (12,3-19,2)	2,3 (1,9-3,9)	0,001*
IL-6 , пг/мл IL-6, pg/mL	11,5 (10,7-29,2)	4,7 (3,8-6,3)	0,001*
IFNγ , пг/мл IFN γ , pg/mL	2,9 (1,9-3,6)	3,4 (2,1-4,2)	0,121
IL-10 , пг/мл IL-10, pg/mL	3,3 (2,5-3,8)	2,8 (2,0-3,9)	0,064
25(ОН)D , нг/мл 25(OH)D, ng/mL	15,3 (13,8-19,9)	32,7 (30,8-42,2)	0,0001*

Примечание. * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. *, differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Наши данные подтверждают иммулотропный эффект витамина D и вовлечение в патогенез СПЯ хронического воспаления.

В нашем исследовании беременность наступила у 24 женщин 2-й группы (контрольной) и 2 женщин 1-й группы (основной). При оценке дискриминационной способности наступления беременности в зависимости от уровней TNF α , пг/мл (рис. 1А, см. 2-ю стр. обложки), IL-6, пг/мл (рис. 1В, см. 2-ю стр. обложки) и 25(ОН)D, нг/мл (рис. 1Д, см. 2-ю стр. обложки) в ФЖ с помощью ROC-анализа были получены соответствующие кривые.

По данным ROC-анализа исследуемые маркеры продемонстрировали высокую прогностическую значимость в отношении наступления беременности: для TNF α AUC составил 0,908 ($p < 0,001$) с порогом cut-off 12,9 пг/мл, (Se = 100%; Sp = 86,4%); для IL-6 – AUC = 0,916 ($p < 0,001$) с порогом cut-off 10,4 пг/мл, (Se = 96,2%; Sp = 86,4%), для 25(ОН)D – 0,986 ($p < 0,001$), с

порогом в точке cut-off 26,6 нг/мл, (Se = 92,3%; Sp = 95,5%) Наступление беременности прогностировалось для TNF α и IL-6 ниже порогового уровня, а для 25(ОН)D выше порогового значения или равному.

Закключение

На основании полученных данных, целесообразно рекомендовать для улучшения исходов программы ВРТ и восстановления репродуктивного потенциала женщин с СПЯ исследовать показатели TNF α , IL-6, 25(ОН)D в ФЖ во время забора ооцитов, что может повлиять на положительный прогноз наступления беременности и, при необходимости, перенос сроков подсадки эмбрионов. Для улучшения прогнозирования исходов программ ЭКО и уточнения патогенетических связей иммунной и репродуктивной систем при СПЯ необходимы дальнейшие масштабные исследования гормональных и иммунных маркеров ФЖ.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сметник А.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Уварова Е.В., Хаченко Е.П., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Версия от 2025 года // Вестник репродуктивного здоровья, 2025. Т. 4, № 3. С. 28-39. [Adamyany L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A., Smetnik A.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Sheremetyeva E.V.,

Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Chernukha G.E., Yarmolinskaya M.I. Russian national clinical recommendations «Polycystic ovary syndrome». Version of 2025 year. *Vestnik reproduktivnogo zdorovya = Bulletin of Reproductive Health*, 2025, Vol. 4, no. 3, pp. 28-39. (In Russ.)]

2. Amato G., Conte M., Mazziotti G., Lalli E., Vitolo G., Tucker A. T., Bellastella A., Carella C., Izzo A. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet. Gynecol.*, 2003, Vol. 101, no. 6, pp. 1177-1182.

3. Bøllehuus Hansen L., Rehfeld A., de Neergaard R., Nielsen J.E., Iversen L.H., Boisen I.M., Mortensen L.J., Lanske B., Almstrup K., Carlsen E., Berg A.H., Jørgensen N., Andersen A.N., Juul A., Blomberg Jensen M. Selection of High-Quality Spermatozoa May Be Promoted by Activated Vitamin D in the Woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2017, Vol. 102, no. 3, pp. 950-961.

4. Fu Y., Wang Y.H., Wang L., Huang M.R. Correlation between follicular fluid of 25-hydroxyvitamin D level and endocrine function, ovarian function and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2025, Vol. 76, no. 3. doi: 10.26402/jpp.2025.3.07.

5. Huang X., Yin Z., Xu J., Wu H., Wang Y. The Inflammatory State of Follicular Fluid Combined with Negative Emotion Indicators can Predict Pregnancy Outcomes in Patients with PCOS. *Reprod. Sci.*, 2024, Vol. 31, no. 8, pp. 2493-2507.

6. Obeagu E.I., Obeagu G.U. From menses to ovulation: the immunomodulatory role of monocyte cytokines in menstrual cycle physiology and reproductive health – a narrative review. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 2025, Vol. 87, no. 12, pp. 8453-8459.

7. Ozyurt R., Karakus C. Follicular fluid 25-hydroxyvitamin D levels determine fertility outcome in patients with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2022, Vol. 61, no. 4, pp. 620-625.

8. Seaward Brain H.P., Georgiou C., Mason H.D., Rice S. The effect of vitamin D (1,25-(OH)₂-D₃) on human theca and granulosa cell function. *Reproduction*, 2025, Vol. 169, no. 4, e250002. doi: 10.1530/REP-25-0002.

9. Wang B., Hao M., Yang Q., Li J., Guo Y. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE): a potential protective role in polycystic ovary syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2016, Vol. 33, no. 7, pp. 959-965.

Авторы:

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

Authors:

Valikova O.V., Junior Researcher, Interdisciplinary Laboratory Center, Pacific State Medical University; Clinical Endocrinologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

Здор В.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник Междисциплинарного научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

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

Zdor V.V., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Interdisciplinary Research Center, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Boroda A.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Deputy Director for Research, A. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 27.07.2026
Принята к печати 03.08.2026

Received 27.07.2026
Accepted 03.08.2026

ПАЦИЕНТЫ С ПСОРИАЗОМ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ УСИЛЕННОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК С ФЕНОТИПОМ НЕДАВНИХ ТИМИЧЕСКИХ МИГРАНТОВ

Воронина Г.А.¹, Ильина Н.А.¹, Чумасова О.А.¹, Шкаруба Н.С.¹,
Сизиков А.Э.¹, Ангельская О.А.², Колерова А.В.³, Королев М.А.⁴,
Омельченко В.О.⁴, Рыбакова А.Д.⁴, Козлов В.А.¹, Блинова Е.А.¹

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

² ГБУЗ «Новосибирской области «Городская клиническая больница № 3», г. Новосибирск, Россия

³ Медицинский центр «Дуэт Клиник», г. Новосибирск, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения
Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Псориаз (Пс) — хронический воспалительный дерматоз с аутоиммунным компонентом, у 30% пациентов трансформирующийся в псориатический артрит (ПсА). Актуальность изучения патологии обусловлена ростом заболеваемости и доли резистентных к терапии форм, снижением качества жизни пациентов. Исследования говорят о мультифакторной аутоиммунной природе Пс с утратой толерантности к эпидермальным антигенам. Тимус способствует поддержанию ауто толерантности за счет дифференцировки Т-регуляторных клеток (Treg), и является основным источником Т-клеток с разнообразным репертуаром Т-клеточных рецепторов. Недавние тимические мигранты (RTE) менее функциональны, чем зрелые Т-клетки, что позволяет избежать аутоагрессии в отношении антигенов, которые могут неэффективно представляться в тимусе. Совместная работа RTE и Treg дополняет механизм центральной толерантности и помогает предотвращать аутореактивные процессы. Изучение популяции RTE, в состав которых входят Treg, представляется важным для уточнения их

Адрес для переписки:

Блинова Елена Андреевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и фундаментальной 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.
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Образец цитирования:

Г.А. Воронина, Н.А. Ильина, О.А. Чумасова,
Н.С. Шкаруба, А.Э. Сизиков, О.А. Ангельская,
А.В. Колерова, М.А. Королев, В.О. Омельченко,
А.Д. Рыбакова, В.А. Козлов, Е.А. Блинова
«Пациенты с псориазом характеризуются усиленной
пролиферацией Т-регуляторных клеток с фенотипом
недавних тимических мигрантов» // Российский
иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1039–1046.
doi: 10.46235/1028-7221-17508-PWP

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

For citation:

G.A. Voronina, N.A. Ilyina, O.A. Chumasova, N.S. Shkaruba,
A.E. Sizikov, O.A. Angelskaya, A.V. Kolerova, M.A. Korolev,
V.O. Omelchenko, A.D. Rybakova, V.A. Kozlov, E.A. Blinova
“Patients with psoriasis are characterized by increased
proliferation of T regulatory cells with a recent thymic emigrant
phenotype”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1039–1046.
doi: 10.46235/1028-7221-17508-PWP

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17508-PWP

роли в иммунопатогенезе псориатической патологии и выявления потенциальных биомаркеров прогрессирования заболевания. Целью исследования являлась оценка количества недавних тимических мигрантов, включая Treg с фенотипом RTE, анализ их пролиферативной активности в норме и при псориатической патологии. Методом проточной цитофлуориметрии в периферической крови определяли относительное количество $CD4^+CD45RA^+CD31^+$ клеток (RTE) и среди них — число Treg. Также по внутриклеточному содержанию Ki-67 выявляли число пролиферирующих клеток в исследуемых субпопуляциях. Анализ полученных данных показал, что число RTE достоверно не изменяется у пациентов с псориатической патологией относительно группы доноров. Кроме того, не было выявлено достоверных отличий по числу пролиферирующих RTE между группами. Уровень пролиферации Treg с фенотипом RTE у пациентов с ПсА был сопоставим с донорскими значениями, а в группе пациентов с Пс наблюдалось достоверное увеличение числа пролиферирующих Treg относительно группы доноров. Наблюдаемая динамика может отражать активацию регуляторных механизмов иммунной системы, направленную на компенсацию провоспалительных процессов, характерных для Пс, а также компенсаторные механизмы пополнения пула наивных Treg. Таким образом, выявленные дифференцированные изменения при псориатической патологии подчеркивают гетерогенность ее иммунопатогенеза и могут служить основой для поиска биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: T-регуляторные клетки, недавние тимические мигранты, псориаз, псориатический артрит, пролиферация, иммунофенотипирование

PATIENTS WITH PSORIASIS ARE CHARACTERIZED BY INCREASED PROLIFERATION OF T REGULATORY CELLS WITH A RECENT THYMIC EMIGRANT PHENOTYPE

Voronina G.A.^a, Ilyina N.A.^a, Chumasova O.A.^a, Shkaruba N.S.^a,
Sizikov A.E.^a, Angelskaya O.A.^b, Kolerova A.V.^c, Korolev M.A.^d,
Omelchenko V.O.^d, Rybakova A.D.^d, Kozlov V.A.^a, Blinova E.A.^a

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

^b City Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

^c Medical Center “Duet Clinic”, Novosibirsk, Russian Federation

^d Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Psoriasis (Ps) is a chronic inflammatory dermatosis with an autoimmune component, which in 30% of patients transforms into psoriatic arthritis (PsA). The relevance of studying this pathology is due to the increasing incidence and proportion of treatment-resistant forms, the declining quality of life. Research suggests a multifactorial autoimmune nature of Ps with loss of tolerance to epidermal antigens. The thymus promotes self-tolerance through the differentiation of T regulatory cells (Treg), and it is the primary source of T cells with a diverse repertoire of T cell receptors. Recent thymic immigrants (RTE) are less functional than mature T cells, preventing autoaggression against antigens that may be ineffectively presented in the thymus. The combined activity of RTEs and Tregs complements the central tolerance mechanism and prevent autoreactive processes. Studying the RTE, including Treg, is important for clarifying their role in the immunopathogenesis of psoriatic pathology and identifying potential biomarkers of disease progression. The aim of the study was to assess the number of RTE, including Treg, in health and psoriatic disease, and to analyze their proliferative activity. We used flow cytometry to determine the relative number of $CD4^+CD45RA^+CD31^+$ (RTE) cells in peripheral blood, including Treg. The number of proliferating cells

in the studied subpopulations was determined by intracellular Ki-67 level. Obtained data showed that RTE did not significantly change in patients with psoriatic disease compared to the donor's group. Furthermore, no significant differences were found in the number of proliferating RTE between the groups. The level of proliferated Tregs with the RTE phenotype in PsA patients was comparable to donor values, and in the Ps group, a significant increase in the number of proliferated Tregs was observed relative to the donor's group. The observed dynamics may reflect the activation of regulatory mechanisms of the immune system aimed at compensating for the proinflammatory processes in Ps, as well as compensatory mechanisms for replenishing the pool of naive Tregs. Thus, the identified differentiated changes in psoriatic pathology highlight the heterogeneity of their immunopathogenesis and serve a basis for the search for biomarkers that could predict the course of the disease.

Keywords: T regulatory cells, recent thymic emigrants, psoriasis, psoriatic arthritis, proliferation, immunophenotyping

Работа выполнена в рамках государственного задания ФНИ № 0415-2024-0010 (номер гос. регистрации 124112700049-9). Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (тема FWNR-2023-0009).

Введение

Псориаз (Пс) представляет собой хронический воспалительный дерматоз с выраженным аутоиммунным компонентом. Согласно статистическим данным, распространенность Пс в РФ в 2024 году составила 262,8 случая на 100 тыс. населения [1], что верифицирует данную патологию как одну из наиболее социально значимых в структуре кожных болезней.

Примерно у 30% пациентов патологический процесс трансформируется в псориатический артрит (ПсА) – системное иммуновоспалительное заболевание с поражением суставов, осевого скелета и энтезисов [4, 8]. Примечательно, что у 15% больных ПсА может протекать без манифестных кожных проявлений. Несмотря на низкие показатели летальности, заболевание ассоциировано с существенной коморбидностью, снижением качества жизни и высокой психосоциальной нагрузкой.

Актуальность исследования иммунопатогенеза Пс и ПсА обусловлена ростом общей заболеваемости и увеличением доли тяжелых, резистентных к терапии форм [1]. Клиническая картина и прогноз во многом определяются вектором и выраженностью иммунологических нарушений.

Вопрос классификации Пс как истинного аутоиммунного заболевания остается дискуссионным, что связано с отсутствием окончательной верификации единого этиологического фактора и ключевого аутоантигена. Тем не менее в пользу аутоиммунного генеза свидетельствует массивная инфильтрация эпидермиса олигоклональными

ми CD8⁺Т-лимфоцитами в сочетании со специфическим цитокиновым профилем.

В настоящее время идентифицирован ряд потенциальных аутоантигенов:

1. Кателицидин (LL37): катионный антимикробный пептид, обеспечивающий барьерную защиту кожи [7]. У 46% пациентов выявлены циркулирующие Т-клетки, специфически распознающие LL37, причем титр данных клеток коррелирует с индексом активности заболевания.

2. ADAMTSL5: белок, локализованный в меланоцитах. У 61,9% больных стимуляция клеточных культур этим пептидом индуцирует гиперпродукцию CD8⁺Т-клетками IL-17A и IFN γ – ключевых медиаторов патогенеза Пс [2]. У здоровых лиц подобная реакция отсутствует.

3. Кератин типа I: вследствие структурной гомологии с М-антигенами стрептококков данный белок может выступать триггером перекрестной иммунной реактивности, опосредованной Т-звеном иммунитета [2].

Таким образом, современные данные подтверждают мультифакторную аутоиммунную природу Пс, где ключевую роль играет утрата толерантности к специфическим эпидермальным антигенам.

Тимусу отводится критическая роль в предотвращении аутоиммунных реакций посредством центральной толерантности. Его дисфункция (генетическая, возрастная, опухолевая или приобретенная) создает условия для развития аутоиммунной патологии за счет нарушения селекции Т-клеток и дисбаланса регуляторных механизмов.

По данным литературы у недавних тимических мигрантов (RTE) наблюдается снижение функции зрелых Т-клеток, в том числе снижение экспрессии высокоаффинного рецептора IL-2 (CD25) в ответ на активацию. По сравнению со зрелыми CD4⁺Т-клетками RTE продуцируют меньше IL-2, IFN γ , TNF α и IL-4 при стимуля-

ции аCD3-, аCD28-антителами, а также обладают менее выраженными пролиферативными свойствами [5]. После выхода из тимуса наивные Т-клетки, циркулируя по вторичным лимфоидным органам, сталкиваются с широким спектром собственных антигенов и антигенов комменсальной флоры, которые могут неэффективно представляться в тимусе, в связи с чем RTE могут быть нетолерантны по отношению к ним. Неспособность к толерантности к этим вновь встречающимся антигенам является провоцирующим событием при аутоиммунных заболеваниях, таких как диабет I типа и болезнь Крона [5]. RTE чрезвычайно чувствительны к толерантности, индуцированной взаимодействием с антигенами, экспрессируемыми вне тимуса. Как CD4⁺, так и CD8⁺RTE являются слабопролиферирующими и слабыми продуцентами цитокинов в контексте аутоантигена, экспрессируемого поджелудочной железой, что делает их слабо диабетогенными [5]. Таким образом, можно говорить о том, что снижение функциональной активности RTE в сравнении со зрелыми Т-клетками, является физиологичным механизмом предотвращения аутореактивных процессов.

Тимус способствует поддержанию ауто толерантности не только за счет сниженной функциональной активности к аутоантигенам новообразованных Т-лимфоцитов, но и путем дифференцировки Т-регуляторных клеток (Treg), играющих ключевую роль в центральной толерантности.

Таким образом, можно сделать вывод, что сниженная функциональная активность RTE и работа Treg совместно обеспечивают защиту от

аутоиммунных реакций, дополняя механизм центральной толерантности, формируемый в тимусе.

Цель исследования — оценить количество недавних тимических мигрантов, включая число наивных Т-регуляторных клеток, в норме и при псориатической патологии.

Материалы и методы

В качестве материала для исследования использовали моноклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) пациентов с Пс, наблюдавшихся в ГБУЗ НСО ГКБ № 3 (г. Новосибирск) и в «Дуэт Клиник» (г. Новосибирск), ПсА, находившихся на лечении в отделении ревматологии в клинике иммунопатологии НИИФКИ (г. Новосибирск) и в отделении ревматологии клиники НИИКЭЛ (г. Новосибирск), и соматически здоровых доноров, после подписания указанными лицами информированного согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИФКИ (протокол № 150 от 03.07.2025) Критерием включения для пациентов с Пс и ПсА являлся факт наличия диагноза Пс и ПсА соответственно. Пациенты на момент включения в исследование не получали генно-инженерные препараты. Пс выставлялся на основе соответствующей клинической картины. Диагноз ПсА выставлялся на основе критериев CASPAR. Пациенты с Пс были с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести согласно PASI. Пациенты с ПсА были с низкой, умеренной и высокой активностью заболевания в соответствии с DAPSA. Характеристика лиц, включенных в исследование представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЦ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF INDIVIDUALS INCLUDED IN THE STUDY

Параметры Parameters	Доноры Donors (n = 17)	Псориаз Psoriasis (n = 20)	Псориатический артрит Psoriatic arthritis (n = 29)
Возраст, годы Age, years	45±11,9	45,0±14,4	51,0±9,1
Пол: м/ж (%) Sex: male/female (%)	7/10 (41,2/58,8)	10/10 (50/50)	8/21 (27,6/72,4)
PASI	—	13,4±9,0	5,6±7,1
DAPSA	—	—	24,1±12,4

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± ошибки среднего (M±m). DAPSA – индекс активности псориатического артрита; PASI – индекс площади и тяжести псориаза.

Note. Data are presented as mean ± error of the mean (M±m). DAPSA, Disease Activity index for Psoriatic Arthritis; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

Выделение мононуклеарных клеток (МНК) из гепаринизированной периферической крови доноров ($n = 17$) и пациентов с Пс ($n = 20$) и ПсА ($n = 29$) осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($p = 1,077$; ООО «ПанЭко», Москва). Выделенные МНК фенотипировали методом многоцветной проточной цитометрии.

Сначала клетки периферической крови окрашивали конъюгированными с флуорохромами моноклональными антителами к поверхностным маркерам недавних тимических мигрантов (CD4, CD31 и CD45RA) в соответствии с рекомендациями производителя. Затем клетки фиксировали и пермиабелизировали набором буферов CytoFix/CytoPerm (BD, США) согласно инструкции производителя. Далее клетки окрашивали антителами к внутриклеточным маркерам Ki-67 и FoxP3. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США) с использованием программного обеспечения FACS Diva 6.0 (BD, США).

RTE фенотипировали как CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺ клетки, из которых определяли относительное количество Treg (CD4⁺FoxP3⁺). Число пролиферирующих клеток в субпопуляциях RTE и Treg определяли как процент позитивных по маркеру Ki-67 клеток.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета GraphPadPrism 9 (GraphPad, США). Для множественного сравнения групп применялся дисперсионный анализ с постериорным попарным сравнением для выявления отличающихся групп. Для сравнения несвязанных переменных использовали U-критерий Манна–Уитни. Выявленные отличия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изначально мы определяли число недавних тимических мигрантов среди CD4⁺T-лимфоцитов. Относительное количество RTE у пациентов с Пс (18,6% (9,45%; 26,85%)) и ПсА (15,6% (6,4%; 20,1%)) не отличалось от донорских значений (21,93% (8,75%; 25,17%)). Число пролиферирующих RTE у пациентов с Пс (1,4% (0,55%; 2,27%)) и ПсА (1,0% (0,37%; 2,0%)) также достоверно не отличалось от такового у доноров (1,65% (0,37%; 2,7%)).

Вторым этапом работы стало сравнение групп по относительному количеству Treg среди RTE, в ходе которого также не было выявлено досто-

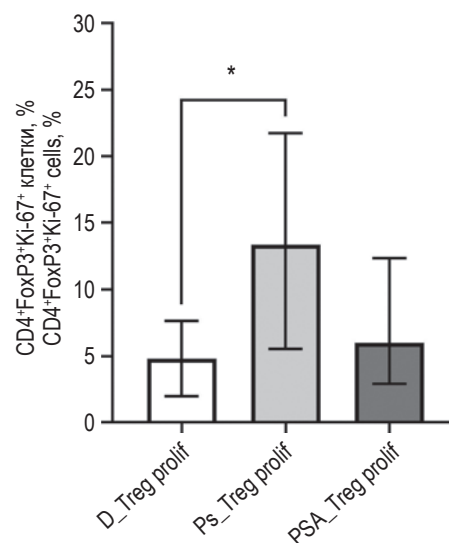


Рисунок 1. Число CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺FoxP3⁺Ki-67⁺ клеток у условно здоровых доноров и пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Примечание. * – достоверное отличие от группы доноров (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$).

Figure 1. Proportion of CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺FoxP3⁺Ki-67⁺ cells in healthy donors and patients with psoriasis and psoriatic arthritis

Note. *, significant difference to donor's group (Mann–Whitney test, $p < 0,05$).

верных различий между тремя группами (2,5% (2,0%; 4,85%) vs 2,2% (1,25%; 4,0%) vs 3,85% (1,2%; 6,55%)). При оценке пролиферирующих Treg с фенотипом RTE нами были получены достоверные различия: в группе пациентов с Пс выявлена усиленная пролиферация Т-регуляторных клеток по сравнению с донорами (более чем в 2 раза). У пациентов с ПсА число пролиферирующих наивных Tregs находилось на уровне донорских значений, что можно объяснить тем, что большая часть пациентов с ПсА получала терапию (метотрексат и лефлуномид), снижающую пролиферацию клеток (рис. 1).

Корреляционный анализ не выявил значимых взаимосвязей между исследуемыми параметрами и клиническими показателями (индексом PASI, DAPSA).

Согласно данным предшествующих исследований, цитокин IL-7 играет ключевую роль в поддержании популяции наивных Т-клеток. В частности, IL-7 обеспечивает выживание и поддержание наивных Treg, за счет ингибирования апоптотических процессов [6, 9]. С одной

стороны, совокупность полученных данных указывает на то, что течение активного воспалительного процесса при Пс сопровождается ускоренным обновлением пула наивных Treg, что может отражать адаптивный ответ иммунной системы на провоспалительные стимулы. С другой стороны, активная пролиферация наивных Treg на периферии может быть связана с нарушением образования данных клеток в тимусе при Пс.

Заключение

Отсутствие изменений в общем числе RTE и их пролиферативном потенциале при ПсА может указывать на иные механизмы поддержания хронического воспаления при этом заболевании — возможно, с преобладающей ролью периферической активации и экспансии уже зрелых Т-клеточных клонов.

В то же время результаты исследования продемонстрировали достоверно более высокую пролиферацию наивных FoxP3⁺ клеток у пациентов с Пс относительно группы здоровых доноров. Наблюдаемая динамика может отражать активацию регуляторных механизмов иммунной системы, направленную на компенсацию провоспалительных процессов, характерных для Пс, а также компенсаторные механизмы пополнения пула наивных Treg.

Таким образом, дифференцированные изменения в популяции ранних тимических мигрантов при псориатической патологии подчеркивают гетерогенность иммунопатогенеза этих состояний и могут служить основой для поиска биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания и подбирать персонализированные схемы терапии.

Список литературы / References

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Основные показатели ресурсов и результатов деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология». Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации в 2022–2024 гг. // Вестник дерматологии и венерологии, 2025. Т. 101, № 5. С. 9–21. [Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Key indicators of resources and performance of medical organizations providing medical care in the field of dermatovenereology. Incidence of sexually transmitted infections, diseases of the skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation in 2022–2024. *Vestnik dermatologii i venerologii = Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2025, Vol. 101, no. 5, pp. 9–21. (In Russ.)]
2. Матушевская Е.В., Коновалова М.В., Владимирова Е.В., Свищевская Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита // Клиническая дерматология и венерология, 2019. Т. 18, № 5. С. 634–643. [Matushevskaya E.V., Konovalova M.V., Vladimirova E.V., Svirshchevskaya E.V. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*, 2019, Vol. 18, no. 5, pp. 634–643. (In Russ.)]
3. Arakawa A., Siewert K., Stöhr J., Besgen P., Kim S.M., Rühl G., Nickel J., Vollmer S., Thomas P., Krebs S., Pinkert S., Spannagl M., Held K., Kammerbauer C., Besch R., Dornmair K., Prinz J.C. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J. Exp. Med.*, 2015, Vol. 212, no. 13, pp. 2203–2212.
4. Azuaga A.B., Ramírez J., Cañete J.D. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 5, 4901. doi: 10.3390/ijms24054901.
5. Cunningham C.A., Helm E.Y., Fink P.J. Reinterpreting recent thymic emigrant function: defective or adaptive? *Curr. Opin. Immunol.*, 2018, Vol. 51, pp. 1–6.
6. Filoni J., Ferrari A., Jofra T., Putignano A.R., Da Dalt L., Cesarano S., Di Dedda C., Bonacina F., Marchesi F., Norata G.D., Bonini C., Piemonti L., Monti P. Metabolic reprogramming of naïve regulatory T cells by IL-7 and IL-15 promotes their persistence and performance upon adoptive transfer. *Commun. Biol.*, 2025, Vol. 8, no. 1, 295. doi: 10.1038/s42003-025-07637-4.
7. Lande R., Botti E., Jandus C., Dojcinovic D., Fanelli G., Conrad C., Chamilos G., Feldmeyer L., Marinari B., Chon S., Vence L., Ricciari V., Guillaume P., Navarini A.A., Romero P., Costanzo A., Piccolella E., Gilliet M., Frasca L. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.*, 2014, Vol. 5, 5621. doi: 10.1038/ncomms6621.
8. Montico G., Mingozzi F., Casciano F., Protti G., Gornati L., Marzola E., Banfi G., Guerrini R., Secchiero P., Volinia S., Granucci F., Reali E. CCR4⁺CD8⁺T cells clonally expand to differentiated effectors in murine psoriasis and in human psoriatic arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 2023, Vol. 53, no. 4, e2149702. doi: 10.1002/eji.202149702.

9. Silva S.L., Albuquerque A.S., Serra-Caetano A., Foxall R.B., Pires A.R., Matoso P., Fernandes S.M., Ferreira J., Cheynier R., Victorino R.M., Caramalho I., Barata J.T., Sousa A.E. Human naïve regulatory T-cells feature high steady-state turnover and are maintained by IL-7. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 11, pp. 12163-12175.

Авторы:

Воронина Г.А. — врач — аллерголог-иммунолог, аспирант лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Ильина Н.А. — врач-ревматолог Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Чумасова О.А. — к.м.н., врач-ревматолог Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Шкаруба Н.С. — к.м.н., врач-ревматолог Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Сизиков А.Э. — к.м.н., заведующий отделением ревматологии Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Ангельская О.А. — врач-дерматовенеролог ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 3», г. Новосибирск, Россия

Колерова А.В. — к.м.н., врач-дерматовенеролог Медицинского центра «Дуэт Клиник», г. Новосибирск, Россия, «Медицинский центр “Дуэт Клиник”

Королев М.А. — д.м.н., главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Новосибирской области, врач-ревматолог, руководитель Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Омельченко В.О. — к.м.н., врач-ревматолог, научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Voronina G.A., Allergologist-Immunologist, Postgraduate Student, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Ilyina N.A., Rheumatologist, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Chumasova O.A., PhD (Medicine), Rheumatologist, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shkaruba N.S., PhD (Medicine), Rheumatologist, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Sizikov A.E., PhD (Medicine), Head, Rheumatological Department, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Angelskaya O.A., Dermatovenereologist, City Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

Koleroval A.V., PhD (Medicine), Dermatovenereologist, Medical Center “Duet Clinic”, Novosibirsk, Russian Federation

Korolev M.A., PhD, MD (Medicine), Chief Rheumatologist of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region, Rheumatologist, Head, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Omelchenko V.O., PhD (Medicine), Rheumatologist, Researcher, Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Рыбакова А.Д. — врач-ревматолог, младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

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

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

Rybakova A.D., Rheumatologist, Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Modeling and Screening of Bioactive Molecules, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, 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

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

Поступила 21.04.2026
Принята к печати 21.07.2026

Received 21.04.2026
Accepted 21.07.2026

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЛИЗАТА ТРОМБОЦИТОВ

Гончаров А.Г.¹, Шуплецова В.В.¹, Мелашенко О.Б.¹, Газатова Н.Д.¹,
Хазиахматова О.Г.¹, Малащенко В.В.¹, Кабанчук Н.А.²,
Затрускина И.С.², Литвинова Л.С.¹

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

² ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области», г. Калининград, Россия

Резюме. В специальной литературе описано высокое содержание в лизате тромбоцитов (ЛТ) широкого спектра цитокинов и ростовых факторов; кроме того, отмечается что происхождение его из донорской крови в большей степени соответствует для культивирования клеток человека. Нами на основе ЛТ разработана трофико-пролиферативная добавка в «нативном» и лиофилизированном вариантах. Эффекты трофико-пролиферативной добавки не ограничиваются влиянием на пролиферативную активность стволовых клеток. Хорошо известны положительные результаты ЛТ при лечении ран различного генеза, которые опосредованы не только привлечением в рану активированных нейтрофилов и макрофагов на ранних этапах заживления, но и иммунорегуляторными эффектами на регенеративной стадии заживления. Отмечено, что наиболее положительные результаты достигаются при применении комбинации продуктов ЛТ с препаратами на основе фибрина. Целью нашей работы явился анализ содержания цитокинов в супернатантах клеточных культур ММСК, полученных с добавлением дефибринированной инактивированной сыворотки человека или фосфатносолевым буфером, обогащенных ЛТ и фибрином. Оценивалось содержание гепарин-связывающего фактора (FGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и провоспалительных медиаторов — фактора некроза опухоли- α (TNF α) и интерлейкина 1- β (IL-1 β). Содержание исследуемых факторов роста: PDGF, FGF, VEGF и плейотропного цитокина IL-1 β , во всех исследуемых образцах, независимо от применения/отсутствия лиофилизации, было значимо выше референсных значений в плазме крови, но различные по составу варианты ростовой добавки продемон-

Адрес для переписки:

Гончаров Андрей Геннадьевич
ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный
университет имени Иммануила Канта»
236041, Россия, г. Калининград,
ул. Александра Невского, 14.
Тел.: 8 (911) 865-20-66.
E-mail: agoncharov59@mail.ru

Address for correspondence:

Andrey G. Goncharov
Immanuel Kant Baltic Federal University
14 Alexandr Nevsky St
Kaliningrad
236041 Russian Federation
Phone: +7 (911) 865-20-66.
E-mail: agoncharov59@mail.ru

Образец цитирования:

А.Г. Гончаров, В.В. Шуплецова, О.Б. Мелашенко,
Н.Д. Газатова, О.Г. Хазиахматова, В.В. Малащенко,
Н.А. Кабанчук, И.С. Затрускина, Л.С. Литвинова
«Содержание цитокинов в супернатантах клеточных
культур при культивировании с различными формами
лизата тромбоцитов» // Российский иммунологический
журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1047-1054.
doi: 10.46235/1028-7221-17513-CCI

© Гончаров А.Г. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.G. Goncharov, V.V. Shupletsova, O.B. Melashchenko,
N.D. Gazatova, O.G. Khaziakhmatova, V.V. Malashchenko,
N.A. Kabanchuk, I.S. Zatruskina, L.S. Litvinova "Cytokine
content in cell culture supernatants when cultured with
various forms of platelet lysate", Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1047-1054.
doi: 10.46235/1028-7221-17513-CCI

© Goncharov A.G. et al., 2026

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17513-CCI

стрировали различные уровни секреции ростовых факторов. Содержание $\text{TNF}\alpha$ во всех исследуемых группах была значимо ниже чувствительности прибора и референсных значений в плазме крови. Полученные в эксперименте результаты демонстрируют теоретическое основание для использования, обогащенного 10% фибрином ЛТ, с целью лечения ран. Мы предполагаем, что присутствующие в тканях мезенхимальные стволовые клетки под влиянием разработанной нами ростовой добавки, могут активно секретировать ряд ростовых факторов: PDGF, FGF, VEGF и др., стимулирующих ангиогенез, пролиферацию эпителиальных, мышечных клеток, фибробластов и синтез внеклеточного матрикса, способствуя заживлению ран. Отмеченная секреция IL-1 β мало различалась в исследуемых группах, однако его присутствие, с одной стороны, обеспечивает иммуномодулирующий эффект, с другой — активирует клетки соединительной ткани.

Ключевые слова: цитокины, клеточные культуры, донорская кровь, лизат тромбоцитов, фибриновый гель, лиофилизация

CYTOKINE CONTENT IN CELL CULTURE SUPERNATANTS WHEN CULTURED WITH VARIOUS FORMS OF PLATELET LYSATE

Goncharov A.G.^a, Shupletsova V.V.^a, Melashchenko O.B.^a,
Gazatova N.D.^a, Khaziakhmatova O.G.^a, Malashchenko V.V.^a,
Kabanchuk N.A.^b, Zatruskina I.S.^b, Litvinova L.S.^a

^a Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

^b Blood Transfusion Station of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract. The literature describes the high content of a wide range of cytokines and growth factors in platelet lysate (PL). Furthermore, it is noted that its origin from donor blood is more suitable for culturing human cells. We have developed a trophic-proliferative supplement based on PL in both native and lyophilized forms. The effects of this trophic-proliferative supplement are not limited to its influence on the proliferative activity of stem cells. The positive results of PL in the treatment of wounds of various origins are well known. These results are mediated not only by the recruitment of activated neutrophils and macrophages to the wound in the early stages of healing, but also by immunoregulatory effects during the regenerative stage of healing. It has been noted that the most positive results are achieved with a combination of PL products and fibrin-based preparations. The aim of our study was to analyze cytokine levels in MMSC cell culture supernatants obtained with the addition of defibrinated inactivated human serum or phosphate-buffered saline, enriched with PL and fibrin. We assessed the levels of heparin-binding factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and the proinflammatory mediators tumor necrosis factor- α ($\text{TNF}\alpha$) and interleukin 1- β (IL-1 β). The levels of the studied growth factors (PDGF, FGF, VEGF), and the pleiotropic cytokine IL-1 β were significantly higher than plasma reference values in all samples, regardless of lyophilization. However, different growth supplement compositions demonstrated different levels of growth factor secretion. $\text{TNF}\alpha$ levels in all study groups were significantly lower than the device's sensitivity and reference values in blood plasma. The experimental results demonstrate a theoretical basis for using 10% fibrin-enriched PL for wound treatment. We hypothesize that mesenchymal stem cells present in tissues, under the influence of the growth supplement we developed, can actively secrete a number of growth factors (PDGF, FGF, VEGF, etc.), which stimulate angiogenesis, the proliferation of epithelial and muscle cells, fibroblasts, and extracellular matrix synthesis, promoting wound healing. The observed secretion of IL-1 β differed little between the study groups; however, its presence provides an immunomodulatory effect and activates connective tissue cells.

Keywords: cytokines, cell cultures, donor blood, platelet lysate, fibrin gel, lyophilization

Введение

Особенностью регенеративной медицины, в отличие от традиционной, является восстановление структуры и функции тканей и органов. В связи с этим биомедицинские клеточные продукты представляют собой основные инструменты этого бурно развивающегося направления. Необходимым условием для получения высококлеточных и жизнеспособных культур клеток является использование качественных и доступных ростовых добавок. В практике клеточных биологов наиболее широко распространенной добавкой является фетальная бычья сыворотка (ФБС). Альтернативой ФБС выступает продукт, получаемый из лизата тромбоцитов (ЛТ). В специальной литературе хорошо описано содержание в ЛТ широкого спектра цитокинов и ростовых факторов; кроме того, отмечается что происхождение его из донорской крови в большей степени соответствует для культивирования клеток человека [5]. Однако, как отмечает большинство исследователей, продукты, получаемые из тромбоцитов, нуждаются в четкой стандартизации, как минимум по содержанию основных ростовых факторов [11, 14]. Кроме того, желательным условием являются нетребовательность к температурным условиям и длительный срок хранения. Разработанная нами на основе ЛТ трофико-пролиферативная добавка в «нативном» и лиофилизированном вариантах отвечает всем предъявляемым требованиям. Сравнительное исследование ростовой добавки с ФБС на различных культурах мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток продемонстрировало по показателям жизнеспособности и пролиферативной активности или превосходящие, или как минимум, сопоставимые результаты [3, 4]. Эффекты трофико-пролиферативной добавки не ограничиваются влиянием на пролиферативную активность стволовых клеток. Хорошо известны положительные результаты ЛТ при лечении ран различного генеза, которые опосредованы не только привлечением в рану активированных нейтрофилов и макрофагов на ранних этапах заживления, но и иммунорегуляторными эффектами на регенеративной стадии заживления [12, 13, 15]. В специальной литературе отмечено, что наиболее положительные результаты достигаются при применении комбинации продуктов ЛТ с препаратами на основе фибрина [9, 10]. Внеклеточный матрикс состоящий из нерастворимых фибриновых волокон, с одной стороны, формирует сгусток, препятствующий кровотечению и защищающий от дополнительного инфицирования, с другой, способствует

миграции в раневой очаг фибробластов и дополнительно стимулирует секрецию факторов ангиогенеза [6, 8]. Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК) присутствуют почти во всех тканях и играют фундаментальную роль в регенерации тканей. С одной стороны, будучи источниками экзосом, с другой обладая способностью секретировать ряд ростовых факторов и цитокинов, они модулируют воспалительную реакцию и ускоряют процессы заживления ран на молекулярном и клеточном уровнях [4, 7].

Целью работы явился анализ содержания цитокинов в супернатантах клеточных культур ММСК, полученных с добавлением дефибринированной инактивированной сыворотки человека или фосфатносолевым буфером, обогащенных ЛТ и фибрином.

Материалы и методы

В соответствии с целями и задачами исследования, был разработан алгоритм экспериментального блока, позволяющий оценить влияние ЛТ в лиофилизированной и не лиофилизированной формах на метаболические характеристики клеток в культуре *in vitro*. Для исследования использовались стволовые клетки жировой ткани (ММСК). Масштабирование ММСК перед экспериментом проводилось в полной питательной среде DMEM с добавлением 10% ФБС (10%), 2 mM L-глутамина и по 100 Ед/мкг/мл антибиотика с факторами роста EGF и FGF, в соответствии со стандартным протоколом.

После достижения 70-80% конфлюэнтности в масштабируемых флаконах, клетки снимали с подложки ферментативным методом, считали и высаживали в экспериментальные планшеты в количестве $0,1 \times 10^6$ кл/см² в лунки 6-луночных планшетов содержащие четыре варианта экспериментальной среды:

Экспериментальная среда включала: базовую среду (DMEM/F12), L-глутамин 2 mM, раствор антибиотиков пенициллин 100 ЕД/стрептомицин 100 мкг/мл и в качестве ростовой добавки в нее вносили один из четырех вариантов ростовой добавки в соотношении 10%:

— дефибринированную инактивированную сыворотку человека (СДИ), обогащенную лиофилизированным ЛТ (ТФКр) и фибрином (конечная концентрация в полной питательной среде 0,2 мг/мл), соотношение СДИ и ТФКр — 2:1;

— дефибринированную инактивированную сыворотку человека, обогащенную нелиофилизированным ЛТ и фибрином (0,2 мг/мл), соотношение СДИ и ТФКр — 2:1;

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ PDGF, FGF, VEGF, TNF α И IL-1 β В СУПЕРНАТАНТАХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ММСК В РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

TABLE 1. CONTENT OF PDGF, FGF, VEGF, TNF α , AND IL-1 β IN MMSC CELL CULTURE SUPERNATANTS UNDER DIFFERENT CULTURE CONDITIONS

Условия культивирования ММСК MMSC culture conditions		PDGF, пг/мл (референсные значения в плазме крови – 84-2000 пг/мл) PDGF, pg/mL (reference values in blood plasma – 84-2000 pg/mL)	FGF, пг/мл (референсные значения в плазме крови – 3-12 пг/мл) FGF, pg/mL (reference values in blood plasma – 3-12 pg/mL)	VEGF, пг/мл (референсные значения в плазме крови – 0-460 пг/мл) VEGF, pg/mL (reference values in blood plasma – 0-460 pg/mL)	TNF α , пг/мл (референсные значения в плазме крови – 3-12 пг/мл) TNF α , pg/mL (reference values in blood plasma – 3-12 pg/mL)	IL-1 β , пг/мл (референсные значения в плазме крови – 3-12 пг/мл) IL-1 β , pg/mL (reference values in blood plasma – 3-12 pg/mL)
Сыворотка человека дефибрированная, инактивированная, обогащенная лизатом тромбоцитов и фибрином (10%) с лиофилизацией, n = 9 Defibrinated human serum, inactivated, enriched with platelet lysate and fibrin (10%) with lyophilization, n = 9	1	3005,6 (1682,6-4873,1)	953,5 (728,1-1060,8)	2441,6 (2155,4-2559,9)	< 1	178,7 (46,2-240,5)
	2	6203,3 (5483,2-7114,17) p ₁ < 0,05	1101,5 (691,2-1126,3)	2302,3 (2181,4-2506,2)	< 1	131,9 (37,4-294,3)
Фосфатносолевой буфер, обогащенный лизатом тромбоцитов и фибрином (10%) / с лиофилизацией, n = 9 Phosphate-buffered saline enriched with platelet lysate and fibrin (10%) / with lyophilization, n = 9	3	1476,7 (1368,4-1585,0) p ₂ < 0,05	874,3 (651,7-1016,0)	2048,4 (1968,9-2105,6) p ₂ < 0,05	< 1	193,4 (74,2-293,3)
	4	2679,5 (633,5-6702,6) p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05	461,747 (356,7-796,9) p ₃ < 0,05 p ₄ < 0,05	2218,4 (2075,3-2319,4)	< 1	191,5 (70,8-300,1)

Примечание. p₁ < 0,05 – достоверные различия между группами образцов 1 и 2; p₂ < 0,05 – достоверные различия между группами образцов 1 и 3; p₃ < 0,05 – достоверные различия между группами образцов 2 и 4; p₄ < 0,05 – достоверные различия между группами образцов 3 и 4; n – число образцов в каждой группе исследования.

Note. p₁ < 0.05, significant differences between sample groups 1 and 2; p₂ < 0.05, significant differences between sample groups 1 and 3; p₃ < 0.05, significant differences between sample groups 2 and 4; p₄ < 0.05, significant differences between sample groups 3 and 4; n, number of samples in each study group.

– фосфатносолевой буфер (PBS), обогащенный лиофилизированным ЛТ и фибрином (0,2 мг/мл), соотношение PBS и ТФКр – 2:1;

– фосфатносолевой буфер, обогащенный не-лиофилизированным ЛТ и фибрином (0,2 мг/мл), соотношение PBS и ТФКр – 2:1.

ЛТ в виде трофико-пролиферативной добавки получен в Центре иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта (патент № RU2025108579А), Разработаны его «нативная» и лиофилизированная форма. Фибрин в форме фибринового геля выработан из донорской крови методом каскадной криопреципитации. В процессе эксперимента оценивалось субхроническое воздействие экспериментальных образцов, время экспозиции составляло 7 суток (ГОСТ Р ИСО 10993.11-99, ГОСТ ISO 10993-5-2023). Замена среды проводилась каждые 48 часов.

Супернатанты клеточных культур ММСК собирали, в них проводили анализ следующих цитокинов: гепарин-связывающего фактора (FGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и провоспалительных медиаторов – фактора некроза опухоли- α (TNF α) и интерлейкина 1- β (IL-1 β) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов для проведения ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия; FineTest, Китай; Elabscience, США). Для каждого образца (варианта) ростовой добавки количество определений равнялось девяти.

Результаты и обсуждение

Перечень выбранных для тестирования цитокинов определялся, в первую очередь, функциональными характеристиками этих молекул. Молекулы семейства FGF стимулируют деление фибробластов, гладкомышечных клеток и эпителиоцитов. FGF привлекает эндотелиальные и мезенхимные клетки к зонам повреждения, являются одним из факторов ангиогенеза. Факторы из семейства PDGF помимо модуляции воспалительной реакции, также участвуют в ангиогенезе, стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез внеклеточного матрикса. Биологические активные молекулы из семейства VEGF в первую очередь участвуют в ангиогенезе и регенерации мышечной ткани. Цитокины TNF α и IL-1 β относятся к важнейшим провоспалительным медиаторам, модулирующим воспалительные реакции. В то же время IL-1 β , активируя клетки соединительной ткани (фибробласты), участвует в процессах заживления ран [1]. Результаты, полученные в ходе экспериментов, отражены в таблице 1.

Содержание исследуемых факторов роста PDGF, FGF, VEGF, а также плейотропного цитокина IL-1 β во всех исследуемых образцах, независимо от применения/отсутствия лиофилизации, было значимо выше референсных значений в плазме крови. Обобщение полученных данных по оценке содержания ростовых факторов и цитокинов в супернатантах культур ММСК, культивированных с дефибринированной инактивированной сывороткой человека и фосфатносолевым буфером, обогащенных ЛТ и фибрином (10%) – с применением лиофилизации и без нее, показало, что наилучшие показатели для фактора PDGF были в образцах с добавлением дефибринированной инактивированной сывороткой человека и фосфатносолевым буфером, обогащенных ЛТ и фибрином (10%) / без лиофилизации. При этом уровень фактора PDGF в образцах супернатантов с дефибринированной инактивированной сывороткой человека (без лиофилизации) почти в 2 раза превышал аналогичные значения с добавлением фосфатносолевого буфера. По продукции ММСК ростового фактора FGF, самые высокие его значения регистрировались в образцах с добавлением дефибринированной инактивированной сыворотки человека, обогащенной ЛТ и фибрином (10%), в лиофилизированной и не лиофилизированной форме. Содержание VEGF в супернатантах культур ММСК с добавлением дефибринированной инактивированной сыворотки человека, обогащенной ЛТ и фибрином (10%) с применением лиофилизации и без таковой, значимо не отличались. Аналогичные результаты регистрировались при добавлении в среду культивирования фосфатносолевого буфера, обогащенного ЛТ и фибрином (10%). Следует отметить, что концентрация VEGF в культурах ММСК с добавлением дефибринированной инактивированной сыворотки человека, обогащенной ЛТ и фибрином (10%) с применением лиофилизации была значимо выше таковой при использовании фосфатносолевого буфера, обогащенного лиофилизированным ЛТ и фибрином (10%). Содержание провоспалительного фактора TNF α во всех исследуемых группах была значимо ниже чувствительности прибора и референсных значений в плазме крови. Содержание плейотропного фактора IL-1 β во всех исследуемых группах была сопоставима друг с другом, статистически значимых различий обнаружено не было.

Заключение

Полученные в эксперименте результаты по секреции ММСК ростовых факторов и цитокинов служат теоретическим обоснованием возможности использования обогащенного фибрином ЛТ для лечения ран. Мы предполагаем, что присутствующие в тканях мезенхимальные стволовые клетки под влиянием разработанной нами ростовой добавки могут активно секретировать ряд ростовых факторов, включая PDGF, FGF, VEGF и др., которые стимулируют ангиогенез, проли-

ферацию эпителиальных и мышечных клеток, фибробластов, а также синтез внеклеточного матрикса, способствуя заживлению ран. Интересно отметить, что различные по составу варианты ростовой добавки продемонстрировали различные уровни секреции ростовых факторов, что, возможно, будет иметь значение для лечения ран различного генеза. Отмеченная секреция IL-1 β мало различалась в исследуемых группах, однако его присутствие, с одной стороны, обеспечивает иммуномодулирующий эффект, с другой — активирует клетки соединительной ткани.

Список литературы / References

1. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
2. 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 // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 2. С. 171-176. [Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G. Malashchenko V.V., Borisenko S.L., Gabrelyan N.V., Umarova M.M., Goncharov A.G., Litvinova L.S. Content of platelet growth factor BB in platelet lysates obtained from donor blood. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 2, pp. 171-176. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-17025-COB.
3. Шуплецова В.В., Мелашченко О.Б., Газатова Н.Д., Хазиахматова О.Г., Минина А.С., Коптева А., Кабанчук Н.А., Первенецкая Т.Н., Гончаров А.Г., Литвинова Л.С. Содержание хемокинов RANTES, IL-8 и MIP-1 β в лизатах тромбоцитов, полученных из донорской крови // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 931-938. [Shupletsova V.V., Melashchenko O.B., Gazatova N.D., Khaziakhmatova O.G., Minina A.S., Kopteva A., Kabanchuk N.A., Pervenetskaya T.N., Goncharov A.G., Litvinova L.S. Content of chemokines RANTES, IL-8 and MIP-1 β in platelet lysates obtained from donor blood. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 931-938. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-17237-COR.
4. Farabi B., Roster K., Hirani R., Tepper K., Atak M.F., Safai B. The efficacy of stem cells in wound healing: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 5, 3006. doi: 10.3390/ijms25053006.
5. Immalaraju S., Goyal S., Jonnalagadda R. Towards the standardization of human platelet lysate production and its comparison to fetal bovine serum for human hematopoietic cell culture: a scoping review. *Front. Toxicol.*, 2025, Vol. 7, 1496231. doi: 10.3389/ftox.2025.1496231.
6. Kearney K.J., Ariëns R.A.S., Macrae F.L. The role of fibrin(ogen) in wound healing and infection control. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2022, Vol. 48, no. 2, pp. 174-187.
7. Li S., Li Y., Zhu K., He W., Guo X., Wang T., Gong S., Zhu Z. Exosomes from mesenchymal stem cells: Potential applications in wound healing. *Life Sci.*, 2024, Vol. 357, 123066. doi: 10.1016/j.lfs.2024.123066.
8. Miron R.J., Estrin N.E., Ahmad P., Farshidfar N., Fujioka-Kobayashi M., Zhang Y., Romandini M., Gruber R. Thirty years of autologous platelet concentrates: from platelet-rich plasma to platelet-rich fibrin. *J. Periodontol Res.*, 2025. doi: 10.1111/jre.70013.
9. Miron R.J., Gruber R., Farshidfar N., Sculean A., Zhang Y. Ten years of injectable platelet-rich fibrin. *Periodontol.* 2000, 2024, Vol. 94, no. 1, pp. 92-113.
10. Monami M., Scatena A., Ragghianti B., Miranda C., Monge L., Silverii A., Uccioli L., Vermigli C. Panel of the Italian Guidelines for the Treatment of Diabetic Foot Syndrome; SID and AMD. Effectiveness of most common adjuvant wound treatments (skin substitutes, negative pressure wound therapy, hyperbaric oxygen therapy, platelet-rich plasma/fibrin, and growth factors) for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized controlled trials for the development of the Italian guidelines for the treatment of diabetic foot syndrome. *Acta Diabetol.*, 2025, Vol. 62, no. 7, pp. 1081-1095.
11. Rath M., Spinnen J., Kuhrt L.D., Priglinger E., Seika P., Runge D., Schubring S., Laue D., Wickert M., Erdem M., Ertel W., Shopperly L.K. Platelet-rich plasma – A comprehensive review of isolation, activation, and application. *Acta Biomater.*, 2025, Vol. 204, pp. 52-75.

12. Scopelliti F, Cattani C., Dimartino V., Mirisola C., Cavani A. Platelet derivatives and the immunomodulation of wound healing. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 15, 8370. doi: 10.3390/ijms23158370.
13. Şeker Ş, Elçin AE, Elçin YM. Current trends in the design and fabrication of PRP-based scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomed. Mater.*, 2025, Vol. 20, no. 2. doi: 10.1088/1748-605X/ada83f.
14. Wu W.S., Chen L.R., Chen K.H. Platelet-Rich Plasma (PRP): molecular mechanisms, actions and clinical applications in human body. *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, Vol. 26, no. 21, 10804. doi: 10.3390/ijms262110804.
15. Zamani M., Masumzadeh M., Mohammadi Hosn M., Pouladkhay F. Blood derivatives as monotherapy and combination therapy: A promising strategy for wound healing. *Regen. Ther.*, 2025, Vol. 30, pp. 999-1012.

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

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

Мелашенко О.Б. — научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

Газатова Н.Д. — к.б.н., заведующая лабораторией экспериментальных исследований препаратов крови 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

Authors:

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

Shupletsova V.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Melashchenko O.B., Researcher, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Gazatova N.D., PhD (Biology), Head, Laboratory of Experimental Studies of Blood Products, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Khaziakhmatova O.G., PhD (Biology), Senior Researcher, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

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

Кабанчук Н.А. — и. о. главного врача ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области», г. Калининград, Россия

Затрускина И.С. — медицинская сестра ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области», г. Калининград, Россия

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

Malashchenko V.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Kabanchuk N.A., Acting Chief Physician, Blood Transfusion Station of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

Zatrushkina I.S., Nurse, Blood Transfusion Station of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

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

Поступила 20.04.2026
Принята к печати 21.07.2026

Received 20.04.2026
Accepted 21.07.2026

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ДИФТЕРИИ И КОКЛЮША У НАСЕЛЕНИЯ САНКТ- ПЕТЕРБУРГА И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Дробышевская В.Г.^{1,2}, Смирнов В.С.¹, Егорова С.А.¹, Буц Л.В.¹,
Жимбаева О.Б.¹, Кокорина Г.И.¹, Сварваль А.В.¹, Сужаева Л.В.¹,
Фролова К.А.¹, Горбунов Н.П.¹, Бурцева А.Г.¹, Жахов А.В.¹,
Костевич В.А.¹, Ищенко А.М.¹, Миличкина А.М.¹, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

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

Резюме. Дифтерия и коклюш, характеризующиеся тяжелыми осложнениями и высокой контагиозностью, остаются значимыми вакциноуправляемыми инфекциями. Несмотря на плановую иммунизацию, угасание иммунитета формирует восприимчивые группы среди подростков и взрослых. Целью исследования явилась оценка популяционного иммунитета к возбудителям дифтерии и коклюша у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области. В исследовании участвовали 6774 человек в 2023 году и 3524 человека в 2025 году в возрасте от 1-го года до 70+ лет. В ходе исследования участники заполняли анкету и сдавали пробы венозной крови для определения IgG-антител к токсинам возбудителей дифтерии и коклюша методом ИФА с использованием тест-систем производства ФБУН НИИЭМ им. Пастера. Статистический анализ выполнен методами вариационной статистики с использованием пакета Excel. Средняя серопревалентность к дифтерии составила 92,1% в Санкт-Петербурге и 93,2% в Ленинградской области. В обоих регионах преобладали лица с базовой защитой (0,1-1,0 МЕ/мл). Доля лиц с высоким уровнем долгосрочной защиты (> 1,5 МЕ/мл) максимальна в группе 1-11 лет (> 13%), но снижается у подростков. В зрелом возрасте максимальная серопревалентность отмечена в группах 30-39 лет в городе (97,7%) и 40-49 лет в области (96,6%). У непривитых неболевших жителей области выявлен высокий уровень антител (92,1%), близкий к вакцинированным (93,7%), что может быть обусловлено естественной латентной бустеризацией. Наименее защищены лица старше 60 лет. Регламентированный в РФ уровень популяционного иммунитета к дифтерии

Адрес для переписки:

Дробышевская Виктория Георгиевна
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (812) 644-63-24.
E-mail: drobyshevskaya@pasteurorg.ru

Address for correspondence:

Viktoriya G. Drobyshevskaya
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (812) 644-63-24.
E-mail: drobyshevskaya@pasteurorg.ru

Образец цитирования:

В.Г. Дробышевская, В.С. Смирнов, С.А. Егорова, Л.В. Буц, О.Б. Жимбаева, Г.И. Кокорина, А.В. Сварваль, Л.В. Сужаева, К.А. Фролова, Н.П. Горбунов, А.Г. Бурцева, А.В. Жахов, В.А. Костевич, А.М. Ищенко, А.М. Миличкина, Арег А. Тотолян «Популяционный иммунитет к возбудителям дифтерии и коклюша у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1055-1066.
doi: 10.46235/1028-7221-17610-PIT

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

For citation:

V.G. Drobyshevskaya, V.S. Smirnov, S.A. Egorova, L.V. Buts, O.B. Zhimbaeva, G.I. Kokorina, A.V. Svarval, L.V. Suzhaeva, K.A. Frolova, N.P. Gorbunov, A.G. Burtseva, A.V. Zhakhov, V.A. Kostevich, A.M. Ishchenko, A.M. Milichkina, Areg A. Totolian "Population immunity to diphtheria and pertussis in the communities of St. Petersburg and Leningrad Region", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1055-1066.
doi: 10.46235/1028-7221-17610-PIT

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17610-PIT

(95% у детей, 90% у взрослых) достигнут лишь у детей 1-5 лет в Ленинградской области и у взрослых до 60 лет в обоих регионах. У большинства обследованных специфические IgG-антитела к коклюшному токсину отсутствовали (уровень менее 40 МЕ/мл), средняя серопревалентность составила 7,3% в Санкт-Петербурге и 9,8% в Ленинградской области. Это свидетельствует о незначительной прослойке лиц, имеющих напряженный постинфекционный или поствакцинальный иммунитет после вакцинации бесклеточными вакцинами. Переход на цифровой формат учета прививок является значимым шагом к обеспечению устойчивого популяционного иммунитета. Единая регистрационная платформа поможет объективно верифицировать анамнез и своевременно выявлять территории и группы населения с недостаточным уровнем иммунной защиты.

Ключевые слова: вакциноуправляемые инфекции, дифтерия, коклюш, популяционный иммунитет, поствакцинальный иммунитет, серопревалентность, вакцинация

POPULATION IMMUNITY TO DIPHTHERIA AND PERTUSSIS IN THE COMMUNITIES OF ST. PETERSBURG AND LENINGRAD REGION

Drobyshevskaya V.G.^{a,b}, Smirnov V.S.^a, Egorova S.A.^a, Buts L.V.^a, Zhimbaeva O.B.^a, Kokorina G.I.^a, Svarval A.V.^a, Suzhaeva L.V.^a, Frolova K.A.^a, Gorbunov N.P.^a, Burtseva A.G.^a, Zhakhov A.V.^a, Kostevich V.A.^a, Ishchenko A.M.^a, Milichkina A.M.^a, Totolian Areg A.^{a,b}

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

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

Abstract. Diphtheria and pertussis are characterized by severe complications and high contagiousness, still remaining significant vaccine-preventable infections. Despite routine immunization, decline of specific immunity creates susceptible groups among adolescents and adults. The aim of this study was to assess population immunity to diphtheria and whooping cough pathogens in the population of St. Petersburg and Leningrad Region. The study included 6,774 individuals in 2023 and 3,524 individuals in 2025, aged 1 year to 70+ years. Participants completed a questionnaire, and provided venous blood samples in order to determine IgG antibodies to diphtheria and pertussis using ELISA test systems manufactured by the Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Statistical analysis was performed using the Excel package. The average seroprevalence for diphtheria was 92.1% in St. Petersburg and 93.2% in Leningrad Region. In both regions, individuals with basic protection (0.1-1.0 IU/mL) predominated. The proportion of individuals with a high level of long-term protection (> 1.5 IU/mL) was highest in the 1-11 year old group (> 13%), but decreased in adolescents due to fading immunity. In adult cohorts, overall seroprevalence was maximal in the 30-39 year old groups in the City (97.7%), and 40-49 year olds in the Leningrad region (96.6%). In the non-vaccinated residents of the Leningrad region, an abnormally high levels of antibodies (92.1%) were detected, being close to the values registered among vaccinated individuals (93.7%), thus suggesting latent boosterization. Individuals over 60 years of age are the least protected. The level of population immunity to diphtheria required in the Russian Federation (95% in children, 90% in adults) was achieved only in children aged 1-5 years for the Leningrad Region, and in adults under 60 years in both regions. The obtained data show a predominance of individuals with the level of specific IgG antibodies to pertussis toxin < 40 IU/mL, thus suggesting the absence of immune protection in a significant proportion of those examined (the average seroprevalence to pertussis was 7.3% in St. Petersburg and 9.8% in the Leningrad Region). In the context of the epidemiological situation with pertussis in St. Petersburg and the Leningrad Region, this finding indicates the emergence of a significant susceptible cohort and confirms the need to revise the vaccination strategy to include additional booster vaccinations in older age groups. The transition to digital vaccination reports is a significant step toward ensuring sustainable population immunity. An integrated registration platform would help objective verification of medical histories and minimize the risk of developing localized areas of protection deficiency.

Keywords: vaccination-preventable infections, diphtheria, pertussis, population immunity, post-vaccination immunity, seroprevalence, vaccination

Введение

В последние годы в Европейском регионе ВОЗ сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация в отношении некоторых вакциноуправляемых инфекций, в том числе рост заболеваемости коклюшем и сохраняющийся риск возвращения дифтерии. По данным ВОЗ, в 2024 г. в Европейском регионе было зарегистрировано более 298 тыс. случаев коклюша, что является максимальным показателем за весь период наблюдений; в то же время дифтерия остается инфекцией, требующей постоянного надзора, поскольку число зарегистрированных и подтвержденных случаев дифтерии в мире неуклонно растет с 2022 года [3, 5, 6, 10] (табл. 1).

По состоянию на 2025 год в регионах СЗФО отмечается активизация скрытой циркуляции возбудителя коклюша. Большинство цепочек заражения иницируются в школьных и дошкольных учреждениях. Пик эпидемического неблагополучия пришелся на 2023–2024 гг., когда в округе было суммарно зарегистрировано 4846 и 4559 случаев соответственно. В 2025 г. отмечено резкое угасание интенсивности эпидемического процесса: число заболевших в СЗФО сократилось до 1130 человек. Основной вклад в формирование заболеваемости вносил Санкт-Петербург, на долю которого стабильно приходилось около 60–64% всех верифицированных случаев (3121 чел. в 2023 г., 2725 чел. в 2024 г. и 728 чел. в 2025 г.; снижение в 2025 г. на 73,3%). В Ленинградской области динамика имела свои особенности: в 2024 г. регистрировался умеренный подъем заболеваемости до 382 случаев (против 336 в 2023 г.), который в 2025 г. сменился выраженным спадом до 67 зарегистрированных больных (темп снижения составил 82,5%), что указывает на завершение циклической вспышки инфекции в обоих субъектах [данные формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2015–2025 гг.] (табл. 1).

В структуре заболевших лиц до 70% составляет ранее привитое детское население, что свидетельствует о быстром снижении поствакцинального противококлюшного иммунитета и подтверждает необходимость иммунологического мониторинга. Разнонаправленный характер эпидемического процесса при сочетанной вакцинопрофилактике дифтерии и коклюша обусловлен биологическими особенностями патогенов. Можно предположить, что эпидемиологическое благополучие в отношении дифтерийной инфекции (отсутствие случаев заболеваний в Санкт-Петербурге и Ленинградской области с 2017 года) объясняется умеренным базовым репродуктивным числом возбудителя ($R_0 \approx 1,7\text{--}4,3$) и стойкостью антитоксического иммунитета [13].

Напротив, манифестная заболеваемость коклюшем поддерживается за счет высокой контагиозности возбудителя ($R_0 \approx 5,3\text{--}5,9$) [8] и быстрого ($\approx 3\text{--}5$ лет) угасания продукции противококлюшных антител, которое отмечено во многих исследованиях [2, 9, 14]. Снижение поствакцинальной иммунной прослойки в организованных коллективах создает условия для циклических вспышек коклюша на фоне эпидемиологического благополучия по дифтерии. В этих условиях оценка популяционного иммунитета приобретает особую значимость для территорий с высокой плотностью населения и интенсивными миграционными и туристическими потоками, к которым относятся Санкт-Петербург и Ленинградская область. Эффективный контроль над дифтерийной инфекцией основан на поддержании охвата вакцинацией на уровне не менее 95% у детей и не менее 90% у взрослых, а также на соблюдении сроков проведения первичного прививочного комплекса и первой ревакцинации, формирующих базовый иммунитет. В то же время для коклюша нормативный критерий в 95% охвата регламентирован исключительно для детского населения (до 3 лет). Достижение этих целевых показателей в РФ обеспечивается регламентом Национального календаря профилактических прививок, предусматривающим сочетанную иммунизацию с преимущественным использованием комбинированных как цельноклеточных (АКДС, Бубо-Кок), так и ацеллюлярных (Адасель, Инфанрикс, Пентаксим) вакцин с целью формирования стойкого популяционного иммунитета. В то же время вакцинация, проведенная с нарушением графика (сроки и интервалы), повышает риск инфицирования, хотя и способствует более легкому, доброкачественному течению патологического процесса. Оценка истинной доли иммунного населения (как за счет постинфекционного, так и поствакцинального компонентов) представляет собой сложную организационную задачу. Традиционный анализ заболеваемости, опирающийся исключительно на регистрацию манифестных, лабораторно подтвержденных форм инфекции, не отражает реальную распространенность инфекции из-за частого субклинического течения инфекции и не позволяет делать выводы о величине иммунной прослойки, обладающей постинфекционным иммунитетом. В свою очередь, фактическая доля лиц с поствакцинальным иммунитетом может существенно отличаться от официальных данных об охвате прививками. Такие несоответствия обусловлены недоучетом миграционных потоков при расчете численности населения, риском снижения эффективности отдельных партий вакцин при нарушениях «холодовой цепи» на этапах транспортировки и

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ЕЖЕГОДНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДИФТЕРИЕЙ И КОКЛЮШЕМ В ПЕРИОД С 2015 ПО 2025 Г. (ПО ДАННЫМ ОФИЦИАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ)

TABLE 1. DYNAMICS OF ANNUAL DIPHTHERIA AND WHOOPING COUGH INCIDENCE, 2015-2025 (ACCORDING TO THE OFFICIAL REGISTRATION DATA)

Динамика ежегодной заболеваемости дифтерией в период с 2015 по 2025 г. (по данным официальной регистрации) Dynamics of annual diphtheria incidence, 2015-2025 (according to the official registration data)											
Регион Region	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
В мире Global	4535	7102	8819	16911	22989	10137	8659	10027	24782	25147	30206
Европейский регион European Region	59	48	35	73	55	32	62	578	264	167	199
Российская Федерация Russian Federation	2	2	0	4	5	1	4	0	0	0	0
Северо-Западный ФО Northwestern Federal District	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ленинградская область Leningrad Region	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Санкт-Петербург St. Petersburg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Динамика ежегодной заболеваемости коклюшем в период с 2015 по 2025 г. (по данным официальной регистрации) Dynamics of annual whooping cough incidence, 2015-2025 (according to the official registration data)											
Регион Region	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
В мире Global	156065	174624	163030	169240	149849	69605	30402	64313	163400	941893	265317
Европейский регион European Region	50591	69937	63129	57219	60406	21903	2939	6345	87558	298612	52021
Российская Федерация Russian Federation	6452	8232	5411	10423	14407	6069	1108	3186	52783	32535	7288
Северо-Западный ФО Northwestern Federal District	1045	1066	806	75	1771	887	87	257	4886	4559	1130
Ленинградская область Leningrad Region	43	38	46	1037	99	41	3	7	336	382	67
Санкт-Петербург St. Petersburg	759	809	569	396	1201	527	70	213	3171	2725	728

хранения, а также индивидуальными особенностями формирования иммунологической памяти у конкретных лиц [4, 12]. Существующая система планового серологического мониторинга дифтерии и коклюша [1] в РФ имеет ряд системных недостатков, ограничивающих ее прогностическую ценность. Привязка к узким «индикаторным группам», малый объем выборок и обязательное

требование вакцинированности для детей ограничивают репрезентативность выборки, исключая из анализа уязвимые когорты (например, детей 6-11 лет), и не позволяют экстраполировать результаты ежегодного мониторинга на популяцию в целом.

Целью исследования является анализ текущего состояния популяционного иммунитета к

возбудителям дифтерии и коклюша у населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а также выявление проблемных зон в структуре популяционного иммунитета и тактики вакцинации.

Материалы и методы

Поперечное рандомизированное исследование проводилось согласно поручению руководителя Роспотребнадзора (письмо от 02.08.2023 № 02/12923-2023-27; от 03.06.2025 № 02/10563-2025-27) в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Система иммунологического мониторинга как часть эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми и другими инфекциями» (Рег. № ЕГИСУ НИОКТР 125070207835-8) и явилось продолжением исследований, проведенных в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2023 году [11]. Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 86 от 17.08.2023). Все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие. Случайный отбор добровольцев для исследования проводили с помощью Веб-приложения методом он-лайн анкетирования. Отобранных волонтеров стратифицировали на 9 возрастных групп: 1-5 лет, 6-11 лет, 12-17 лет, 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет и 70+ лет. Объем репрезентативной выборки рассчитывали по формуле, основанной на предельной теореме Муавра–Лапласа (<https://www.matematicus.ru/%20teoriya-veroyatnosti/lokalnaya-teorema-laplasa>). Методология исследования детально описана в ранее опубликованной статье [11].

Суммарно численность когорты обследованных волонтеров составила 6774 человек в сентябре 2023 года (оценка популяционного иммунитета к возбудителю дифтерии) и 3524 человека в сентябре 2025 года (оценка популяционного иммунитета к возбудителю коклюша). Материалом для исследования служили пробы венозной крови, отобранные в вакуумные пробирки с К₃-ЭДТА. После центрифугирования плазму отделяли от клеточных элементов и хранили до исследования при +4 °С.

Наличие и уровень IgG (МЕ/мл) к дифтерийному токсину определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для иммуноферментного количественного анализа антител человека класса IgG к дифтерийному анатоксину «Анти-ДАТ PS» (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера). Согласно рекомендациям ВОЗ, при использовании метода

ИФА для оценки уровня антител к дифтерийному токсину за точку отсчета принимали концентрацию 0,1 МЕ/мл [15]. Расценивали уровень 0,1-1,0 МЕ/мл как базовый защитный уровень, гарантирующий, что человек не заболеет тяжелой формой дифтерии с системной интоксикацией, 1,0-1,5 МЕ/мл — высокий защитный уровень, > 1,5 МЕ/мл — высокий защитный уровень, обеспечивающий длительную защиту.

Наличие и уровень IgG (МЕ/мл) к коклюшному токсину определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для иммуноферментного количественного анализа антител человека класса IgG к коклюшному токсину «Анти-КТ PS» (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера). Интерпретацию уровней специфических IgG-антител к коклюшному токсину (anti-PT IgG) проводили в соответствии с официальными рекомендациями по профилактике и контролю заболеваний ECDC, согласно которым уровни anti-PT IgG ≥ 100 МЕ/мл свидетельствуют о недавней инфекции или вакцинации в течение последнего года, уровни 50 и < 100 МЕ/мл — об инфекции, перенесенной в течение последних нескольких лет, а уровни < 40-50 МЕ/мл — об отсутствии признаков недавней инфекции [5]. В связи с этим в настоящем исследовании уровень < 40 МЕ/мл рассматривался как отсутствие подтверждения недавней инфекции и/или вакцинации.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью статистического пакета Excel, при необходимости использовали другие пакеты медицинской статистики (<https://medstatistic.ru>). Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Состояние популяционного иммунитета к возбудителю дифтерии. Анализ полученных данных показал высокий уровень серопревалентности к дифтерии: в Санкт-Петербурге от 81,6% (95% ДИ: 78,2-84,7) среди лиц старше 70 лет до 97,7% (95% ДИ: 95,8-98,9) в возрастной группе от 30 до 39 лет (средняя серопревалентность составила 92,1%; 95% ДИ: 91,2-94,3), в Ленинградской области от 85,4% (95% ДИ: 81,6-88,7) среди лиц старше 70 лет до 96,6% (95% ДИ: 94,5-98,1) в возрастной группе от 40 до 49 лет (средняя серопревалентность составила 93,2%; 95% ДИ: 92,3-94,0). Выявленные различия в структуре серопревалентности между жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области могут быть обусловлены социально-демографическими особенностями регионов. Закономерное снижение уровня антител у лиц двух старших возрастных групп (60-69

лет и 70+ лет) в обоих субъектах обусловлена естественным угасанием поствакцинального иммунитета со временем [7, 13] и свидетельствует о недостаточной приверженности к своевременной возрастной ревакцинации (рис. 1).

Количественный анализ уровней специфических антител к токсину возбудителя дифтерии показал, что в когортах обоих регионов абсолютно преобладали лица с базовым защитным уровнем антител в пределах 0,1–1,0 МЕ/мл. Если принимать во внимание отсутствие заболеваемости дифтерией в Санкт-Петербурге и единственный случай в Ленинградской области за последние 10 лет, этот уровень достаточен для сдерживания возможных рисков дифтерии у лиц всех возрастных категорий. Тем не менее доля лиц с высоким уровнем антитоксической защиты ($> 1,5$ МЕ/мл), обеспечивающим долгосрочный иммунитет, демонстрирует динамику, ассоциированную с возрастом. Максимальные значения данного показателя регистрируются в младшей возрастной группе (1–11 лет в Ленинградской области и 6–11 лет в Санкт-Петербурге), где доля лиц с длительной защитой превышает 13%, что вероятно обусловлено недавним получением плановых вакцинаций и ревакцинаций. Однако по мере увеличения интервала после вакцинации в подростковой группе (12–17 лет) наблюдается закономерное угасание напряженности иммунитета: доля лиц с уровнем $> 1,5$ МЕ/мл снижается до 9,9% (95% ДИ: 5,9–15,4) в мегаполисе и до 9,6% (95% ДИ: 6,8–13,1) в области (рис. 2).

Показатели инфекционно-вакцинального статуса в когорте волонтеров практически не различались. Так абсолютное большинство участников не болело и в установленные календарем сроки получало вакцину против дифтерии: в среднем 93,9% (95% ДИ: 92,9–94,9) в Санкт-Петербурге и 91% (95% ДИ: 89,9–92,0) в Ленинградской области. Доля лиц, не болевших и не вакцинированных в среднем составила 5,5% (95% ДИ: 4,6–6,5) в Санкт-Петербурге и 8,7% (95% ДИ: 5,2–9,8) в Ленинградской области. В группах волонтеров, переболевших дифтерией, показатель серопревалентности невозможно оценить с точки зрения статистической значимости из-за малочисленности выборки (15 человек в Санкт-Петербурге и 8 человек в Ленинградской области). Сравнительный анализ показал, что среди лиц без инфекционного анамнеза (неболевших) уровень серопревалентности к возбудителю дифтерии ожидаемо выше в группах вакцинированных граждан. В Санкт-Петербурге эта разница оказалась статистически значимой: 94,4% (95% ДИ: 93,3–95,3) среди вакцинированных против 76,4% (95% ДИ: 68,0–83,5) в группе невакцинированных лиц ($\chi^2 = 61,59$; $p < 0,001$). В Ленинградской области

серопревалентность среди неболевших вакцинированных и невакцинированных лиц не имел статистически значимых различий и составила 93,7% (95% ДИ: 92,7–94,6) и 92,1% (95% ДИ: 88,0–95) соответственно ($\chi^2 = 1,02$; $p = 0,31$). Высокий уровень антител у невакцинированных и неболевших жителей области может свидетельствовать об интенсивной естественной бустеризации населения за счет скрытого контакта с циркулирующими штаммами возбудителя или бытовым носительством, а также может быть частично ассоциирован с дефектами ведения первичной медицинской документации и утерей данных о прививочном анамнезе в прошлые десятилетия.

Состояние популяционного иммунитета к возбудителю коклюша. Анализ полученных данных показал низкий уровень серопревалентности к коклюшному токсину: в Санкт-Петербурге от 4,2% (95% ДИ: 2,4–7,2) среди лиц старше 70 лет до 13,8% (95% ДИ: 8,7–21,2) в возрастной группе от 12–17 лет, средняя серопревалентность составила 7,3% (95% ДИ: 6,2–8,5); в Ленинградской области от 4,7% (95% ДИ: 2,8–7,8) среди лиц 50–59 лет до 22,2% (95% ДИ: 9,0–45,2) в возрастной группе 1–5 лет, средняя серопревалентность составила 9,8% (95% ДИ: 8,4–11,4). Эти результаты свидетельствуют о неспособности вакцинации обеспечивать стабильный противотоксический гуморальный иммунитет к коклюшу у большинства обследованных групп. В том числе среди детского населения, значительная часть которого иммунизирована бесклеточными препаратами. Быстрое снижение уровня циркулирующих IgG к коклюшному токсину указывает на угасание антитоксической защиты, хотя оценка гуморального ответа к другим антигенам возбудителя (таким как FHA, PRN), входящим в состав вакцин, в настоящем исследовании не проводилась. Выявленный низкий уровень серопревалентности согласуется с данными о быстром угасании противокклюшных антител через 3–5 лет после завершения первичного комплекса вакцинации и ревакцинации, что подтверждается в отечественных и зарубежных исследованиях [2, 9, 12, 14]. Особенно низкие показатели в старших возрастных группах (≥ 50 –70 лет) могут быть обусловлены особенностями вакцинации (использование цельноклеточных вакцин), угасанием постинфекционного иммунитета, отсутствием регулярного поствакцинального бустерного воздействия в отношении антитоксического иммунитета на протяжении жизни и могут объяснять сохраняющуюся циркуляцию возбудителя и формирование очагов инфекции. Вместе с тем более высокая серопревалентность в младшей возрастной группе (1–5 лет) в Ленинградской области, может быть обусловлена более широким исполь-

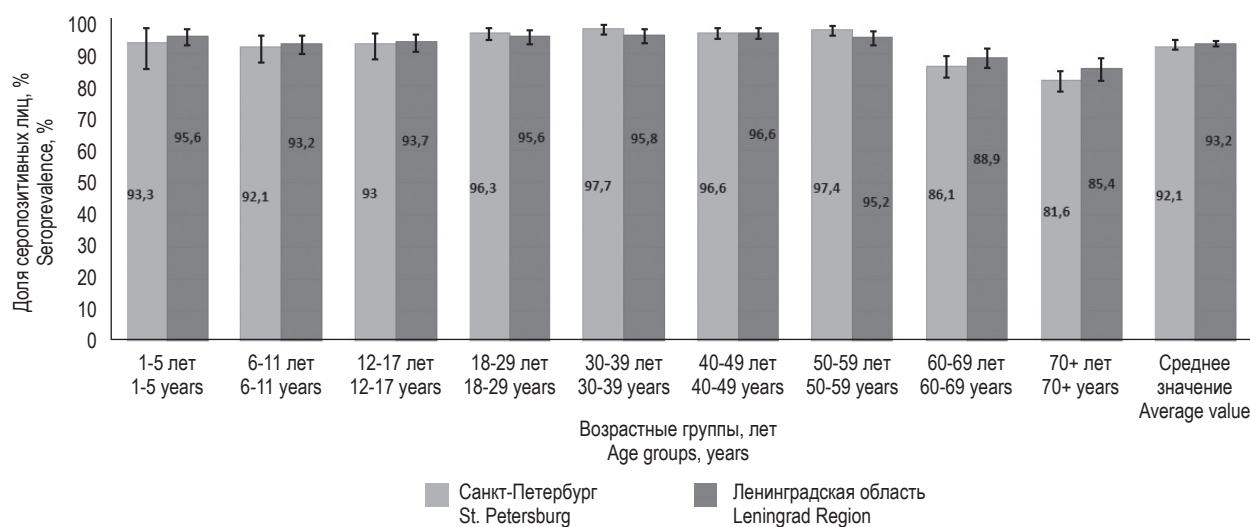


Рисунок 1. Серопревалентность к токсину *Corynebacterium diphtheriae* волонтеров Санкт-Петербурга и Ленинградской области различных возрастных групп, сентябрь 2023 г.

Примечание. Вертикальные черные линии – 95% доверительные интервалы.

Figure 1. *Corynebacterium diphtheriae* anti-toxin seroprevalence in different age groups of volunteers in St. Petersburg and Leningrad Region, September 2023

Note. Vertical black lines represent 95% confidence intervals.

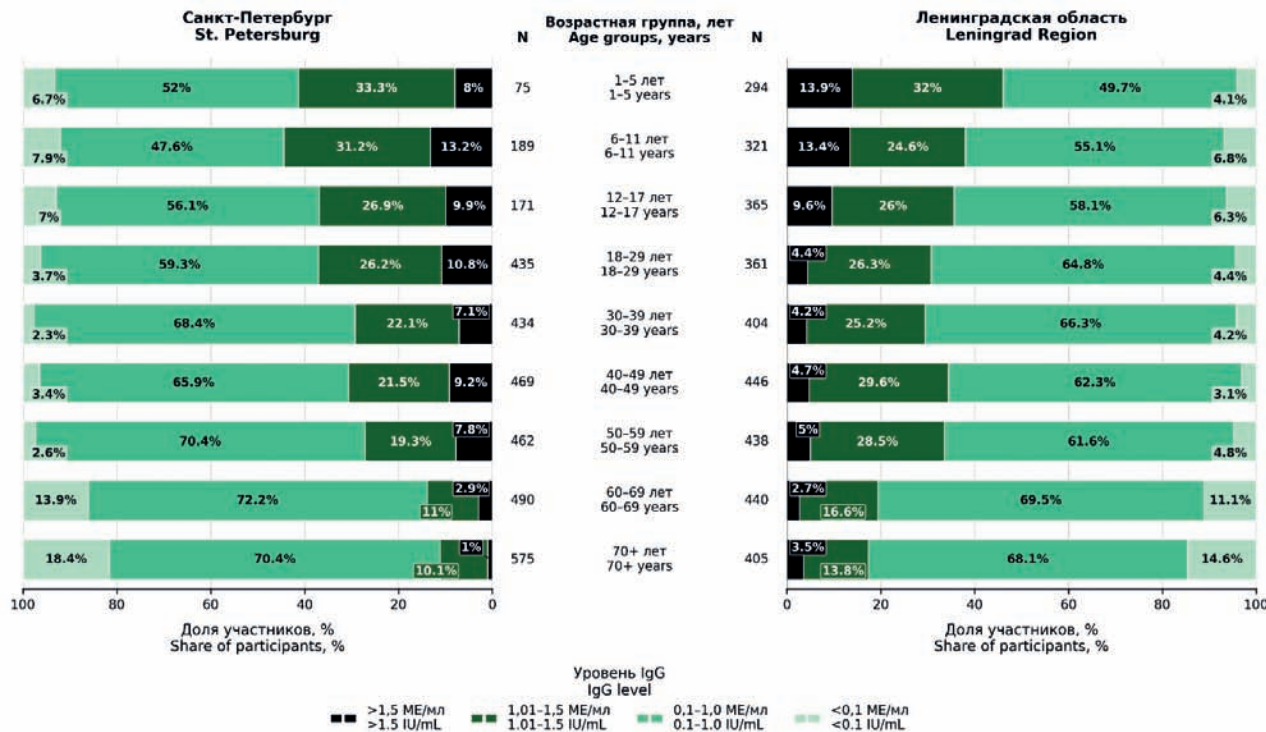


Рисунок 2. Доля лиц с уровнями IgG к токсину *Corynebacterium diphtheriae* в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в различных возрастных группах, сентябрь 2023 г.

Figure 2. The proportion of volunteers with IgG levels against *Corynebacterium diphtheriae* toxin across various age groups in St. Petersburg and Leningrad Region, September 2023

зованием бесклеточных вакцин, однако уже к школьному возрасту (7-17 лет) наблюдается выраженное снижение доли серопозитивных, что соответствует известным данным о длительности защиты 4-5 лет после ревакцинации (рис. 3).

Количественный анализ уровней специфических антитоксических антител к возбудителя коклюша показал, что в когортах обоих субъектов абсолютно преобладали лица с уровнем < 40 МЕ/мл, который интерпретируется, как отсутствие подтверждения недавней инфекции и/или вакцинации. С учетом данных о заболеваемости коклюшем в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за последние 10 лет, такой уровень иммунной защиты является абсолютно недостаточным для сдерживания эпидемических рисков у лиц всех возрастных категорий. Доля лиц с защитным уровнем антитоксических антител (> 40 МЕ/мл) в Ленинградской области была максимальной и составила > 22% в группах 1-5 лет (22,2%; 95% ДИ: 9,0-45,2) и 12-17 лет (22,1%; 95% ДИ: 15,7-30,3), а минимальной (4,7%; 95% ДИ: 2,8-7,8) – в группе 50-59 лет; в Санкт-Петербурге самый высокий показатель (13,8%; 95% ДИ: 8,7-21,2) отмечен в группе 12-17 лет, а самый низкий (4,2%; 95% ДИ: 2,4-7,2) – в группе ≥ 70 лет. Эти данные свидетельствуют о снижении иммунной прослойки с увеличением срока от вакци-

нации и отсутствии бустерного эффекта в отношении антитоксического иммунитета в старших возрастных группах. Выявленные закономерности согласуются с известными представлениями о быстром снижении продукции противокклюшных антител после завершения первичного комплекса вакцинации и ревакцинации, что приводит к формированию значительной доли восприимчивых лиц уже в школьном и подростковом возрасте (рис. 4) [2, 8, 9, 12, 14].

Большинство участников не болело коклюшем и в установленные календарем сроки получало вакцину как в Санкт-Петербурге (более 70%), так и в Ленинградской области (около 60%). Серопревалентность к коклюшному токсину у вакцинированных лиц составила 5,8% (95% ДИ: 4,2 – 7,9) в Санкт-Петербурге и 9,5% (95% ДИ: 7,8 – 11,6) в Ленинградской области. Учитывая, что в настоящее время для вакцинации детского населения используются поливалентные вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент, индуцирующий антитоксический иммунитет, можно говорить об общей для обоих регионов тенденции к угасанию детского поствакцинального иммунитета. Полученные данные согласуются с литературными источниками, указывающими на то, что ни перенесенная

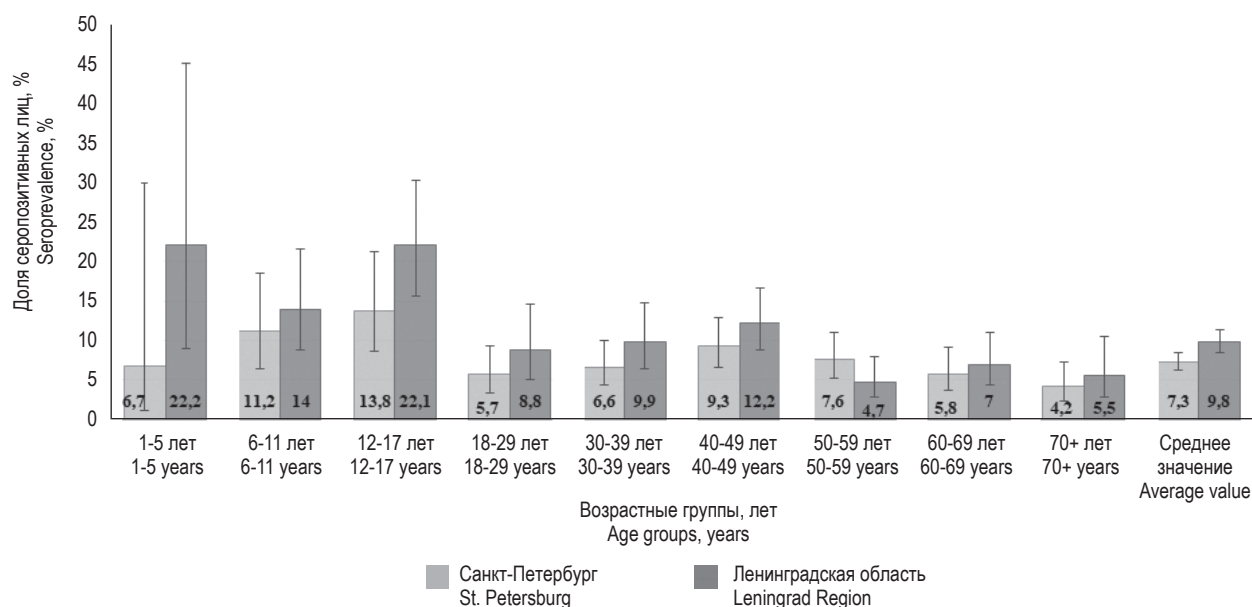


Рисунок 3. Серопревалентность к токсину *Bordetella pertussis* у волонтеров Санкт-Петербурга и Ленинградской области различных возрастных групп, сентябрь 2025 г.

Примечание. Вертикальные черные линии – 95% доверительные интервалы.

Figure 3. *Bordetella pertussis* anti-toxin seroprevalence in different age groups of volunteers in St. Petersburg and Leningrad Region, September 2025

Note. Vertical black lines indicate 95% confidence intervals.

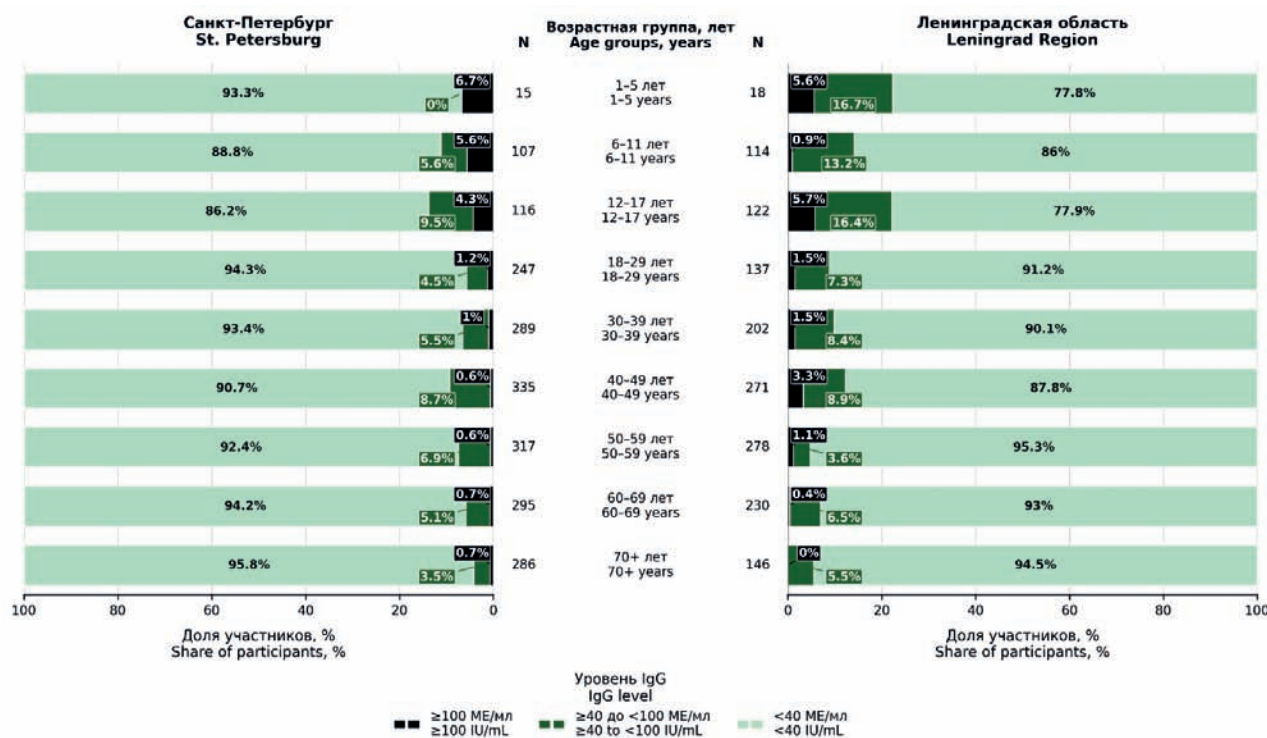


Рисунок 4. Доля лиц с уровнями IgG к токсину *Bordetella pertussis* в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в различных возрастных группах, сентябрь 2025 г.

Figure 4. The proportion of volunteers with IgG levels against *Bordetella pertussis* toxin across various age groups in St. Petersburg and Leningrad Region, September 2025

инфекция, ни вакцинация не обеспечивают пожизненного иммунитета к коклюшу [2, 3, 9, 14].

Выводы

1. Расчетный уровень популяционного иммунитета, необходимый для предотвращения эпидемического распространения возбудителя дифтерии (60-85% исходя из R_0), достигнут на территориях Санкт-Петербурга и Ленинградской области во всех возрастных группах. В то же время уровень популяционного иммунитета, регламентированный действующими в РФ нормативно-методическими документами, в ходе исследования был зафиксирован не во всех когортах. Так, среди детей целевой нормативный показатель в 95% был достигнут лишь в возрастной группе 1-5 лет на территории Ленинградской области. Среди взрослого населения регламентированный уровень защищенности в 90% стабильно поддерживается лишь в возрастных категориях до 60 лет в обоих регионах, после чего наблюдается его снижение.

Для коклюша уровень популяционного иммунитета, необходимый для предотвращения эпидемического распространения возбудителя, не

достигнут во всех возрастных группах на территориях обоих регионов.

2. Уровень IgG к дифтерийному анатоксину более чем у 60% волонтеров в обоих субъектах составил 0,1-1,0 МЕ/мл, то есть обеспечивает базовую защиту от дифтерии. В то же время распределение лиц с высоким уровнем антитоксических антител ($> 1,0$ МЕ/мл) отражает выраженную возрастную зависимость напряженности популяционного иммунитета в обоих субъектах. Максимальная доля лиц с высоким уровнем защиты регистрируется в детских когортах, достигая пиковых значений в Санкт-Петербурге в возрасте 6-11 лет (44,4%), а в Ленинградской области — в группе 1-5 лет (45,9%). По мере увеличения возраста наблюдается закономерное снижение серопревалентности. При этом у взрослого населения Ленинградской области в возрастных категориях 40-49 и 50-59 лет доля лиц с высокими титрами антител (34,3% и 33,5%) оказалась выше, чем в мегаполисе (30,7% и 27,1% соответственно), что согласуется с предположением о более интенсивной латентной бустеризации в сельской среде. Наиболее уязвимыми в обоих регионах признаны лица старших возрастных групп: в категории 60-69 лет показатели падают до 13,9% (город) и

19,3% (область), а к возрасту 70+ лет достигают своего минимума – 11,1% и 17,3% соответственно, что диктует необходимость пересмотра тактики вакцинопрофилактики пожилого населения.

Для коклюша выявленная низкая серопреvalентность во всех группах подтверждает отсутствие длительного защитного анитоксического иммунитета к коклюшу в обследованной популяции. Это подтверждает данные о быстром угасании поствакцинального иммунитета и указывает на необходимость пересмотра стратегии вакцинопрофилактики с включением дополнительных ревакцинаций в старших возрастных группах.

3. Сложности, возникающие при анализе различных аспектов вакцинации, наглядно подтверждают необходимость создания единого национального регистра привитых лиц. В ходе исследования официальную медицинскую документацию с указанием конкретного названия вакцины смогли предоставить не более 25% от общей когорты волонтеров. Наиболее полно вакцинный анамнез был подтвержден в детской группе: родители предоставили прививочные сертификаты примерно на 70% детей. Среди взрослого населения доступность подтвержденной медицинской информации оказалась значительно ниже.

Список литературы / References

1. МУ 3.1.2943-11. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит): Методические указания [Электронный ресурс]. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 27 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4852 (дата обращения: 04.04.2026). [Methodological Guidelines MU 3.1.2943-11. Organization and conduct of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by means of specific prophylaxis (diphtheria, tetanus, pertussis, measles, rubella, mumps) [Electronic resource]. Moscow: Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. 27 p. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4852 (date of access: April 4, 2026)].
2. Харит С.М., Иозефович О.В., Фридман И.В. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения // Журнал инфектологии, 2020. Т. 12, № 2. С. 50-57. [Kharit S.M., Iozefovich O.V., Fridman I.V. Vaccinal prevention of pertussis: problems and possible solutions. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2020, Vol. 12, no. 2, pp. 50-57. (In Russ.)]
3. Bricks L.F., Vargas-Zambrano J.C., Macina D. Epidemiology of Pertussis After the COVID-19 Pandemic: Analysis of the Factors Involved in the Resurgence of the Disease in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *Vaccines*, 2024, Vol. 12, no. 12, 1346. doi: 10.3390/vaccines12121346.
4. Christie C.D. Resurgence of pertussis: whopping the '100-day cough'. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2025, Vol. 37, no. 5, pp. 508-516.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory diagnosis and molecular surveillance of *Bordetella pertussis*. Stockholm: ECDC, 2026. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/bordetella-pertussis-laboratory-diagnosis-and-molecular-surveillance>.
6. Global Diphtheria Trends and Regional Disparities. *Open Public Health J.*, 2025, Vol. 18, e18749445428365. Available at: <https://openpublichealthjournal.com/VOLUME/18/ELOCATOR/e18749445428365/PDF/>.
7. Kitamura N., Bahkali K., Chem E.D., Quilty B.J., Edwards T., Toizumi M., Yoshida L.M. Waning rate of immunity and duration of protective immunity against diphtheria toxoid as a function of age and number of doses: Systematic review and quantitative data analysis. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2022, Vol. 18, no. 6, 2099700. doi: 10.1080/21645515.2022.2099700.
8. Kretzschmar M., Teunis P.F., Pebody R.G. Incidence and reproduction numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries. *PLoS Med.*, 2010, Vol. 7, no. 6, e1000291. doi: 10.1371/journal.pmed.1000291.
9. McGirr A., Fisman D.N. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2015, Vol. 135, no. 1, pp. 98-107.
10. National surveillance systems "WHO/UNICEF Joint Reporting Form on Immunization (JRF) 2015-2025". Geneva: World Health Organization, 2025. Available at: <https://immunizationdata.who.int/>.
11. Popova A.Yu., Egorova S.A., Smirnov V.S., Ezhlova E.B., Milichkina A.M., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Istorik O.A., Buts L.V., Ramsay E.S., Drozd I.V., Zhimbaeva O.B., Drobyshevskaya V.G., Danilova E.M., Ivanov V.A., Totolian A.A. Herd immunity to vaccine preventable infections in Saint Petersburg and the Leningrad region: serological status of measles, mumps, and rubella. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2024, Vol. 14, no. 6, pp. 1187-1208. doi: 10.15789/2220-7619-HIT-17797.
12. Smet J., Smits K., Dirix V., Vermeulen F., de Schutter I., Buisman A.M., Corbière V., Lochter C., Mascart F. Multiparametric analysis of vaccine-induced B and T cell responses for optimal evaluation of memory immune responses to *Bordetella pertussis* in children. *Vaccine*, 2026, Vol. 81, 128552. doi: 10.1016/j.vaccine.2026.128552.

13. Truelove S.A. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 1, pp. 89-97.
14. Wilkinson K., Righolt C.H., Elliott L.J., Fanella S., Mahmud S.M. Pertussis vaccine effectiveness and duration of protection – a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2021, Vol. 39, no. 23, pp. 3120-3130.
15. World Health Organization. WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections (Laboratory manuals). Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://iris.who.int/items/22bea5d3-1ee5-40f0-97db-65a389c4e397>.

Авторы:

Дробышевская В.Г. — врач клинической лабораторной диагностики, заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; преподаватель кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов В.С. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.А. — д.м.н., заместитель директора по инновациям ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Буц Л.В. — врач-эпидемиолог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Жимбаева О.Б. — врач клинической лабораторной диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Кокорина Г.И. — старший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Сварваль А.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории идентификации патогенов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Drobyshevskaya V.G., Doctor in Clinical and Laboratory Diagnostics, Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg Pasteur Institute; Lecturer, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Smirnov V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Egorova S.A., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Innovation, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Buts L.V., Epidemiologist, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Zhimbaeva O.B., Doctor in Clinical and Laboratory Diagnostics, Head, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Kokorina G.I., Senior Researcher, Laboratory of Medical Bacteriology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Svarval A.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Pathogen Identification Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Сужаева Л.В., младший научный сотрудник лаборатории идентификации патогенов ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Фролова К.А. — лаборант-исследователь лаборатории медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Горбунов Н.П. — младший научный сотрудник лаборатории гибридных технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Бурцева А.Г. — младший научный сотрудник лаборатории гибридных технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Жахов А.В. — научный сотрудник лаборатории гибридных технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Костевич В.А. — старший научный сотрудник лаборатории гибридных технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Ищенко А.М. — заведующий лабораторией гибридных технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Миличкина А.М. — к.м.н., главный врач медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Suzhaeva L.V., Junior Researcher, Pathogen Identification Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Frolova K.A., Research Assistant, Laboratory of Medical Bacteriology Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Gorbunov N.P., Junior Researcher, Laboratory of Hybridoma Technologies, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Burtseva A.G., Junior Researcher, Laboratory of Hybridoma Technologies, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Zhakhov A.V., Researcher, Laboratory of Hybridoma Technologies, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Kostevich V.A., Senior Researcher, Laboratory of Hybridoma Technologies, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Ischenko A.M., Head, Laboratory of Hybridoma Technologies, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Milichkina A.M., PhD (Medicine), Chief Physician, Medical Center, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАБОРОВ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ КЛАССА G К ВИРУСУ КОРИ

Ермолаева Д.Е.¹, Жердева П.Е.¹, Топтыгина А.П.^{1,2}, Смердова М.А.³,
Шершнева Н.Н.⁴

¹ «ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ АО «Вектор-Бест-Европа», Москва, Россия

⁴ ООО «Рapid Био», Москва, Россия

Резюме. Реализация заявленной ВОЗ цели по элиминации кори требует налаженной системы эпидемиологического надзора и контроля за уровнем популяционного иммунитета, уровень которого должен составлять не менее 95%. Поэтому крайне важна высокая точность серологических тестов для выявления восприимчивых лиц, особенно в области низких значений, близких к «серой зоне». Широко используемые ИФА-тест-системы разных производителей, пришедшие на смену рекомендованных ВОЗ тест-систем Enzygnost (Siemens), характеризуются вариабельной чувствительностью, что может приводить к недооценке восприимчивых к кори лиц при исследовании популяционного иммунитета. Цель исследования — сопоставить результаты определения уровней IgG-антител к вирусу кори методом ИФА с использованием наборов четырех разных производителей. Были протестированы сыворотки крови от 88 больных корью. Использовались четыре набора, предназначенных для количественного и качественного определения IgG-антител к вирусу кори: «ВекторКорь-IgG» (АО «Вектор-Бест»), «ИФА-Корь-IgG» (АО «ЭкоЛаб»), «Рapid-Корь-IgG-ИФА» (ООО «Рapid Био»), «Anti-Measles Virus ELISA (IgG)» (Euroimmun). Тест-системы различались по использованным в них антигенам вируса кори и по уровню разделения полученных результатов на положительные и отрицательные. Был проведен качественный и количественный анализ результатов с расчетом концентрации антител в МЕ/мл. Обработка результатов выполнена с использованием непараметрической статистики и корреляционного анализа методом Пирсона. При сравнении четырех тест-систем больше всего неопределенных результатов показал набор Rapid, больше всего положительных результатов — ЭкоЛаб — 64 (72,7%), а наименьшее количество положительных сывороток — Euroimmun — 46

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

Д.Е. Ермолаева, П.Е. Жердева, А.П. Топтыгина, М.А. Смердова, Н.Н. Шершнева «Сравнительный анализ наборов разных производителей для определения антител класса G к вирусу кори» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1067-1074.
doi: 10.46235/1028-7221-17503-CAO

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

For citation:

D.E. Ermolaeva, P.E. Zherdeva, A.P. Toptygina, M.A. Smerdova, N.N. Shershneva "Comparative analysis of different manufacturers kits for determining class G antibodies to measles virus", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1067-1074.
doi: 10.46235/1028-7221-17503-CAO

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17503-CAO

сывороток (52,3%). В области высоких значений все наборы идентифицировали все сыворотки с высокими IgG. Существенные различия были выявлены в области низких и сомнительных значений. Наилучшее совпадение продемонстрировали пары Вектор-Бест/ Euroimmun и Рапид/ Euroimmun (90%) совпадений. Вектор-Бест/Рапид — совпадение на 83%. ЭкоЛаб/Вектор-Бест — 77%, ЭкоЛаб/ Euroimmun — 76%, ЭкоЛаб/Рапид — 70%. Высокая сопоставимость результатов исследований, проведенных на различных тест-системах важна для формирования достоверной картины популяционного иммунитета. Выявленные различия в основном обусловлены разными пороговыми уровнями разделения результатов. Наибольшие расхождения наблюдаются именно в зоне низких и сомнительных значений. При получении результата в этой проблемной зоне целесообразно провести ретестирование образца с использованием альтернативной тест-системы.

Ключевые слова: корь, гуморальный иммунитет, сопоставление ИФА-наборов, антитела, иммуноферментный анализ, IgG

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT MANUFACTURERS KITS FOR DETERMINING CLASS G ANTIBODIES TO MEASLES VIRUS

Ermolaeva D.E.^a, Zherdeva P.E.^a, Toptygina A.P.^{a, b}, Smerdova M.A.^c, Shershneva N.N.^d

^a G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^c Vector-Best-Europe JSC, Moscow, Russian Federation

^d Rapid Bio LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract. The implementation of the WHO-declared goal of measles elimination requires a well-established system of epidemiological surveillance and monitoring of population immunity levels, which must be at least 95%. Therefore, high accuracy of serological tests for identifying susceptible individuals is critically important, particularly in the range of low values approaching the “gray zone.” Widely used ELISA test systems from various manufacturers, which have replaced the WHO-recommended Enzygnost (Siemens) test systems, exhibit variable sensitivity, potentially leading to underestimation of measles-susceptible individuals in population immunity studies. The aim of the study was to compare the results of measles virus IgG antibody detection by ELISA using kits from four different manufacturers. Blood serum samples from 88 measles patients were tested. Four kits intended for quantitative and qualitative determination of IgG antibodies to the measles virus were used: VectoMeasles-IgG (Vector-Best), ELISA-Measles-IgG (Ecolab), Rapid-Measles-IgG-ELISA (Rapid Bio), and Anti-Measles Virus ELISA (IgG) (Euroimmun). The test systems differed in the measles virus antigens employed and in the cut-off thresholds used to classify results as positive or negative. Both qualitative and quantitative analyses of the results were performed, with antibody concentrations calculated in IU/mL. Data processing was carried out using nonparametric statistics and Pearson correlation analysis. Among the four test systems, the Rapid kit yielded the highest number of indeterminate results. Ecolab produced the highest number of positive results (64 samples, 72.7%), while Euroimmun produced the lowest number of positive sera (46 samples, 52.3%). In the high-value range, all kits identified all sera with high IgG levels. Substantial differences were observed in the low and equivocal value ranges. The best agreement was demonstrated by the Vector-Best/Euroimmun and Rapid/Euroimmun pairs (90% concordance). Vector-Best/Rapid showed 83% concordance. Ecolab/Vector-Best yielded 77%, Ecolab/Euroimmun 76%, and Ecolab/Rapid 70%. High comparability of results obtained using different test systems is essential for establishing an accurate picture of population immunity. The observed discrepancies are largely attributable to differing cut-off thresholds for result classification. The greatest disagreements occur precisely in the range of low and equivocal values. When a result falls within this problematic zone, retesting the sample using an alternative test system is advisable.

Keywords: measles, humoral immunity, comparison of ELISA kits, antibodies, ELISA, IgG

Введение

Заявленная ВОЗ цель элиминации кори требует хорошо налаженного эпидемиологического надзора за этой инфекцией и контроля за уровнем популяционного иммунитета [7]. Учитывая тот факт, что для кори расчетный уровень популяционного иммунитета составляет 95%, крайне важна точность определения серопревалентности к вирусу кори, особенно в области низких значений, близких к «серой зоне» [5]. Надзор за популяционным иммунитетом является наиболее эффективным инструментом для выявления восприимчивых групп и принятия решений еще до возникновения вспышек заболевания [11]. Золотым стандартом определения защитного уровня иммунитета лабораторными методами считается реакция нейтрализации вирусов [14], однако до сих пор нет ясности, следует ли считать пороговым уровнем IgG-антител к вирусу кори 0,12 или 0,2 МЕ/мл, различия зависят от того, какие сыворотки использовались в тесте [6]. Хотя реакция нейтрализации вируса позволяет прогнозировать защиту от инфекции, этот вид теста весьма трудоемкий и плохо поддается стандартизации [3]. В то же время иммуноферментные анализы (ИФА) – высоко производительные, достаточно быстрые и относительно недорогие тесты, которые широко используются в диагностических лабораториях. При этом ряд исследований выявил меньшую чувствительность ИФА-тестов по сравнению с реакцией нейтрализации, особенно при низких уровнях антител [2, 3, 9]. Это может приводить к недооценке восприимчивых к кори лиц при исследовании популяционного иммунитета. Выпуск рекомендованных ВОЗ тест-систем Enzygnost (Siemens) был прекращен, при этом имеется несколько тест-систем разных производителей. Эти наборы различаются по антигенам вируса кори, сорбированным в лунках панели, по параметрам калибровочных кривых, распознающим антителам, поэтому крайне важно понимать, насколько результаты оценки уровней IgG-антител, полученные на разных наборах сопоставимы между собой. Проведенные недавно метаанализы сопоставления результатов определения противокоревых IgG-антител на наборах разных производителей не дают однозначных ответов, результаты коррелируют с разной степенью чувствительности и специфичности от 50 до 100% [15].

Целью исследования было сопоставление результатов определения уровней антител к вирусу кори методом ИФА на наборах разных производителей.

Материалы и методы

В простом сравнительном исследовании были протестированы сыворотки крови от 88 больных корью. Образцы сывороток крови были исследованы на наборах, предназначенных для количественного и качественного определения IgG-антител к вирусу кори: «ВекторКорь-IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), «ИФА-Корь-IgG» (АО «ЭкоЛаб», г. Электрогорск), «Рapid-Корь-IgG-ИФА» (ООО «Рapid Био», Москва), “Anti-Measles Virus ELISA (IgG)” (Euroimmun, Германия), согласно инструкциям производителей. Исследованные наборы различались по использованному в них антигену вируса кори и по уровню разделения полученных результатов на положительные и отрицательные. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Thermo Scientific Multiscan FC (Финляндия) при длине волны 450 нм против 620 нм. На основании калибровочных кривых, построенных для каждого набора, производили расчет концентрации противокоревых IgG-антител в МЕ/мл.

Результаты были статистически обработаны с использованием непараметрической статистики (Microsoft Excel 16, SPSS 16). Уровень $p < 0,05$ расценивали как значимый. Корреляции оценивали методом Пирсона.

Результаты и обсуждение

В начале были сопоставлены калибровочные кривые этих четырех наборов. Обычно кривые зависимости «доза – эффект», в частности калибровочные кривые, имеют S-образный вид. При этом чем длиннее средняя «линейная» часть кривой и чем ближе угол наклона этой части приближается к 45° , тем точнее преобразование, выполненное по данной калибровочной кривой. Сопоставление выявило, что наиболее длинная «линейная» часть графика наблюдается у набора Вектор-Бест, а наилучшее приближение к диагонали продемонстрировал набор Рapid. Была проведена аппроксимация данных линейной зависимостью и коэффициент детерминации R^2 для всех кривых был более 0,9. Калибровочные кривые наборов ЭкоЛаб и Euroimmun имели наименьший угол наклона и были более приближены к линейной аппроксимации. Следует отметить, что в исследуемых наборах на дно лунок посажен разный по составу антиген вируса кори. Так, в наборах ЭкоЛаб, Euroimmun и Рapid, согласно инструкции, антигеном является очищенный инактивированный лизат вируса кори, а в наборе Вектор-Бест – рекомбинантный антиген вируса кори. Возможно, эти различия обуславливают выявленную разницу в калибровочных кривых.

Далее были сопоставлены количества положительных, отрицательных и сомнительных результатов оценки противокоревых IgG-антител при качественной оценке, согласно инструкциям наборов (рис. 1).

Из рисунка 1 видно, что больше всего отрицательных результатов было получено на наборе Euroimmun — 33 сыворотки (37,5%), а меньше всего — на наборе ЭкоЛаб — 15 сывороток (17%). Следует отметить, что cut off, отсекающий положительный результат в наборах Вектор-Бест, ЭкоЛаб и Рапид составляет 0,18 МЕ/мл, в наборе Euroimmun — 0,275 МЕ/мл, а cut off, отсекающий отрицательный результат составляет 0,12 МЕ/мл для наборов Вектор-Бест, ЭкоЛаб и Рапид и 0,2 МЕ/мл для Euroimmun. Это может объяснить, почему на наборе Euroimmun получается больше отрицательных результатов. Невысокий уровень антител, например, 0,19 МЕ/мл в наборе Euroimmun расценивается как отрицательный, а в других наборах — как положительный. Больше всего неопределенных результатов показал Рапид, а больше всего положительных результатов — ЭкоЛаб — 64 (72,7%), а наименьшее количество положительных сывороток — Euroimmun — 46 сывороток (52,3%).

Затем было выполнено попарное сопоставление наборов по критерию выявления положительных или неположительных (сомнительных и отрицательных) сывороток. Следует отметить, что в области высоких значений все наборы идентифицировали все сыворотки с высокими IgG, однако наиболее важным для диагностики заболевания является различие отрицательных и невысоких положительных значений (рис. 2).

Наилучшее совпадение в выявлении положительных сывороток продемонстрировали пары Вектор-Бест/ Euroimmun и Рапид/ Euroimmun (90%) совпадений. Вектор-Бест/Рапид совпали на 83%. ЭкоЛаб/Вектор-Бест совпали 77%, ЭкоЛаб/ Euroimmun — 76%, ЭкоЛаб/Рапид — 70%.

Для оценки совпадений количественных определений уровня противокоревых антител по результатам исследуемых четырех наборов был проведен корреляционный и регрессионный анализы. Результаты представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что для всех попарных сравнений наборов получены высокие коэффициенты корреляции. Самый высокий коэффициент корреляции получен для пары ЭкоЛаб/Рапид (0,93), а самый низкий — для пары ЭкоЛаб/Euroimmun (0,75). Полученный в результате регрессионного анализа коэффициент детерминации R^2 , объясняющий долю вариации за счет дисперсии признака, продемонстрировал сильную попарную сопоставимость исследованных наборов для пар Вектор-Бест/Euroimmun,

Вектор-Бест/Рапид, ЭкоЛаб/Рапид и Вектор-Бест/ЭкоЛаб, и среднего уровня — для пар Рапид/ Euroimmun и ЭкоЛаб/ Euroimmun.

В данном исследовании были сопоставлены четыре набора для тестирования IgG-антител к вирусу кори разных производителей. Наборы различались как по составу антигенов вируса кори, сорбированного в лунках панели, так и по уровням cut off, отсекающим отрицательные и положительные значения концентрации антител. Результаты демонстрируют различия в оценке сывороток как отрицательные, сомнительные или положительные. Наибольшее количество отрицательных сывороток было выявлено в наборе Euroimmun. Следует отметить, что cut off для отделения отрицательных значений у этого набора составляет 0,2 МЕ/мл, тогда как у других исследованных наборов — 0,12 МЕ/мл, что может объяснить повышение уровня отрицательных сывороток до 37,5%. Расценивание лиц с низким уровнем IgG-антител как отрицательных может приводить к ненужной вакцинации, дополнительным исследованиям или ограничению активности (карантину) при возможном контакте с больным. В то же время в условиях вспышки заболевания расценивание сывороток с низким содержанием противокоревых IgG-антител как отрицательные (ложноотрицательные) позволит выявить лиц, которые могут быть недостаточно защищены и для которых следует рекомендовать повторную вакцинацию (ревакцинацию). Наибольшее количество положительных сывороток были выявлены в наборе ЭкоЛаб, а наименьшее — в наборе Euroimmun. Такое расхождение не может быть объяснено за счет различий в антигене (оба набора имели в качестве антигена лизат вируса кори), калибровочные кривые к этим наборам практически совпали. Для набора Euroimmun cut off для отделения положительных сывороток составляет 0,275 МЕ/мл, тогда как для трех отечественных наборов — 0,18 МЕ/мл. Эти различия могут объяснить, почему набор Euroimmun выявляет меньше положительных сывороток, но не объясняет, почему набор ЭкоЛаб выявляет их больше, чем наборы Вектор-Бест и Рапид, имеющие такой же уровень отсечки, что и ЭкоЛаб. Расценивание сывороток с сомнительным или отрицательным уровнем IgG-антител к вирусу кори как положительные (ложноположительные) мешает выявлению и вакцинации восприимчивых лиц, это может приводить к инфицированию в очаге заболевания таких людей. В целом, выбор порогового значения, позволяющего классифицировать положительные, сомнительные и отрицательные результаты представляет собой довольно сложную задачу, особенно касаясь специфичности такого разделения [13].

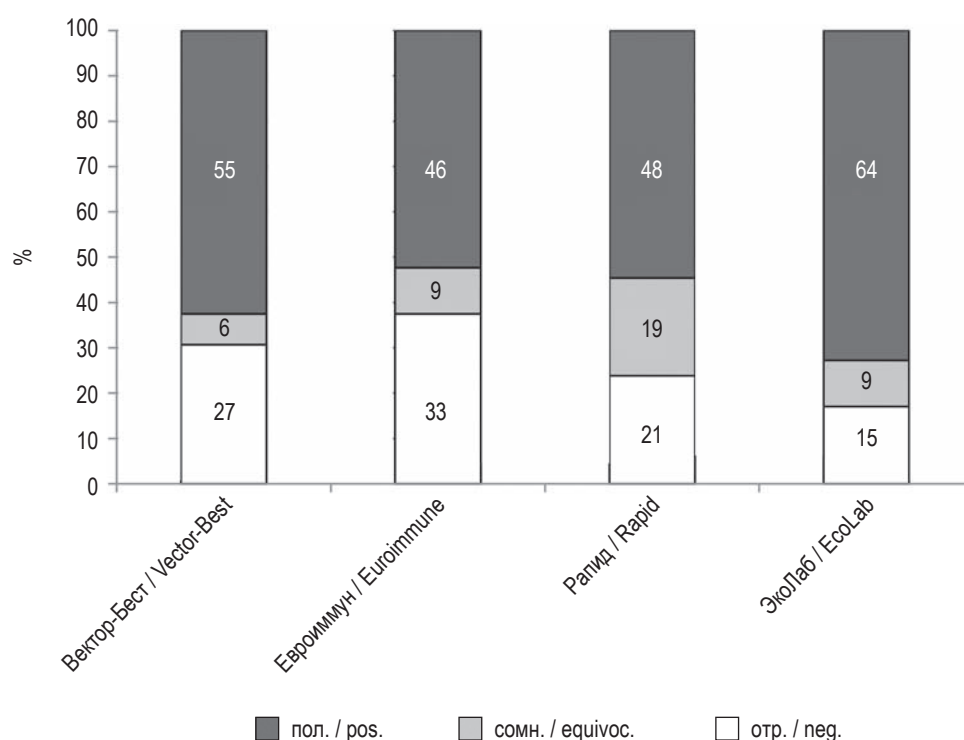


Рисунок 1. Качественная оценка противокоревых IgG-антител с помощью исследуемых наборов

Figure 1. Qualitative assessment of measles IgG antibodies using the test kits

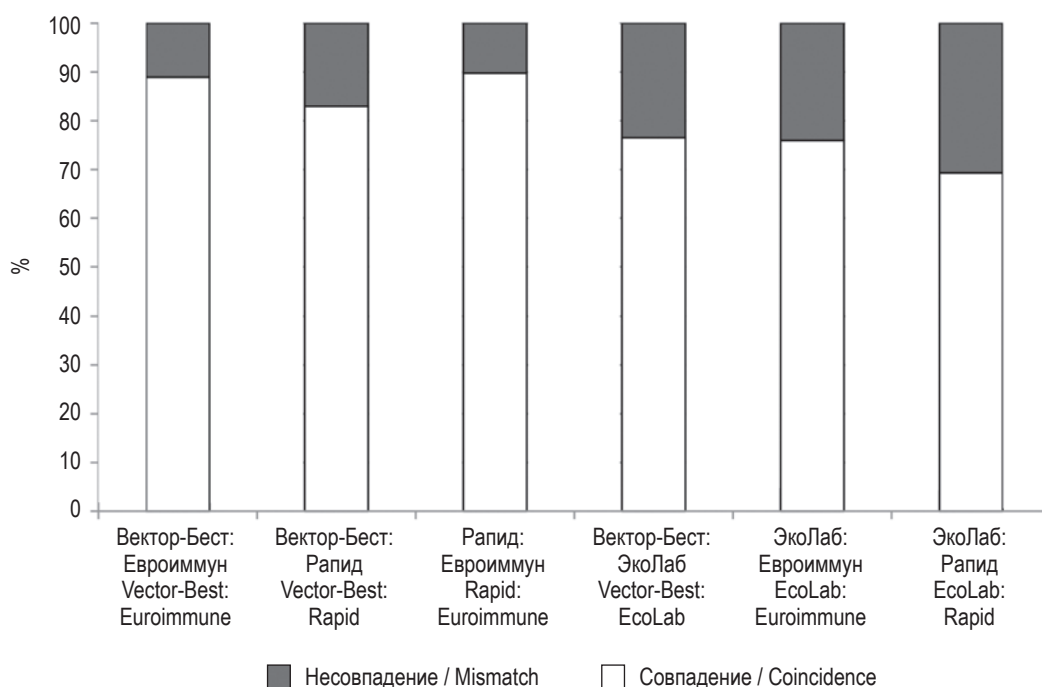


Рисунок 2. Парное сопоставление количества положительных и неположительных сывороток

Figure 2. Pairwise comparison of the number of positive and non-positive sera

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО И РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

TABLE 1. RESULTS OF CORRELATION AND REGRESSION ANALYSIS

Статистические параметры Statistical parameters	Вектор-Бест : Евроиммун Vector-Best : Euroimmune	Вектор-Бест : Рапид Vector-Best : Rapid	Вектор-Бест : ЭкоЛаб Vector-Best : EcoLab	ЭкоЛаб : Евроиммун EcoLab : Euroimmune	ЭкоЛаб : Рапид EcoLab : Rapid	Рапид : Евроиммун Rapid : Euroimmune
Коэффициент корреляции Пирсона Pearson's correlation coefficient (r)	0,90	0,91	0,85	0,75	0,93	0,84
Коэффициент детерминации Coefficient of determination (R ²)	0,80	0,83	0,73	0,56	0,87	0,69

Попарное сопоставление результатов тестирования сывороток на исследованных четырех наборах показало, что наборы Вектор-Бест, Рапид и Euroimmun хорошо коррелируют друг с другом. Процент несовпадений составил 10-15%, аналогичный процент несовпадения определялся при сопоставлении зарубежных тест-систем для определения IgG-антител к вирусу кори [4, 8, 10]. Похожие результаты были получены нами при сопоставлении наборов для определения IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 [1]. Расхождения в результатах наблюдались в диапазонах отрицательных, сомнительных и низких положительных значений для этих трех наборов. При этом набор ЭкоЛаб продемонстрировал более высокий процент несовпадений результатов с другими исследованными наборами. Систематический обзор, посвященный проблеме сопоставимости результатов тестирования уровня IgG-антител к вирусу кори на зарубежных наборах показал, что полученные данные весьма вариабельны, недостаточны и могут быть непригодными для серологического надзора за корью [12].

Заключение

Для проведения серологического надзора за корью нужны надежные, легко выполнимые и

точные тесты для выявления восприимчивых к кори и защищенных групп населения. В условиях действия Программы по элиминации кори в РФ лица, получившие отрицательный или сомнительный результат оценки противокоревых IgG-антител должны быть вакцинированы (ревакцинированы). В связи с этим, особую важность приобретает точность определения и оценивания результатов в диапазонах отрицательных, сомнительных и низких положительных значений для минимизации ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Учитывая тот факт, что результаты, полученные именно в этих зонах, являются наиболее противоречивыми, как по нашим данным, так и по результатам метаанализа сопоставления наборов зарубежных производителей, при попадании результата анализа в эту проблемную зону возможным выходом является повторное тестирование на наборе другого производителя. При совпадении оценок результатов на наборах двух разных производителей, результат может считаться точным. При несовпадении таких результатов можно рекомендовать ретестирование на наборе третьего производителя. При этом результат должен быть оценен при совпадении результатов, полученных на двух из трех наборов.

Список литературы / References

1. Белякова В.В., Майорова О.А., Иванова Н.В., Степанова И.Е., Смердова М.А., Обрядина А.П., Топтыгина А.П. Оценка серологических тестов на антитела к различным антигенам вируса SARS-CoV-2. Сопоставление шести тест-систем // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1395-1404. [Belyakova V.V., Maiorova O.A., Ivanova N.V., Stepanova I.E., Smerdova M.A., Obryadina A.P., Toptygina A.P. Assessment of serological tests for antibodies to different antigens of the SARS-CoV-2 virus: comparison of six immunoassays. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1395-1404. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-AOS-22.
2. Cho H.K., Lee H., Kim H.W., Kim S.S., Kang H.J., Kim I.T., Kim K.H. Seroprevalences of Specific IgG Antibodies to measles, mumps, and rubella in Korean infants. *J. Korean Med. Sci.*, 2016, Vol. 31, no. 12, pp. 1957-1962.

3. Cohen B.J., Doblas D., Andrews N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. *Vaccine*, 2008, Vol. 26, no. 50, pp. 6392-6397.
4. Cohen B.J., Parry R.P., Doblas D., Samuel D., Warrener L., Andrews N., Brown D. Measles immunity testing: comparison of two measles IgG ELISAs with plaque reduction neutralization assay. *J. Virol. Methods*, 2006, Vol. 131, pp. 209-212.
5. Coughlin M.M., Beck A.S., Bankamp B., Rota P.A. Perspective on global measles epidemiology and control and the role of novel vaccination strategies. *Viruses*, 2017, Vol. 9, no. 1, 11. doi: 10.3390/v901001.
6. Coughlin M.M., Matson Z., Sowers S.B., Priest J.W., Smits G.P., van der Klis F.R.M., Mitchell A., Hickman C.J., Scobie H.M., Goodson J.L., Alexander J.P. Jr., Rota P.A., Bankamp B. Development of a measles and rubella multiplex bead serological assay for assessing population immunity. *J. Clin. Microbiol.*, 2021, Vol. 59, no. 6, e02716-20. doi: 10.1128/JCM.02716-2.
7. Cutts F.T., Hanson M. Seroepidemiology: an underused tool for designing and monitoring vaccination programmes in low- and middle-income countries. *Trop. Med. Int. Health*, 2016, Vol. 21, no. 9, pp. 1086-1098.
8. Dorigo-Zetsma J.W., Leverstein-van Hall M.A., Vreeswijk J., de Vries J.J., Vossen A.C., Ten Hulscher H.I., Kerkhof J., Smits G.P., Ruijs W.L., Koopmans M.P., Binnendijk R.S. Immune status of health care workers to measles virus: evaluation of protective titers in four measles IgG EIAs. *J. Clin. Virol.*, 2015, Vol. 69, pp. 214-218.
9. Hatchette T.F., Scholz H., Bolotin S., Crowcroft N.S., Jackson C., McLachlan E., Severini A. Calibration and evaluation of quantitative antibody titers for measles virus by using the BioPlex 2200. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2017, Vol. 24, no. 1, e00269-16. doi: 10.1128/CVI.00269-16.
10. Latner D.R., Sowers S.B., Anthony K., Colley H., Badeau C., Coates J., Wong P., Fakile Y., Interiano C., Pannell K.B., Leung-Pineda V., Patel M.M., Rota P.A., Limbago B.M., Hickman C.J. Qualitative variation among commercial immunoassays for detection of measles-specific IgG. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, Vol. 58, e00265-20. doi: 10.1128/JCM.00265-20.
11. Lessler J., Metcalf C.J., Cutts F.T., Grenfell B.T. Impact on epidemic measles of vaccination campaigns triggered by disease outbreaks or serosurveys: a modeling study. *PLoS Med.*, 2016, Vol. 13, no. 10, e1002144. doi: 10.1371/journal.pmed.1002144.
12. Lutz C.S., Hasan A.Z., Bolotin S., Crowcroft N.S., Cutts F.T., Joh E., Loiate S., Moss W.J., Osman S., Hayford K. Comparison of measles IgG enzyme immunoassays (EIA) versus plaque reduction neutralization test (PRNT) for measuring measles serostatus: a systematic review of head-to-head analyses of measles IgG EIA and PRNT. *BMC Infect. Dis.*, 2023, Vol. 23, 367. doi: 10.1186/s12879-023-08199-8.
13. Pugh S., Fosdick B.K., Nehring M., Gallichotte E.N., VandeWoude S., Wilson A. Estimating cutoff values for diagnostic tests to achieve target specificity using extreme value theory. *BMC Med. Res. Methodol.*, 2024, Vol. 24, no. 1, 30. doi: 10.1186/s12874-023-02139-5.
14. Science M., Savage R., Severini A., McLachlan E., Hughes S.L., Arnold C., Richardson S., Crowcroft N., Deeks S., Halperin S., Brown K., Hatchette T., Gubbay J., Mazzulli T., Bolotin S. Measles antibody levels in young infants. *Pediatrics*, 2019, Vol. 144, no. 6, e20190630. doi: 10.1542/peds.2019-0630.
15. Zubach V., Beirnes J., Hayes S., Severini A., Hiebert J. Diagnostic accuracy of commercially available serological tests for the detection of measles and rubella viruses: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 2024, Vol. 62, no. 2, e0133923. doi: 10.1128/jcm.01339-23.

Авторы:

Ермолаева Д.Е. — младший научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Жердева П.Е. — научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Authors:

Ermolaeva D.E., Junior Researcher, Laboratory of Cytokines, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Zherdeva P.E., Researcher, Laboratory of Cytokines, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Топтыгина А.П. — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Смердова М.А. — к.б.н., ведущий специалист по продукции АО «Вектор-Бест-Европа», Москва, Россия

Шершнева Н.Н. — к.б.н., ведущий ученый-исследователь по направлению ИФА ООО «Рapid Био», Москва, Россия

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

Smerdova M.A., PhD (Biology), Leading Product Specialist, Vector-Best-Europe JSC, Moscow, Russian Federation

Shershneva N.N., PhD (Biology), Leading Research Scientist in the Field of ELISA, Rapid Bio LLC, Moscow, Russian Federation

Поступила 12.04.2026
Принята к печати 21.07.2026

Received 12.04.2026
Accepted 21.07.2026

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* С ЭФФЕКТОРАМИ ИММУНИТЕТА

Капустина О.А., Пашкова Т.М., Гриценко В.А.

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук —
обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр
Уральского отделения Российской академии наук», г. Оренбург, Россия

Резюме. Грибы рода *Candida* в биотопах тела человека выживают в условиях постоянного воздействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета, используя механизмы супрессии/нейтрализации компонентов антимикробной защиты макроорганизма. Кроме того, агрессивность *Candida* spp. обеспечивается рядом факторов/механизмов их патогенности, наиболее важными из которых являются адгезия к слизистым оболочкам хозяина и поверхностям медицинских изделий, способность к образованию биопленок и секреция гидролитических ферментов (например, протеаз, фосфолипаз и гемолизина). Устойчивость организма к инфекциям, вызываемым грибами рода *Candida*, опосредуется преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. При этом антигены *Candida* spp. стимулируют пролиферацию лимфоцитов и синтез цитокинов, которые, в свою очередь, усиливают кандидоцидные функции фагоцитарных клеток. Кроме этого, у грибов рода *Candida* в процессе эволюции появились различные механизмы противодействия факторам естественной защиты макроорганизма, которые позволяют им внутриклеточно персистировать и даже размножаться внутри фагосом нейтрофилов и макрофагов, что лежит в основе склонности кандидозов к хронизации и рецидивирующему течению. *Candida* spp. обладают многоступенчатой стратегией ускользания от иммунной защиты хозяина, обеспечиваемой секрецией грибами различного вида протеаз, способных инактивировать эффекторы врожденного (C3b-, C4b-, C5-компоненты системы комплемента, лактоферрин, лизоцим) и адаптивного (IgG) иммунитета, а также элементы цитокиновой регуляции, что существенно снижает уровень антимикробной защиты макроорганизма. Особого внимания заслуживает недавно обнаруженная у грибов рода *Candida* антицитокиновая активность, которая проявлялась в отношении IL-6, IL-8, IL-10 и TNF α , а также впервые описанная у них способность к продукции цитокиноподобных веществ. При этом у грибов наблюдалась внутривидовая (межвидовая) и внутривидовая (межштаммовая) вариабельность как по наличию и частоте встречаемости, так и по выраженности указанных свойств. Дальнейшее изучение особенностей взаимодействия грибов с

Адрес для переписки:

Капустина Ольга Александровна
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза
Уральского отделения Российской академии наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11.
Тел.: 8 (922) 543-91-41.
E-mail: olga25mikro@mail.ru

Address for correspondence:

Olga A. Kapustina
Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis
11 Pionerskaya St
Orenburg
460000 Russian Federation
Phone: +7 (922) 543-91-41.
E-mail: olga25mikro@mail.ru

Образец цитирования:

О.А. Капустина, Т.М. Пашкова, В.А. Гриценко
«Взаимодействие грибов рода *Candida* с эффекторами
иммунитета» // Российский иммунологический
журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1075–1080.
doi: 10.46235/1028-7221-17520-IOC

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

For citation:

O.A. Kapustina, T.M. Pashkova, V.A. Gritsenko “Interaction
of *Candida* spp. fungi with immune effectors”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1075–1080.
doi: 10.46235/1028-7221-17520-IOC

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17520-IOC

эффекторами иммунитета поможет обосновать новые подходы к терапии и профилактике микозов, в том числе вызванных *Candida* spp.

Ключевые слова: *Candida* spp., кандидоз, эффекторы иммунитета, цитокины, антицитокиновая активность, факторы персистенции

INTERACTION OF *CANDIDA* SPP. FUNGI WITH IMMUNE EFFECTORS

Kapustina O.A., Pashkova T.M., Gritsenko V.A.

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Abstract. *Candida* spp. are surviving in human biotopes under constant exposure to innate and adaptive immune factors, using the mechanisms which suppress/neutralize the host's antimicrobial defenses. Furthermore, the aggressiveness of *Candida* spp. is mediated by a number of their pathogenicity factors, especially, those providing adhesion to host mucous membranes and medical device surfaces, their ability to form biofilms, and secretion of hydrolytic enzymes (e.g., proteases, phospholipases, and hemolysins). The body's resistance to infections caused by *Candida* spp. is mediated primarily by polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *Candida* antigens stimulate lymphocyte proliferation and cytokine synthesis, which, in turn, enhance the candidacidal functions of phagocytic cells. Furthermore, *Candida* spp. has evolved various mechanisms to counteract the host's natural defenses, allowing them to persist intracellularly and even replicate within the phagosomes of neutrophils and macrophages. This property underlies the tendency of candidiasis to become chronic and recurrent. *Candida* spp. possess a multi-stage strategy for evading the host's immune defenses, enabled by secretion of various proteases by the fungal cells. These proteases are capable of inactivating the effectors of innate immune response (C3b, C4b, C5 components of the complement system, lactoferrin, lysozyme) and adaptive immunity (IgG), as well as elements of cytokine regulation, thus significantly reducing the host's antimicrobial defenses. Of particular note is the recently discovered anticytokine activity in *Candida* spp., being shown against IL-6, IL-8, IL-10, and TNF α , as well as their ability to produce cytokine-like substances that was described for the first time. Furthermore, the fungi exhibited intragenetic (interspecies) and intraspecific (interstrain) variability in presence, incidence, and severity of these properties. Future studies of interactions between fungi and immune effectors will help to justify new approaches to the treatment and prevention of mycoses, including those caused by *Candida* spp.

Keywords: *Candida* spp., candidiasis, immune effectors, cytokines, anticytokine activity, persistence factors

Введение

Грибы рода *Candida*, колонизирующие слизистые оболочки рта, кишечника, влагалища и кожу, являются представителями комменсальной микробиоты тела человека, способными при определенных условиях (дисбиотические нарушения, антибиотикотерапия, иммунодефициты, эндокринопатии и др.) вызывать локальные и системные инфекции, число которых в последнее время неуклонно возрастает [16].

Грибы рода *Candida* в биотопах тела человека живут в условиях постоянного воздействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета, используя механизмы супрессии/нейтрализации

компонентов антимикробной защиты макроорганизма. Кроме того, агрессивность *Candida* spp. обеспечивается рядом факторов/механизмов их патогенности, наиболее важными из которых являются адгезия к слизистым оболочкам хозяина и поверхностям медицинских изделий, способность к образованию биопленок и секреция гидролитических ферментов (например, протеаз, фосфолипаз и гемолизинов) [17].

Материалы и методы

Материалом для исследования взаимоотношений грибов рода *Candida* с макроорганизмом и его иммунной системой служат культуры, вы-

деленные из различных биотопов тела человека в норме и при патологии, включая кишечник, урогенитальный тракт, очаги воспаления и др.).

При изучении взаимодействия грибов рода *Candida* с эффекторными механизмами иммунитета макроорганизма используют различные методы исследования: микробиологические, молекулярно-генетические (в частности, ПЦР, секвенирование), иммунологические (ИФА, проточная цитометрия и др.), а также экспериментальное моделирование, в том числе, сокультивирование грибов и сувернатантов их бульонных культур с иммунокомпетентными клетками, отдельными эффекторами иммунитета и цитокинами макроорганизма.

Результаты и обсуждение

Устойчивость организма к инфекциям, вызываемым грибами рода *Candida*, опосредуется преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. При этом антигены *Candida* spp. стимулируют пролиферацию лимфоцитов и синтез цитокинов, которые, в свою очередь, усиливают кандидоцидные функции фагоцитарных клеток [6].

При системном кандидозе у мышей обнаружено, что продукция цитокинов является функцией CD4⁺T-хелперных (Th) клеток. Подгруппа Th1 этих клеток, характеризующаяся продукцией γ -интерферона и IL-2, связана с активацией макрофагов и повышенной устойчивостью к повторному заражению, тогда как подгруппа Th2, продуцирующая IL-4, IL-6 и IL-10, связана с развитием хронического заболевания [9].

Многие цитокины играют важную роль в индукции и регуляции врожденной иммунной защиты хозяина против *Candida* spp. Сигнализация, опосредованная IL-1 и связанными с ним цитокинами, имеет решающее значение для развития эффективного иммунного ответа против инвазии *Candida* spp. [8].

IL-17, обладая полифункциональностью, является одним из ключевых цитокинов в противогрибковом иммунитете слизистых оболочек. Вырабатываемый различными лимфоидными клетками, IL-17 (особенно, его изоформы IL-17A и IL-17F) оказывает существенное влияние на врожденный иммунитет, в частности, путем активации нейтрофильного ответа, за счет индуцированной секреции хемокинов (в том числе, CXCL1/2 и CXCL5), привлекающих нейтрофилы в очаг воспаления, что сопровождается выработкой некоторых цитокинов (например, G-CSF и

GM-CSF), которые способствуют миелопоэзу и увеличению количества нейтрофилов и макрофагов [13]. Помимо этого, IL-17 служит мощным индуктором секреции антимикробных пептидов (β -дефензинов) [12] и гистатинов [11], а также непосредственно воздействует на эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта, где он регулирует экспрессию окклюдинов, необходимых для плотных эпителиальных соединений и целостности барьера [14]. Таким образом, многогранная роль IL-17 заключается в активации и регуляции ряда важных и недублирующих механизмов хозяина, необходимых для эффективной защиты от кандидозной инфекции на слизистых оболочках.

В то же время у грибов рода *Candida* в процессе эволюции появились различные механизмы противодействия факторам естественной защиты макроорганизма, которые позволяют им внутриклеточно персистировать и даже размножаться внутри фагосом нейтрофилов и макрофагов, что лежит в основе склонности кандидозов к хронизации и рецидивирующему течению. Помимо этого, при кандидозной инфекции наблюдаются и другие нарушения в клеточном звене иммунитета, проявляющиеся в виде приобретенной неполноценности антигенсвязывающей функции T-лимфоцитов, что может в определенной степени способствовать бесконтрольной пролиферации дрожжеподобных грибов [1, 5, 7].

Кроме того, известно, что *Candida* spp. обладают многоступенчатой стратегией ускользания от иммунной защиты хозяина, обеспечиваемой секрецией грибами различного вида протеаз, способных инактивировать эффекторы врожденного (C3b-, C4b-, C5-компоненты системы комплемента, лактоферрин, лизоцим) и адаптивного (IgG) иммунитета [10], а также элементы цитокиновой регуляции, что существенно снижает уровень антимикробной защиты макроорганизма. Эти свойства у микроорганизмов рассматриваются соответственно как их антикомплемментарная, антилактоферриновая, антииммуноглобулиновая, антилизоцимная, антицитокиновая (АЦА) активности [2, 3, 4].

Особого внимания заслуживает недавно обнаруженная у грибов рода *Candida* АЦА, которая проявлялась в отношении IL-6, IL-8, IL-10 и TNF α , а также впервые описанная у них способность к продукции цитокиноподобных веществ. При этом у грибов наблюдалась внутривидовая (межвидовая) и внутривидовая (межштаммовая) вариабельность как по наличию и частоте встречаемости, так и по выраженности указанных свойств. Так, культуры *C. non-albicans* видов чаще

обладали АЦА в отношении провоспалительных цитокинов, а изоляты *C. albicans* достоверно чаще продуцировали вещества, подобные провоспалительным цитокинам IL-8, IL-17A и TNF α . Выраженность АЦА в отношении IL-10 и экспрессия способности к продукции веществ, подобных противовоспалительным цитокинам IL-4 и IL-10, были достоверно выше у культур *C. non-albicans* видов [4].

Влияние дрожжеподобных грибов на цитокиновый профиль может осуществляться как через взаимодействие с рецепторами (блокирование) цитокин-продуцирующих и цитокин-рецептирующих клеток и изменение их функциональной активности, так и «контактным» путем посредством модификации цитокинов за счет их связы-

вания белками наружной мембраны и/или деградации ферментами [15, 18].

Антицитокиновая активность и способность к продукции цитокиноподобных веществ можно рассматривать как иммунорегуляторные свойства *Candida*, которые способны оказывать модифицирующее/модулирующее влияние на локальный цитокиновый баланс и, как следствие, на течение и исход кандидозов и дисбиотических сдвигов в микробиоценозах макроорганизма.

Заключение

Дальнейшее изучение особенностей взаимодействия грибов с эффекторами иммунитета поможет обосновать новые подходы к терапии и профилактике микозов, в том числе вызванных *Candida* spp.

Список литературы / References

1. Джордж Я., Шейнфельд И. Грибок и аутоиммунные заболевания // Международный медицинский журнал, 1998. Т. 11-12. С. 971-972. [Dzhordzh Ya., Sheynfeld I. Fungus and autoimmune diseases. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = International Medical Journal*, 1998, Vol. 11-12, pp. 971-972. (In Russ.)]
2. Капустина О.А., Чайникова И.Н., Карташова О.Л. Устойчивость грибов рода *Candida* к факторам естественного иммунитета человека // Гигиена и санитария, 2012. Т. 91, № 3. С. 27-29. [Kapustina O.A., Chaynikova I.N., Kartashova O.L. Resistance of the fungi *Candida* to human innate immunity factors. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*, 2012, Vol. 91, no. 3, pp. 27-29. (In Russ.)]
3. Капустина О.А., Чайникова И.Н., Карташова О.Л. Видовая характеристика и факторы персистенции грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов при инфекционно-воспалительных заболеваниях и дисбиозе кишечника // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2012. № 4. С. 37-41. [Kapustina O.A., Chaynikova I.N., Kartashova O.L. Species characteristic and persistent factors of *Candida* genus fungi isolated from various biotopes during infectious-inflammatory diseases and intestine dysbiosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2012, no. 4, pp. 37-41. (In Russ.)]
4. Пашинина О.А., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Морозова Н.В. Антицитокиновая активность грибов рода *Candida* и их способность к продукции цитокиноподобных веществ // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 57-62. [Pashinina O.A., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Morozova N.V. Anticytokine activity of *Candida* spp. and their ability to produce cytokine-like substances. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 57-62. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1150-AAO.
5. Роджерс К.А., Бердалл А.Д. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения // Инфекции, передающиеся половым путем, 2000. № 3. С. 22-27. [Rodzhers K.A., Berdall A.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis and the causes of its occurrence. *Infektsii, peredayushchiesya polovym putem = Sexually Transmitted Infections*, 2000, no. 3, pp. 22-27. (In Russ.)]
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2001. 472 с. [Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Candidiasis. Nature of infection, mechanisms of aggression and defense, laboratory diagnostics, clinical picture and treatment]. Moscow: Triada-X, 2001. 472 p.
7. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему // Гинекология, 2005. Т. 7, № 1. С. 29-34. [Tikhomirov A.L., Oleynik Ch.G. Vulvovaginal candidiasis: a look at the problem. *Ginekologiya = Gynecology*, 2005, Vol. 7, no. 1, pp. 29-34. (In Russ.)]

8. Altmeier S., Toska A., Sparber F., Teixeira A., Halin C., LeibundGut-Landmann S. IL-1 coordinates the neutrophil response to *C. albicans* in the oral mucosa. *PLoS Pathog.*, 2016, Vol. 12, no. 9, e1005882. doi: 10.1371/journal.ppat.1005882.
9. Ashman R.B., Papadimitriou J.M. Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection. *Microbiol. Rev.*, 1995, Vol. 59, no. 4, pp. 646-672.
10. Behnsen J., Lessing F., Schindler S. Secreted *Aspergillus fumigatus* protease Alp1 degrades human complement proteins C3, C4 and C5. *Infect. Immun.*, 2010, Vol. 78, pp. 3585-3594.
11. Conti H.R., Baker O., Freeman A.F., Jang W.S., Holland S.M., Li R.A., Edgerton M., Gaffen S.L. New mechanism of oral immunity to mucosal candidiasis in hyper-IgE syndrome. *Mucosal Immunol.*, 2011, Vol. 4, no. 4, pp. 448-455.
12. Conti H.R., Bruno V.M., Childs E.E., Daugherty S., Hunter J.P., Mengesha B.G., Saevig D.L., Hendricks M.R., Coleman B.M., Brane L., Solis N., Cruz J.A., Verma A.H., Garg A.V., Hise A.G., Richardson J.P., Naglik J.R., Filler S.G., Kolls J.K., Sinha S., Gaffen S.L. IL-17 Receptor signaling in oral epithelial cells is critical for protection against oropharyngeal candidiasis. *Cell Host Microbe*, 2016, Vol. 20, no. 5, pp. 606-617.
13. Conti H.R., Shen F., Nayyar N., Stocum E., Sun J.N., Lindemann M.J., Ho A.W., Hai J.H., Yu J.J., Jung J.W., Filler S.G., Masso-Welch P., Edgerton M., Gaffen S.L. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 2, pp. 299-311.
14. Maxwell J.R., Zhang Y., Brown W.A., Smith C.L., Byrne F.R., Fiorino M., Stevens E., Bigler J., Davis J.A., Rottman J.B., Budelsky A.L., Symons A., Towne J.E. Differential roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in intestinal immunoregulation. *Immunity*, 2015, Vol. 43, no. 4, pp. 739-750.
15. Potempa J., Pike R. Corruption of innate immunity by bacterial proteases. *J. Innate Immun.*, 2009, Vol. 1, no. 2, pp. 70-87.
16. Singh D.K., Tóth R., Gácsér A. Mechanisms of pathogenic *Candida* species to evade the host complement attack. *Front Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, Vol. 10, 94. doi: 10.3389/fcimb.2020.00094.
17. Staniszewska M. Virulence factors in *Candida* species. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 3, pp. 313-323.
18. Wilson M., Seymour R., Henderson B. Bacterial perturbation of cytokine networks. *Infect. Immun.*, 1998, Vol. 66, no. 6, pp. 2401-2409.

Авторы:

Капустина О.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленного структурного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Оренбург, Россия

Authors:

Kapustina O.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Пашкова Т.М. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленного структурного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Оренбург, Россия

Гриценко В.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленного структурного подразделения ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Оренбург, Россия

Pashkova T.M., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Gritsenko V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Microbial Persistence and Symbiosis, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Поступила 28.04.2026
Принята к печати 21.07.2026

Received 28.04.2026
Accepted 21.07.2026

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «ТАМЕРОН» ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В ПОЛОСТИ РТА

Красильников И.Р., Лазаренко Л.Л.

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

Резюме. Пародонтит — хроническое воспалительное заболевание многофакторной природы, ассоциированное с дисбиозом микробиоты зубного налета и деструкцией опорных тканей зуба. Высокая распространенность патологии и нарушение локального иммунного гомеостаза диктуют необходимость поиска средств, модулирующих местный иммунитет и ограничивающих оксидативный стресс. Цель работы — оценка *in vitro* эффективности и безопасности препарата «Тамерон» (действующее вещество — аминодигидрофталазиндион натрия) для обоснования его последующего применения методом лекарственного электрофореза в комплексной терапии пародонтита. Гемосовместимость оценивали по спонтанному гемолизу эритроцитов человека ($n = 5$) при концентрациях 5–200 мкмоль через 1, 3 и 24 ч инкубации. Влияние на агрегацию тромбоцитов изучали на богатой тромбоцитами плазме ($n = 6$) с индукцией АДФ (10 мкмоль). Антирадикальную активность определяли в системах с DPPH и ABTS. Эстеразную активность человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) оценивали по гидролизу пара-нитрофенилацетата. Подвижность вещества при электрофорезе исследовали в 2%-ном агарозном геле. Во всем диапазоне концентраций гемолиз не превышал 5%. В концентрации 100 мкмоль препарат снижал АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов до $71,9 \pm 5,8\%$ против $85,1 \pm 0,3\%$ в контроле. Антирадикальная активность в моделях DPPH и ABTS была слабой, без четкой концентрационной зависимости. В присутствии «Тамерона» константа скорости гидролиза пара-нитрофенилацетата под действием ЧСА не изменялась, что указывает на отсутствие модуляции эстеразной активности альбумина. При электрофорезе в агарозном геле за 30 мин вещество переместилось на 15 мм в направлении от катода к аноду, подтверждая возможность его направленного транспорта в тканях пародонта. Полученные данные свидетельствуют о гемосовместимости «Тамерона» в изученных концентрациях, его способности ингибировать агрегацию тромбоцитов и не изменять активность альбумина, а также о принципиальной возможности введения препарата методом электрофореза. Для окончательного заключения о противовоспалительном и иммуномодулирующем

Адрес для переписки:

Красильников Иван Романович
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова»
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8.
Тел.: 8 (924) 890–83–38.
E-mail: ivankras2004@gmail.com

Address for correspondence:

Ivan R. Krasilnikov
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
6–8 L. Tolstoy St
St. Petersburg
197022 Russian Federation
Phone: +7 (924) 890–83–38.
E-mail: ivankras2004@gmail.com

Образец цитирования:

И.Р. Красильников, Л.Л. Лазаренко «Исследование
эффективности и профиля безопасности препарата
«Тамерон» для местного применения методом
лекарственного электрофореза в полости рта»
// Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29,
№ 4. С. 1081–1086.
doi: 10.46235/1028-7221-17554-SOT

© Красильников И.Р., Лазаренко Л.Л., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.R. Krasilnikov, L.L. Lazarenko “Study of the efficacy
and safety profile of the drug ‘Tameron’ for topical use by
drug iontophoresis in the oral cavity”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1081–1086.
doi: 10.46235/1028-7221-17554-SOT

© Krasilnikov I.R., Lazarenko L.L., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17554-SOT

потенциале необходимы дальнейшие исследования на клеточных моделях (фибробласты, клетки десны, иммунные клетки MALT) с оценкой экспрессии цитокинов, продукции активных форм кислорода и активации NRF2-зависимых путей.

Ключевые слова: полость рта, пародонтит, иммуномодулятор, лекарственный электрофорез, антиоксидант, противовоспалительное средство

STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF THE DRUG “TAMERON” FOR TOPICAL USE BY DRUG IONTOPHORESIS IN THE ORAL CAVITY

Krasilnikov I.R., Lazarenko L.L.

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

Abstract. Periodontitis is a chronic inflammatory disease of multifactorial origin, associated with dysbiosis of the microbiota of dental plaque and destruction of the supporting tissues of the tooth. The high prevalence of the pathology and the disruption of local immune homeostasis explain the need to search for agents that modulate local immunity and limit oxidative stress. The aim of the work is to evaluate the in vitro efficacy and safety of the drug “Tameron” (active ingredient – aminodihydrophthalazine disodium) to substantiate its subsequent use by the method of drug electrophoresis in the complex therapy of periodontitis. Hemocompatibility was assessed by spontaneous hemolysis of human erythrocytes ($n = 5$) at concentrations of 5–200 μmol after 1, 3, and 24 hours of incubation. The effect on platelet aggregation was studied using platelet-rich plasma ($n = 6$) with ADP induction (10 μmol). Antiradical activity was determined in systems with DPPH and ABTS. The esterase activity of human serum albumin (HSA) was assessed by the hydrolysis of para-nitrophenyl acetate. The mobility of the substance during electrophoresis was studied in a 2% agarose gel. Across the entire concentration range, hemolysis did not exceed 5%. At concentration of 100 μmol , the drug reduced ADP-induced platelet aggregation to $71.9 \pm 5.8\%$, compared to $85.1 \pm 0.3\%$ in the control. The antioxidant activity in the DPPH and ABTS models was weak, with no clear concentration dependence. In the presence of “Tameron”, the rate constant for the hydrolysis of para-nitrophenyl acetate under the action of HSA did not change, which indicates the absence of modulation of albumin’s esterase activity. During electrophoresis in an agarose gel, the substance moved 15 mm in the direction from the cathode to the anode over 30 minutes, confirming the possibility of its directed transport in periodontal tissues. The data obtained indicate the hemocompatibility of “Tameron” at the studied concentrations, its ability to inhibit platelet aggregation and not to change albumin activity, as well as the fundamental possibility of administering the drug using the electrophoresis method. To draw a final conclusion about the anti-inflammatory and immunomodulatory potential, further studies are needed using cell models (fibroblasts, gingival cells, MALT immune cells) with an assessment of cytokine expression, production of reactive oxygen species, and activation of NRF2-dependent pathways.

Keywords: oral cavity, periodontitis, immunomodulator, drug iontophoresis, antioxidant, anti-inflammatory agent

Введение

Пародонтит — хроническое многофакторное воспалительное заболевание, связанное с дисбиотическими изменениями микробиоты зубного налета и характеризующееся прогрессирующим разрушением опорного аппарата зубов [1]. Заболевание актуально в связи с широкой распространенностью в Российской Федерации и требует комплексного подхода в терапии, а также чаще всего ассоциировано с гиперреактивным

или гипореактивным местным иммунным ответом [2]. В связи с чем требуется применение препаратов, корригирующих местный иммунный статус и избыточную продукцию активных форм кислорода — таким препаратом, зарегистрированным в РФ для в/м применения является «Тамерон».

Целью работы явилось исследование эффективности и профиля безопасности применения препарата «Тамерон», содержащего аминодиги-

дрофталазиндион натрия, *in vitro* для дальнейшего клинического использования в составе комплексной терапии путем местного применения лекарственного электрофореза.

Материалы и методы

В ходе работы были выполнены следующие исследования для оценки гемосовместимости: спонтанный *in vitro* гемолиз на эритроцитах человека путем оценки высвобожденного гемоглобина. После получения информированного добровольного согласия кровь для исследования брали у доноров ($n = 5$) в возрасте 18-30 лет, не получавших в течение 7-10 дней препаратов, влияющих на функцию эритроцитов. Исследование гемолиза проводили путем измерения оптической плотности супернатантов при длине волны $\lambda = 540$ нм на спектрофотометре Thermo Scientific Evolution 300 (США). Исследование влияния аминодигидрофталазиндиона натрия на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов оценивали по степени агрегации тромбоцитов. После получения информированного добровольного согласия кровь для исследования брали у доноров ($n = 6$) в возрасте 18-30 лет, не получавших в течение 7-10 дней препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов. Степень агрегации тромбоцитов была рассчитана по изменению коэффициента пропускания в богатой тромбоцитами плазме крови человека под действием аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 10 мкмоль с использованием анализатора агрегации тромбоцитов Solar AP 2110 (Беларусь). Исследования антирадикальной активности проводились в модельных системах, содержащих стабильные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) и 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота) (ABTS). Концентрация DPPH в конечном растворе составила 65 мкмоль, концентрация ABTS в конечном растворе составляла 70 мкмоль, концентрация действующего вещества находилась в пределах 5-200 мкмоль. Для получения кинетических кривых восстановления DPPH и ABTS регистрировали оптическую плотность с использованием ИФА-фотометра AMR-100 (Allsheng, Китай) при длинах волн 515 нм и 720 нм через каждые полминуты в течение 20 минут, а также через 7 дней после начала реакции. Также проводилась оценка влияния на эстеразную активность человеческого альбумина (ЧСА). Для оценки влияния исследуемого вещества на эстеразную активность ЧСА были приготовлены следующие растворы: пара-нитрофенилацетат в этаноле, HSA, исследуемого вещества в фосфатно-солевом буфере (PBS) с pH 7,4. После смешения растворов итоговая концентрация пара-нитрофенилацетата составила

100 мкмоль, ЧСА 3 мкмоль, концентрация исследуемого вещества варьировалась в диапазоне $C = 5-200$ мкмоль. Скорость гидролиза пара-нитрофенилацетата оценивали по образованию продукта реакции — пара-нитрофенола. Изменение оптической плотности регистрировалось при длине волны 405 нм в течение первых 20 мин от начала реакции с использованием ИФА-фотометра AMR-100 (Allsheng, Китай). В результате были получены кинетические зависимости реакции гидролиза пара-нитрофенилацетата ЧСА в отсутствие и в присутствии исследуемого вещества. Также была проведена оценка электрофоретической активности действующего вещества с окраской хлоридом железа (III) в 2%-ном агарозном геле в трис-боратном буфере. Все эксперименты проводились при физиологических условиях ($pH = 7,4$; $t = 37^\circ C$).

Заключение на проведение данной работы было получено от Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ номер 312 от 16.02.2026

Результаты и обсуждение

Для оценки гемосовместимости аминодигидрофталазиндиона натрия было изучено его влияние на спонтанный гемолиз. На рисунке 1 показано влияние Тамерона (C_0 — контроль, $C_{1-5} = 5-200$ мкмоль) на степень гемолиза после 1,

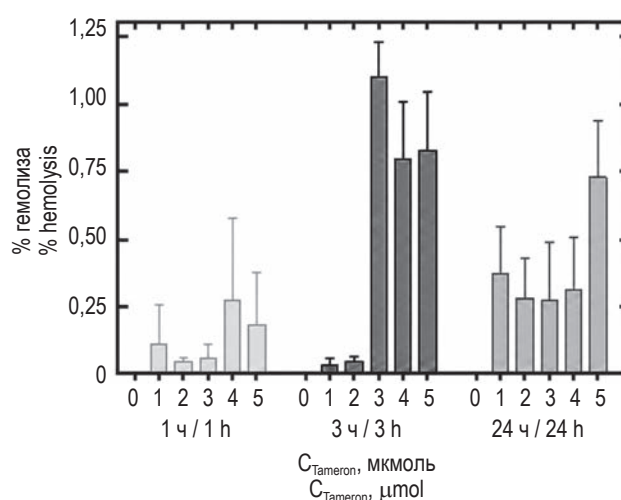


Рисунок 1. Влияние Тамерона на степень гемолиза эритроцитов через 1 ч, 3 ч и 24 ч после инкубации

Примечание. C_{Tameron} — концентрация Тамерона мкмоль (0 — контроль, 1-5 — $C_m = 5-200$ мкмоль)

Figure 1. Effect of Tameron on the degree of erythrocyte hemolysis at 1 h, 3 h, and 24 h after incubation

Note. C_{Tameron} is the Tameron concentration in μmol (0, control; 1-5, $C_m = 5-200 \mu\text{mol}$).

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ТАМЕРОНА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ В БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЕ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АДЕНОЗИНДИФОСФАТА (АДФ) В КОНЦЕНТРАЦИИ 10 мкмоль

TABLE 1. EFFECT OF TAMERON ON PLATELET AGGREGATION IN PLATELET-RICH PLASMA INDUCED BY ADENOSINE DIPHOSPHATE (ADP) AT A CONCENTRATION OF 10 μmol

$\frac{C_{\text{Тамерон}}, \text{ мкмоль}}{C_{\text{Тамерон}}, \mu\text{mol}}$	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %
Контроль	85,1 $\pm$ 0,3
5	86,77 $\pm$ 1,76
25	84,000 $\pm$ 0,839
50	83,200 $\pm$ 0,321
100	71,93 $\pm$ 5,82

3 и 24 ч инкубации. Степень гемолиза определяли по формуле:

$$\% \text{ гемолиза} = \frac{A_{\text{оп}} - A_{\text{к}}}{A_{100}} \times 100,$$

где $A_{\text{оп}}$ — оптическая плотность опытной пробы; $A_{\text{к}}$ — оптическая плотность контрольной пробы; A_{100} — оптическая плотность дистиллированной воды со взвесью эритроцитов (100% гемолиз).

Аминодигидрофалазиндион натрия может считаться безопасным в изученном концентрационном диапазоне 5–200 мкмоль, так как процент гемолиза не превышает 5%. Изучение влияния Тамерона ($C = 5\text{--}200$ мкмоль) на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов показало снижение степени агрегации по сравнению с отрицательным контролем (табл. 1).

Для количественной оценки антирадикальной активности аминодигидрофалазиндиона натрия были рассчитаны константы скорости модельной реакции стабильных радикалов DPPH и ABTS с исследуемым веществом из полученных экспериментальных данных по уравнению для реакции псевдопервого порядка:

$$\ln \left(\frac{A_0 - A_t}{A_0 - A_{\infty}} \right) = -kt,$$

где A_{∞} , A_t и A_0 — оптические плотности раствора спустя «бесконечность» (через семь дней после начала эксперимента), в момент времени t и в начальный момент времени, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что антирадикальная активность, показанная в данных экспериментальных моделях, проявляется слабо, не имеет тенденции к увеличению с повышением концентрации исследуемого вещества (табл. 2). Необходимо продолжение исследования с применением других экспериментальных моделей, например, на захват NO.

Для количественной оценки влияния вещества на эстеразную активность ЧСА были рассчитаны константы скорости модельной реакции гидролиза пара-нитрофенилацетата в присутствии и в отсутствие исследуемого вещества с использованием уравнения:

$$\ln \left(1 - \frac{A_t - A_0}{A_{\text{NF}}} \right) = kt,$$

где $A_{\text{NF}} = 0,835$ — оптическая плотность раствора пара-нитрофенола; A_t — оптическая плотность реакционной смеси в момент времени t ; A_0 — оптическая плотность реакционной смеси в начальный момент времени; k — константа скорости реакции (мин^{-1}); t — время от начала реакции (мин).

На основании данных об изменении оптической плотности были построены зависимости в координатах $\ln (1 - (A_t - A_0)/A_{\text{NF}}) - t$. Константы скорости реакции первого порядка определялись как значения тангенса угла наклона зависимости в координатах $\ln (1 - (A_t - A_0)/A_{\text{NF}}) - t$. В присутствии «Тамерона» константа скорости гидролиза пара-нитрофенилацетата под действием ЧСА не изменялась, что указывает на отсутствие влияния действующего вещества на эстеразную активность альбумина (табл. 3).

Для подтверждения теории о возможности проведения лекарственного электрофореза в полости рта с применением «Тамерона» был выполнен экспериментальный электрофорез с окраской хлоридом железа (III) для визуализации движения вещества в 2%-ном агарозном геле в трис-боратном буфере. В эксперименте вещество мигрировало на 15 мм за 30 минут от катодного к анодному электроду.

В дальнейших экспериментах необходимо применение клеточных моделей для оценки антиоксидантного, иммуномодулирующего и противовоспалительного эффекта на таргетные клетки (фибробласты, клетки зубоэпители-

ТАБЛИЦА 2. ЗНАЧЕНИЯ КАЖУЩИХСЯ КОНСТАНТ СКОРОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДФПГ И АБТС РАСТВОРОМ АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ ПРИ $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

TABLE 2. APPARENT RATE CONSTANTS FOR THE REDUCTION OF DPPH AND ABTS BY A SODIUM AMINODIHYDROPHthalAZINEDIONE SOLUTION AT $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

C, мкмоль C, μmol	$k_{\text{DPPH}} \cdot 10^2/\text{с}^{-1}$	$k_{\text{ABTS}} \cdot 10^2/\text{с}^{-1}$
0	0,05	0,29
5	0,08	0,34
25	0,40	0,32
50	0,08	0,45
100	0,20	0,36
200	0,28	0,34

ТАБЛИЦА 3. КОНСТАНТЫ СКОРОСТИ В РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА ПАРА-НИТРОФЕНИЛАЦЕТАТА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЧСА В ОТСУТСТВИЕ И В ПРИСУТСТВИИ АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ (C = 5-200 мкмоль)

TABLE 3. THE RATE CONSTANTS FOR THE HYDROLYSIS REACTION OF PARA-NITROPHENYL ACETATE UNDER THE ACTION OF HSA IN THE ABSENCE AND PRESENCE OF SODIUM AMINODIHYDROPHthalAZINEDIONE (C = 5-200 μmol)

C_{Тамерон}, мкмоль C_{Tameron}, μmol	$k \cdot 10^2/\text{мин}^{-1}$
Контроль	0,35
5	0,33
25	0,33
50	0,34
100	0,33
200	0,34

ального прикрепления, клетки маргинальной и альвеолярной/кератинизированной и некератинизированной десны, иммунные клетки-резиденты MALT слизистой оболочки полости рта и периодонтального пространства). Возможна дальнейшая разработка клеточной модели полупроницаемого десневого барьера для точечной оценки фармакологических показателей доступности и терапевтической дозы препарата для местного применения [3, 4, 7]. Основной эффект «Тамерона» связан со стабилизацией транскрипционного фактора NRF2. За счет этого усиливается транскрипция контролируемых генов, отвечающих за антиоксидантную систему, включая Keap1, ERK1/2, ERK5, JNK1/2, p38 MAPK, PKC, PI3K/AKT и ER stress (стресс развернутого белка) в цитоплазме. NRF2 ингибирует активацию и ядерную транслокацию NF- κ B, благодаря чему снижается экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-6, IL-8 и IL-1 β ; циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), iNOS [5, 6]. При использовании клеточных моделей биологический

эффект можно будет сравнивать с литературными данными по молекулам со схожим действием: бомидином, циклогексимином, RSL3, ML385 [8].

Заключение

Наша работа доказывает, что дальнейшее приращение «Тамерона» местно в полости рта методом лекарственного электрофореза возможно и перспективно. Необходимы дальнейшие исследования и оценка эффекта на клетках, а также непосредственно у пациента в полости рта. Препарат обладает антиоксидантным эффектом, но требуется использование большего числа экспериментальных моделей и точек их приложения (экспрессия мРНК провоспалительных цитокинов, клеточная модель индуцированного воспаления с оценкой секреции цитокинов, анализ функциональной активности клеток – продукция ими активных форм кислорода и внутриклеточное накопление цитокинов с последующей оценкой методом проточной цитометрии).

Список литературы / References

1. Саркисян Н.Г., Тузанкина И.А., Ронь Г.И. Пародонтит: от молекулярной генетики до локальной иммунотерапии: монография / под ред. Е. Бортниковой. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург: ИИЦ «Знак качества», 2022. 208 с. [Sarkisyan N.G., Tuzankina I.A., Ron G.I. Periodontitis: From Molecular Genetics to Local Immunotherapy: Monograph / Ed. by E. Bortnikova. Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Yekaterinburg: IITs "Znak Kachestva", 2022. 208 p.
2. Baima G., Arce M., Romandini M., van Dyke T.G. Inflammatory and Immunological Basis of Periodontal Diseases. *J. Periodontal Res.*, 2025, pp. 1-34.
3. Trubiani O., Pizzicannella J., Caputi S., Marchisio M., Mazzon E., Paganelli R., Paganelli A., Diomede F. Periodontal Ligament Stem Cells: Current Knowledge and Future Perspectives. *Stem Cells Dev.*, 2019, Vol. 28, no. 15, pp. 995-1003.
4. Wu W., Li G., Dong S., Huihan Chu C., Ma S., Zhang Z., Yuan S., Wu J., Guo Z., Shen Y., Wang J., Tang C. Bomidin Attenuates Inflammation of Periodontal Ligament Stem Cells and Periodontitis in Mice via Inhibiting Ferroptosis. *Int. Immunopharmacol.*, 2024, Vol. 127, 111423. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111423.
5. Baird L., Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol. Cell. Biol.*, 2020, Vol. 40, no. 13, e00099-20. doi: 10.1128/MCB.00099-20.
6. Saha S., Buttari B., Panieri E., Profumo E., Saso L. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules*, 2020, Vol. 25, no. 22, 5474. doi: 10.3390/molecules25225474.
7. Tomokiyo A., Wada N., Maeda H. Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium. *Stem Cells Dev.*, 2019, Vol. 28, no. 15, pp. 974-985.

Авторы:

Красильников И.Р. — студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лазаренко Л.Л. — к.м.н., доцент, преподаватель кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Krasilnikov I.R., Student, Faculty of Dentistry, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Lazarenko L.L., PhD (Medicine), Associate Professor, Lecturer, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 15.05.2026

Отправлена на доработку 21.07.2026

Принята к печати 06.08.2026

Received 15.05.2026

Revision received 21.07.2026

Accepted 06.08.2026

МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Курбатова О.В.¹, Мовсисян Г.Б.¹, Радыгина Т.В.¹, Фисенко А.П.¹,
Коняшин М.В.¹, Жужула А.А.¹, Сновская М.А.¹, Фрейдлин Е.В.¹,
Кулебина Е.В.¹, Семикина Е.Л.^{1,2}, Потапов А.С.^{1,2}, Петричук С.В.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

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

Резюме. Аутоиммунный гепатит (АИГ) у детей характеризуется высокой воспалительной активностью и риском быстрого прогрессирования фиброза печени, однако особенности динамики маркеров фиброгенеза и цитокинового профиля на фоне терапии изучены недостаточно. Цель исследования — оценить изменения маркеров фиброобразования и цитокинового профиля у детей с АИГ в зависимости от эффективности терапии и определить их прогностическую значимость. В исследование включены 48 детей с АИГ (М_е возраста 11,6 (7,9-16,0) года). Оценка стадии фиброза печени проводилась до начала терапии глюкокортикостероидами и через 6 месяцев лечения по шкале METAVIR (F0-F4). В зависимости от динамики фиброза пациенты были разделены на группы с хорошим эффектом терапии, у которых наблюдался регресс фиброза (ХЭ, n = 22) и с недостаточным эффектом терапии, все пациенты этой группы до и после терапии имели стадию фиброза F4 (НЭ, n = 26). В сыворотке крови определяли уровни CTGF, VEGF, TGF-β1, PDGF-BB, гиалуроновой кислоты (НА) методом ИФА и 14 цитокинов с помощью мультиплексного анализа набора реагентов ProcartaPlex (Invitrogen, США) на мультиплексном анализаторе QuattroPlex Lab (Айвок, Россия). У пациентов с ХЭ отмечалось достоверное снижение уровня НА (p < 0,001), повышение TGF-β1 (p < 0,001) и снижение IL-10 (p = 0,006). В группе НЭ сохранялись признаки иммуновоспалительной активности, сопровождавшиеся повышением IL-1α и более высоким уровнем IL-21 через 6 месяцев терапии (p < 0,001). Наиболее высокой прогностической информативностью обладали PDGF-BB до начала терапии (AUC = 0,876), IL-21 через 6 месяцев лечения (AUC = 0,867), TGF-β1 (AUC = 0,825) и

Адрес для переписки:

Курбатова Ольга Владимировна
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.
Тел.: 8 (910) 562-30-83.
Факс: 8 (499) 134-70-01.
E-mail: anas-zh@inbox.ru

Address for correspondence:

Olga V. Kurbatova
National Medical Research Center of Children's Health
2 Lomonosov Ave, Bldg 1
Moscow
119991 Russian Federation
Phone: +7 (910) 562-30-83.
Fax: +7 (499) 134-70-01.
E-mail: anas-zh@inbox.ru

Образец цитирования:

О.В. Курбатова, Г.Б. Мовсисян, Т.В. Радыгина, А.П. Фисенко, М.В. Коняшин, А.А. Жужула, М.А. Сновская, Е.В. Фрейдлин, Е.В. Кулебина, Е.Л. Семикина, А.С. Потапов, С.В. Петричук «Маркеры фиброгенеза и цитокиновый профиль у детей с аутоиммунным гепатитом при различной эффективности терапии» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1087-1094. doi: 10.46235/1028-7221-17547-FMA

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

For citation:

O.V. Kurbatova, G.B. Movsisyan, T.V. Radygina, A.P. Fisenko, M.V. Konyashin, A.A. Zhuzhula, M.A. Snovskaya, E.V. Freidlin, E.V. Kulebina, E.L. Semikina, A.S. Potapov, S.V. Petrichuk "Fibrogenesis markers and cytokine profile in children with autoimmune hepatitis of different treatment efficacy", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1087-1094. doi: 10.46235/1028-7221-17547-FMA

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17547-FMA

НА (AUC = 0,762). Полученные данные показывают, что у детей с АИГ процессы фиброзирование печени имеют неодинаковую динамику и ассоциированы не только с классическими маркерами образования внеклеточного матрикса, но и с особенностями цитокинового профиля. Комплексная оценка маркеров фиброгенеза и цитокинового профиля может рассматриваться как перспективный неинвазивный подход к прогнозированию динамики фиброза и эффективности терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, дети, фиброз печени, цитокины, IL-21, TGF- β 1, PDGF-BB, гиалуроновая кислота, фиброгенез, неинвазивные маркеры

FIBROGENESIS MARKERS AND CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS OF DIFFERENT TREATMENT EFFICACY

Kurbatova O.V.^a, Movsisyan G.B.^a, Radygina T.V.^a, Fisenko A.P.^a, Konyashin M.V.^a, Zhuzhula A.A.^a, Snovskaya M.A.^a, Freidlin E.V.^a, Kulebina E.V.^a, Semikina E.L.^{a, b}, Potapov A.S.^{a, b}, Petrichuk S.V.^a

^a National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Autoimmune hepatitis (AH) in children is characterized by high inflammatory activity and risk of rapid progression to liver fibrosis. However, the time dynamics of fibrogenesis markers and cytokine profile during therapy have not been sufficiently studied. The aim of the study was to evaluate changes in fibrosis markers and cytokine profile in children with AH depending on the effectiveness of therapy along with evaluation of their prognostic significance. The study included 48 children with AH (Mean age, 11.6 [7.9;16.0] years). The stage of liver fibrosis was assessed before the start of glucocorticosteroid therapy and following 6 months of treatment according to the METAVIR scale (F0-F4). Depending on the dynamics of fibrosis, patients were divided into groups, i.e., with a good effect of therapy, who had regression of fibrosis (HE, n = 22), and with insufficient effect of treatment, with stage F4 fibrosis before and after therapy in all patients (HE, n = 26). The levels of CTGF, VEGF, TGF- β 1, PDGF-BB, hyaluronic acid (HA) in blood serum were determined by ELISA technique. The 14 cytokines were determined by a multiplex analysis of a ProcartaPlex reagent kit (Invitrogen, USA) using QuattroPlex Lab multiplex analyzer (Ivok, Russia). In patients achieving clinical effect, a significant decrease in HA levels ($p < 0.001$), an increase in TGF- β 1 ($p < 0.001$), and a decrease in IL-10 ($p = 0.006$) were detected. In absence of clinical success, the signs of immuno-inflammatory activity persisted, being accompanied by increase in IL-1a and higher levels of IL-21 after 6 months of therapy ($p < 0.001$). PDGF-BB before starting therapy (AUC = 0.876), IL-21 after 6 months of treatment (AUC = 0.867), TGF- β 1 (AUC = 0.825) and HA (AUC = 0.762) had the highest prognostic informative value. The data obtained show that in children with AH, the liver fibrosis markers may exhibit different dynamics, being associated not only with classical markers of extracellular matrix formation, but also with cytokine profile features. A comprehensive assessment of fibrogenesis markers and cytokine profile can be considered a promising noninvasive tool to predict the dynamics of fibrosis and the clinical efficiency of therapy.

Keywords: autoimmune hepatitis, children, liver fibrosis, cytokines, IL-21, TGF- β 1, PDGF-BB, hyaluronic acid, fibrogenesis, noninvasive markers

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой прогрессирующее хроническое заболевание печени, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением гепатоцитов, высокой биохимической активностью и риском быстрого формирования фиброза и цирроза печени. Несмотря на эффективность современной иммуносупрессивной терапии, у части пациентов сохраняется воспалительная активность в ткани печени

и не наблюдается регресс фиброзирование даже при достижении биохимического ответа. Это определяет необходимость поиска неинвазивных маркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность терапии на различных этапах наблюдения [1, 9].

Одним из центральных медиаторов печеночного фиброгенеза является трансформирующий фактор роста β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1), индуцирующий активацию звездчатых клеток печени и синтез компонентов внеклеточ-

ного матрикса. Показано, что повышенная экспрессия TGF- β 1 при активном АИГ снижается на фоне достижения ремиссии [10]. Важную роль в процессах фиброобразования также играют фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF) и тромбоцитарный фактор роста ВВ (platelet-derived growth factor ВВ, PDGF-BB), участвующие в пролиферации фибробластов, миграции мезенхимальных клеток и прогрессировании образования компонентов внеклеточного матрикса, включая гиалуроновую кислоту (hyaluronic acid, HA). PDGF-BB рассматривается как один из наиболее мощных митогенов для активированных звездчатых клеток печени и потенциальная терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени [2, 8, 13, 15].

Помимо ростовых факторов, в процессах фиброобразования играет роль нарушение баланса между провоспалительными и иммунорегуляторными цитокинами, которые могут определять выраженность иммунного повреждения и скорость прогрессирования фиброза [11]. Особое внимание уделяется IL-21 как медиатору Th17-ассоциированного иммунного ответа и потенциальному маркеру персистирующей иммунной активности при хронических заболеваниях печени [7, 11].

Цель настоящего исследования — оценка динамики маркеров фиброобразования и цитокинового профиля у детей с АИГ в зависимости от эффективности проводимой терапии

Материалы и методы

В исследование были включены 48 пациентов в возрасте $Me = 11,6$ (7,9–16,0) года с установленным диагнозом АИГ, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Исследование выполнено в рамках диссертационной работы (НИР № 125060306660-7), одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 01.06.2023) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Диагноз АИГ устанавливался на основании клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных данных в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями. Стадию фиброза печени оценивали до начала лечения глюкокортикостероидами (точка 1) и через 6 месяцев после начала лечения (точка 2). Степень фибротических изменений определяли в соответствии с общепринятыми критериями оценки фиброза печени по шкале METAVIR (F0–F4).

В зависимости от динамики фиброобразования печени в ответ на проводимую терапию пациенты были разделены на две группы: с хорошим эффектом терапии (ХЭ) — 22 пациента, у которых степень фиброза снизилась через 6 месяцев после начала лечения; и группа с недостаточным эффектом терапии (НЭ) — 26 пациентов, у которых

несмотря на снижение клинико-лабораторных показателей активности заболевания, включая биохимические маркеры цитолиза, стадия фиброза печени не изменилась.

В сыворотке крови определяли концентрации маркеров фиброобразования: CTGF, VEGF, HA, TGF- β 1, PDGF-BB методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с инструкциями производителя (RayBio® Human ELISA Kit, США) для определения TGF- β , PDGF-BB, CTGF, набора «VEGF-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) для определения VEGF, набора «Corgenix.Inc», (США) для HA. Промывку лунок микропланшета осуществляли с помощью промывочного устройства HydroFlexTM (Австрия). Считывание результатов производили с помощью фотометра TECAN SunriseTM (Австрия). Оценка уровня 14 цитокинов (IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN α , IL-1 α , IL-15, IL-1RA, IL-31, IL-7, TNF β) в сыворотке крови проводилась с использованием набора реагентов ProcartaPlex (Invitrogen, США) с последующим измерением на мультиплексном анализаторе QuattroPlex Lab (Айвок, Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10,0 (США). В связи с асимметричным распределением данных результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала — $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Для оценки различий между зависимыми выборками (1-я и 2-я точки наблюдения внутри групп с разной эффективностью терапии) применяли критерий Вилкоксона для сопряженных пар. Для сравнения независимых групп с разной эффективностью терапии на разных этапах лечения использовали критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов ХЭ ($n = 22$) до начала терапии распределение по стадиям фиброза было следующее: F0 $n = 0$; F1 $n = 4$; F2 $n = 8$; F3 $n = 4$; F4 $n = 6$, а после лечения — F0 $n = 12$; F1 $n = 4$; F2 $n = 4$; F3 $n = 2$; F4 $n = 0$. В группе НЭ ($n = 26$) все пациенты до и после терапии имели стадию фиброза F4 (цирроз печени).

В группе пациентов с ХЭ терапии отмечалось статистически значимое снижение уровня HA, что может свидетельствовать об уменьшении выраженности фибротических изменений печени [14]. Также наблюдалось достоверное повышение уровня TGF- β 1 и значимое снижение уровня IL-10 (табл. 1). Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами, свидетельствующими о значимости иммунологических и лабораторных маркеров в оценке активности заболевания и стадии фиброза пече-

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ФИБРОЗИРОВАНИЯ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С АИГ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. DYNAMICS OF FIBROSIS MARKERS AND CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH AH, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Группа Group	Хороший эффект Good effect		Недостаточный эффект Insufficient effect		Достоверность различий между группами с ХЭ и НЭ Reliability of differences between groups	
Маркер 1 Marker 1	1-я точка, до терапии 1 st point, before therapy	2-я точка, через 0,5 года терапии 2 nd point, on therapy for 0.5 years	1-я точка, до терапии 1 st point, before therapy	2-я точка, через 0,5 года терапии 2 nd point, on therapy for 0.5 years	p_{1-1}^{**}	p_{2-2}^{**}
CTGF, пг/мл CTGF, pg/mL	1286 (979-1786)	1161 (975-1568)	947 (822-1135)	1026 (676-1219)	0,018	0,009
VEGF, пг/мл VEGF, pg/mL	210 (131-349)	248 (143-439)	181 (93-370)	143 (94-255)	0,545	0,016
HA, нг/мл HA, ng/mL	57,1 (15,9-221,0)	17,2 (12,3-21,8)	94,5 (73,7-256)	48,8 (31,5-61,5)	0,009	< 0,001
	$p_{1-2} < 0,001$		$p_{1-2} < 0,001$			
TGF- β 1, пг/мл TGF- β 1, pg/mL	35389 (31229-43457)	42032 (38241-61206)	24134 (21596-27448)	27388 (21312-40023)	< 0,001	0,001
	$p_{1-2} < 0,001$					
PDGF-BB, пг/мл PDGF-BB, pg/mL	3157 (2401-4549)	3073 (2004-4967)	1452 (967-2266)	1346 (951-2186)	< 0,001	< 0,001
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	18,0 (6,3-23,1)	8,4 (3,1-13,4)	11,1 (4,1-19,3)	4,3 (2,0-13,9)	0,100	0,466
	$p_{1-2} = 0,006$		$p_{1-2} = 0,014$			
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/mL	9,1 (3,4-25,4)	9,6 (3,4-15,9)	9,5 (3,4-18,2)	7,9 (3,4-20,2)	0,751	0,689
IL-21, пг/мл IL-21, pg/mL	11,4 (8,3-42,6)	11,8 (4,4-29,3)	19,1 (9,4-28,3)	37,8 (18,2-88,3)	0,164	< 0,001
IL-22, пг/мл IL-22, pg/mL	23,3 (8,2-23,3)	23,3 (2,7-23,3)	23,3 (22,3-43,5)	23,3 (8,9-23,3)	0,339	0,350
			$p_{1-2} = 0,013$			
IL-23, пг/мл IL-23, pg/mL	27,5 (13,2-104,4)	37,1 (13,2-149,7)	93,8 (24,4-126,5)	66,4 (13,2-227,1)	0,237	0,659
IL-27, пг/мл IL-27, pg/mL	35,1 (35,1-77,7)	53,2 (35,1-116,5)	44,2 (35,1-69,8)	40,5 (35,1-63,9)	0,975	0,441
IL-9, пг/мл IL-9, pg/mL	9,6 (9,6-40,4)	11,1 (9,6-78,1)	17,5 (9,6-53,8)	14,8 (9,6-51,3)	0,689	0,910
IFN γ	6,1 (0,6-16,7)	5,3 (0,6-12,8)	7,0 (3,3-10,0)	4,3 (1,0-9,3)	0,601	1,000
IL-1 α , пг/мл IL-1 α , pg/mL	0,53 (0,30-0,99)	0,53 (0,29-0,81)	0,73 (0,26-1,16)	1,08 (0,30-1,57)	0,751	0,109
			$p_{1-2} = 0,045$			
IL-15, пг/мл IL-15, pg/mL	18,3 (8,6-77,2)	29,8 (5,7-93,1)	31,6 (9,1-50,7)	18,8 (13,3-45,2)	0,910	0,394
IL-1ra, пг/мл IL-1ra, pg/mL	1967 (1258-3337)	1322 (779-3102)	1705 (1293-2309)	1347 (796-2107)	0,659	0,910
IL-31, пг/мл IL-31, pg/mL	11,4 (11,4-44,6)	11,4 (11,4-71,3)	21,0 (11,4-41,0)	11,4 (11,4-45,3)	0,492	0,492
IL-7, пг/мл IL-7, pg/mL	2,0 (0,9-12,3)	5,6 (1,7-15,6)	0,9 (0,9-8,9)	3,7 (0,9-6,8)	0,383	0,109
TNF β , пг/мл TNF β , pg/mL	8,2 (8,2-8,2)	8,2 (8,2-8,2)	8,2 (8,2-8,2)	8,2 (8,2-8,2)	0,505	0,659

Примечание. *p – критерий Вилкоксона для сопряженных пар. **p – критерий Манна–Уитни.

Note. *p, Wilcoxon criterion for conjugate pairs. **p, Mann–Whitney U test.

ни у детей с АИГ [3]. В группе пациентов с НЭ терапии также отмечалось достоверное снижение уровня НА, уровней IL-10 и IL-22. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих взаимосвязь между особенностями цитокинового профиля и выраженностью фиброза печени у детей с хроническими заболеваниями печени [5]. В отличие от группы с ХЭ терапии, у данных пациентов отмечалось повышение уровня IL-1 α , что может отражать сохранение иммунновоспалительной активности (табл. 1). При сравнении групп до начала терапии пациенты с ХЭ терапии характеризовались более высокими уровнями CTGF ($p = 0,018$), TGF- β 1 ($p < 0,001$) и PDGF-BB ($p < 0,001$), а также более низким уровнем НА ($p = 0,009$) по сравнению с группой НЭ терапии.

Через 6 месяцев после начала терапии глюкокортикостероидами различия между группами сохранялись для CTGF ($p = 0,009$), VEGF ($p = 0,016$), НА ($p < 0,001$), TGF- β 1 ($p = 0,001$) и PDGF-BB ($p < 0,001$). Наиболее выраженные различия среди цитокинов выявлены для IL-21: в группе с НЭ терапии уровень был значительно выше ($p < 0,001$).

Проведенный ROC-анализ между группами показал, что наибольшая информативность выявлена для PDGF-BB до инициации терапии ($AUC = 0,876$ $p < 0,001$, рис. 1А), что демонстрирует потенциальную прогностическую значимость в прогнозе отсутствия регресса фибротических изменений печени. Оптимальное пороговое значение PDGF-BB составило 2451 пг/мл при чувствительности 77,3% и специфичности 76,9%, снижение показателя ниже cut-off ассоциировано с риском недостаточного эффекта терапии. Значимую прогностическую ценность также продемонстрировал TGF- β 1 в первой точке исследования. Значение AUC составило 0,825 ($p < 0,001$), уровень cut-off – 28765 пг/мл, и при превышении данного значения до начала лечения с высокой чувствительностью (86,4%) и специфичностью (84,6%) можно прогнозировать хороший эффект терапии и регресс процесса фиброобразования. (рис. 1Б). Концентрация НА до инициации терапии также показала хорошую прогностическую значимость ($AUC = 0,762$; $p = 0,002$) и при превышении показателя уровня ниже cut-off 81,9 нг/мл (Se 73,1%; Sp 72,7%) можно ожидать недостаточную эффективность терапии (рис. 1В).

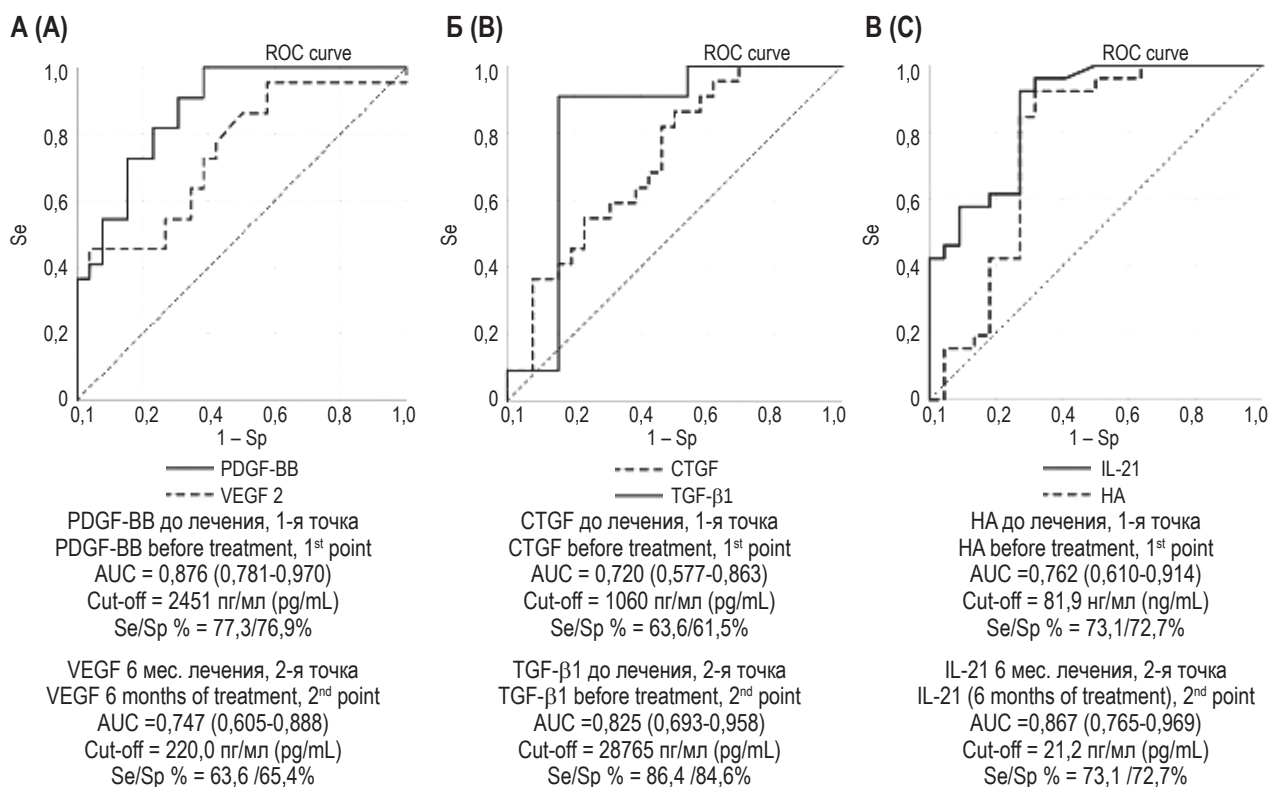


Рисунок 1. ROC-анализ маркеров фиброобразования и цитокинов у детей с АИГ

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой; Se – диагностическая чувствительность; Sp – диагностическая специфичность. Cut-off определяли по принципу минимального различия между чувствительностью и специфичностью.

Figure 1. ROC analysis of fibrosis markers and cytokines in children with AH

Note. AUC is the area under the ROC curve; Se is diagnostic sensitivity; Sp is diagnostic specificity. Cut-off was determined based on the principle of minimal difference between sensitivity and specificity.

Высокую диагностическую значимость продемонстрировал IL-21 во второй точке наблюдения (6 месяцев терапии) ($AUC = 0,867$; $p < 0,001$). Превышение показателя выше порогового значения 21,2 пг/мл ($Se\ 73,1\%$; $Sp\ 72,7\%$) свидетельствует о персистирующей иммуновоспалительной активности с неблагоприятной динамикой фиброзирования печени у детей с АИГ (рис. 1В). Полученные данные согласуются с современными представлениями о роли нарушений иммунометаболической регуляции и NF-κB-зависимой активации лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях у детей [6]. Сохраняющаяся гиперпродукция данного цитокина может указывать на сохраняющуюся иммуновоспалительную активность даже на фоне проводимой терапии. Полученные данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих взаимосвязь нарушений клеточного иммунитета, метаболической активности лимфоцитов и выраженности фиброзирования печени у детей с АИГ [4].

Уровень VEGF во второй точке исследования ($AUC = 0,747$; $p = 0,004$; рис 1А) и CTGF в первой точке ($AUC = 0,720$; $p = 0,009$; рис. 1Б) характеризовались умеренной прогностической информативностью.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимой роли маркеров фиброзирования и цитокинового профиля в прогнозировании скорости и направленности процессов фиброзирования печени у детей с АИГ. Наиболее перспективными предикторами неблагоприятной динамики фиброза являются PDGF-BB, IL-21 и TGF-β1.

Полученные данные показывают, что у детей с АИГ процессы фиброзирования печени име-

ют неодинаковую динамику и ассоциированы не только с классическими маркерами образования внеклеточного матрикса, но и с особенностями цитокинового профиля. Это согласуется с современным представлением о фиброзе при АИГ как о динамическом процессе, зависящем от выраженности иммунного воспаления, активации звездчатых клеток печени и ремоделирования межклеточного матрикса [7, 11, 12]. В обзоре Pellicano R. и соавт. подчеркивается, что при АИГ фиброз может как прогрессировать, так и частично регрессировать на фоне контроля воспаления, что делает поиск неинвазивных прогностических маркеров особенно актуальным [15].

Заключение

Установлено, что у детей с неблагоприятной динамикой фиброзирования при АИГ сохраняются признаки персистирующей иммунной активации, сопровождающиеся повышением уровня IL-21 и менее выраженным снижением маркеров фиброгенеза. В то же время, благоприятная динамика процессов фиброзирования ассоциировалась с более выраженным снижением уровня HA и особенностями профиля профибротических факторов роста.

Наиболее значимой информативностью в прогнозе эффективности терапии АИГ обладали PDGF-BB, TGF-β1, HA и IL-21, продемонстрировавшие высокие показатели площади под ROC-кривой, а также сбалансированные значения чувствительности и специфичности. Полученные результаты позволяют рассматривать указанные показатели как перспективные неинвазивные маркеры прогнозирования скорости процессов фиброзирования печени у детей с АИГ.

Список литературы / References

1. Жужула А.А., Курбатова О.В., Петричук С.В., Фисенко А.П., Сновская М.А., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Семикина Е.Л. Лабораторные критерии для совершенствования диагностики аутоиммунного гепатита и болезни Вильсона у детей // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 971-978. [Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Snovskaya M.A., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Semikina E.L. Laboratory criteria for improving the diagnosis of autoimmune hepatitis and Wilson's disease in children. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 971-978. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-17275-LCF.
2. Комарова А.Д., Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Жужула А.А., Сновская М.А., Хохлов Г.Н., Потапов А.С., Семикина Е.Л., Вершинина М.Г., Фисенко А.П. Сывороточные маркеры фиброза печени TGF-β, PDGF, CTGF и VEGF при болезни Вильсона-Коновалова у детей // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025. № 3. С. 5-11. [Komarova A.D., Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Zhuzhula A.A., Snovskaya M.A., Khokhlov G.N., Potapov A.S., Semikina E.L., Vershinina M.G., Fisenko A.P.; Serum markers of liver fibrosis TGF-β, PDGF, CTGF and VEGF in Wilson-Konovalov disease in children; *Kremlin Medicine. Klinicheskiy vestnik = Clinical Bulletin*, 2025, no. 3, pp. 5-11. (In Russ.)]
3. Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Петричук С.В., Парахина Д.В., Демьянов Д.С., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фрейдлин Е.В. Информативность лабораторных маркеров в оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023. № 1. С. 53-55. [Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Petrichuk S.V., Parakhina D.V., Demyanov D.S., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Semikina E.L., Potapov A.S., Freidlin E.V. Informative value of laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2023, no. 1, pp. 53-55. (In Russ.)]

4. Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Демьянов Д.С., Парахина Д.В., Радыгина Т.В., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Анушенко А.О., Фисенко А.П.; Показатели клеточного иммунитета и метаболизм лимфоцитов у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа при разных стадиях фиброза печени // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2024. № 2. С. 75-83. [Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Demyanov D.S., Parakhina D.V., Radygina T.V., Semikina E.L., Potapov A.S., Anushenko A.O., Fisenko A.P. Indicators of cellular immunity and lymphocyte metabolism in children with type 1 autoimmune hepatitis at different stages of liver fibrosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* = *Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2024, no. 2, pp. 75-83. (In Russ.)]
5. Курбатова О.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Козлова Д.И., Хижа В.В., Мовсисян Г.Б., Парахина Д.В., Комарова А.Д., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фисенко А.П. Уровень циркулирующих цитокинов у детей с хроническими заболеваниями печени при разных стадиях фиброза // Российский иммунологический журнал, 2025, Т. 28, № 1. С. 135-144. [Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Kozlova D.I., Khizha V.V., Movsisyan G.B., Parakhina D.V., Komarova A.D., Semikina E.L., Potapov A.S., Fisenko A.P. Level of circulating cytokines in children with chronic liver diseases at different stages of fibrosis. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 1, pp. 135-144. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-16978-LOC.
6. Курбатова О.В., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Н.Н., Абдуллаева Л.М., Фисенко А.П. Координация сигнального пути NF-κB и метаболизма лимфоцитов у детей с аутоиммунными заболеваниями // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 491-500. [Kurbatova O.V., Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Murashkin N.N., Abdullaeva L.M., Fisenko A.P. Coordination of the NF-κB signaling pathway and lymphocyte metabolism in children with autoimmune diseases. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 491-500. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13800-COT.
7. Abe K., Takahashi A., Imaizumi H., Hayashi M., Okai K., Kanno Y., Watanabe H., Ohira H. Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis. *Springerplus*, 2016, Vol. 5, no. 1, 777. doi: 10.1186/s40064-016-2512-y.
8. Borkham-Kamphorst E., Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2016, Vol. 28, pp. 53-61.
9. Dhaliwal H.K., Hoeroldt B.S., Dube A.K., McFarlane E., Underwood J.C., Karajeh M.A., Gleeson D. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2015, Vol. 110, no. 7, pp. 993-999.
10. Fabregat I., Moreno-Càceres J., Sánchez A., Dooley S., Dewidar B., Giannelli G., Ten Dijke P. TGF-β signalling and liver disease. *FEBS J.*, 2016, Vol. 283, no. 12, pp. 2219-2232.
11. Hammerich L., Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2023, Vol. 20, no. 10, pp. 633-646.
12. Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 151-166.
13. Lipson K.E., Wong C., Teng Y., Spong S. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012, Vol. 5, Suppl. 1, S24. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S24.
14. Neuman M.G., Cohen L.B., Nanau R.M. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. *Clin. Biochem.*, 2016, Vol. 49, no. 3, pp. 302-315.
15. Pellicano R., Ferro A., Cicerchia F., Mattivi S., Fagoonee S., Durazzo M. Autoimmune Hepatitis and Fibrosis. *J. Clin. Med.*, 2023, Vol. 12, no. 5, 1979. doi: 10.3390/jcm12051979.
16. Zhao M., Wang L., Wang M., Zhou S., Lu Y., Cui H., Racanelli A.C., Zhang L., Ye T., Ding B., Zhang B., Yao Y. Targeting fibrosis, mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2022, Vol. 7, no. 1, 206. doi: 10.1038/s41392-022-01070-3.

Авторы:

Курбатова О.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Мовсисян Г.Б. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Радыгина Т.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Kurbatova O.V., PhD (Medicine), Leading Researcher, Head, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
Movsisyan G.B., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Rare Hereditary Diseases, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
Radygina T.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Фисенко А.П. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Коняшин М.В. — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Жужула А.А. — младший научный сотрудник лаборатории 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

Фрейдлин Е.В. — лаборант лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кулебина Е.А. — к.м.н., и. о. заведующего гастроэнтерологического отделения, врач-гастроэнтеролог, старший научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

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 ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Потапов А.С. — д.м.н., профессор, начальник Центра воспалительных заболеваний кишечника, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

Fisenko A.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Konyashin M.V., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Zhuzhula A.A., Junior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Snovskaya M.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Freidlin E.V., Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Kulebina E.A., PhD (Medicine), Acting Head, Gastroenterology Department, Gastroenterologist, Senior Researcher of the Laboratory of Scientific Foundations of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Semikina E.L., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory Department, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Potapov A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Petrichuk S.V., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Поступила 07.05.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 24.07.2026

Received 07.05.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 24.07.2026

МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В АНАМНЕЗЕ

Кухарев Я.В.^{1,2}, Стахеева М.Н.^{1,2}, Белявская В.А.³, Климов В.В.²,
Чойнзонов Е.Л.^{1,2}, Чердынцева Н.В.^{1,4}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

³ ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является самым частым онкологическим заболеванием женщин в России и мире. Критерии прогноза эффективности лечения и клинического течения РМЖ, основанные на учете биологических свойств опухоли, недостаточно эффективны. Требуется поиск дополнительных критериев, отражающих особенности организма больного и его сопутствующие заболевания. Необходимо учитывать влияние на клиническое течение РМЖ широко распространенных заболеваний. Иммунологические механизмы являются неотъемлемой частью патогенеза большинства патологических процессов, в том числе такого распространенного в популяции заболевания, как гипертоническая болезнь (ГБ). В НИИ онкологии г. Томска был проведен посттерапевтический мониторинг больных РМЖ с длительностью наблюдения более 20 лет. Целью исследования было выявление факторов, сопряженных с безрецидивной и безметастатической выживаемостью больных РМЖ с наличием или отсутствием ГБ. В исследование были включены 62 женщины с РМЖ (T₁₋₄N₀₋₃M₀). Медиана возраста пациенток составила 45 (37–55) лет. Все больные проходили обследование и лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ. До начала лечения оценивались иммунологические параметры и выявлялись сопутствующие заболевания. Статистическую обработку полученных

Адрес для переписки:

Кухарев Ярослав Викторович
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (3822) 51-25-29.
E-mail: kukharev78@mail.ru

Address for correspondence:

Yaroslav V. Kukharev
Siberian State Medical University
2 Moskovsky Trakt
Tomsk
634050 Russian Federation
Phone: +7 (3822) 51-25-29.
E-mail: kukharev78@mail.ru

Образец цитирования:

Я.В. Кухарев, М.Н. Стахеева, В.А. Белявская, В.В. Климов, Е.Л. Чойнзонов, Н.В. Чердынцева «Маркеры прогноза безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы с наличием и отсутствием гипертонической болезни в анамнезе» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1095–1102.
doi: 10.46235/1028-7221-17548-PMO

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

For citation:

Ya.V. Kukharev, M.N. Stakheeva, V.A. Belyavskaya, V.V. Klimov, E.L. Choyntzonov, N.V. Cherdyntseva "Prognostic markers of disease-free survival in breast cancer patients with or without a history of hypertension", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1095–1102.
doi: 10.46235/1028-7221-17548-PMO

© Kukharev Ya.V. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17548-PMO

результатов проводили с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0. Различия признавались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Все больные РМЖ были разделены на две группы: группа 1 — продолжительность жизни 20 и более лет после лечения, группа 2 — не прожившие 20 лет после противоопухолевой терапии с последующим делением каждой на подгруппы с наличием и отсутствием ГБ до лечения. Статистической связи между наличием у больных РМЖ ГБ и выживаемостью не было выявлено. Маркеры, связанные с биологическими особенностями опухоли, подтвердили свою прогностическую значимость лишь частично. Выявлены особенности иммунного статуса, ассоциированные с общей и безрецидивной выживаемостью более 20 лет для всей когорты больных РМЖ: меньший уровень апоптоза МНПК, более высокие значения стимулированной секреции противовоспалительного цитокина IL-10 и соотношения стимулированной и спонтанной секреции IFN γ , а также низкий индекс стимуляции одного из основных провоспалительных цитокинов — IL-1 β до начала лечения РМЖ. Выявлены иммунологические маркеры исхода РМЖ, сопряженные с наличием или отсутствием ГБ в анамнезе до лечения. Частота встречаемости ряда коморбидных заболеваний статистически значимо отличалась в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением РМЖ в зависимости от наличия ГБ в анамнезе до лечения.

Ключевые слова: рак, молочная железа, коморбидность, прогноз, выживаемость, персонализация, комедикация, маркеры, гипертоническая болезнь, миома

PROGNOSTIC MARKERS OF DISEASE-FREE SURVIVAL IN BREAST CANCER PATIENTS WITH OR WITHOUT A HISTORY OF HYPERTENSION

Kukharev Ya.V.^{a, b}, Stakheeva M.N.^{a, b}, Belyavskaya V.A.^c, Klimov V.V.^b,
Chohnzonov E.L.^{a, b}, Cherdyntseva N.V.^{a, d}

^a Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

^b Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

^c State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

^d National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Breast cancer (BC) is the most common malignancy among women in Russia and worldwide. Tumor biology criteria alone are insufficient for predicting BC outcomes and treatment efficacy. Additional prognostic criteria are required based on patient's individual traits, overall health, and comorbidities. Immunological mechanisms drive the development of many diseases, including arterial hypertension (AH). Post-treatment monitoring of BC patients with a follow-up period of over 20 years was conducted at the Tomsk Cancer Research Institute. The aim of our study was to reveal the factors associated with disease-free and metastasis-free survival in BC patients with or without HT. The study included 62 female patients with BC (T₁₋₄N₀₋₃M₀). The median age of the patients was 45 (37-55) years. All patients were examined and treated at Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Immunological parameters and comorbidities were registered before treatment. Statistical analysis was performed using the standard STATISTICA for Windows 10.0 software package. Differences were considered statistically significant at a p-value of < 0.05 . All BC patients were classified in two groups: those who survived ≥ 20 years after treatment, and those who did not survive 20 years, with further stratifying into subgroups with *versus* without history of AH. No statistical association was found between the presence of hypertension and survival in BC patients. Markers associated with tumor biology only partially confirmed their prognostic value. Pre-treatment immune features associated with overall and relapse-free survival over 20 years were detected within the entire cohort of BC patients. These findings included lower levels of PBMC apoptosis, higher values of stimulated secretion of

the anti-inflammatory IL-10 cytokine, and the ratio of stimulated to spontaneous secretion of IFN γ , as well as low stimulation index of IL-1 β . We have identified immunological markers of BC outcomes associated with the presence or absence of HT before treatment. A statistically significant difference in comorbidity incidence was found for pre-existing AH disease between patients with favorable and unfavorable BC outcomes.

Keywords: cancer, breast, comorbidity, prognosis, survival, personalization, comedication, markers, hypertension, myoma

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самым частым онкологическим заболеванием в мире среди женщин [5, 15]. В России также отмечается устойчивый рост заболеваемости [2].

В практическом здравоохранении для прогноза эффективности лечения и клинического течения опухолевого процесса у больных РМЖ применяется классификация, основанная на учете биологических свойств опухоли. Она включает в себя стадию заболевания (система TNM), гистологические и молекулярно-биологические характеристики опухоли.

Иммуногистохимический анализ на наличие рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) [3, 14], HER2 [6, 13], показатель пролиферативной активности клеток опухоли Ki-67, % [4] является общепринятой диагностической процедурой при определении молекулярно-биологического типа РМЖ с целью выбора оптимальной схемы лечения. Зарекомендовавшая себя классификация типов РМЖ, принятая на конференции в Санкт-Галлене (2011 г.), включает люминальный рак А и В, HER2-позитивный и тройной негативный (ER-, PR-, HER2-) рак. В зависимости от наличия или отсутствия тех или иных рецепторов, опухоли разных типов отличаются агрессивностью течения опухолевого процесса и, следовательно, имеют разный прогноз исхода заболевания. Применение данной классификации дало прирост выживаемости [2], однако она имеет некоторые прогностические ограничения. Для повышения эффективности выбора схем лечения и прогнозирования исхода РМЖ необходимо также учитывать особенности организма больного [12] и, прежде всего, сопутствующие заболевания [8, 9].

В настоящее время большое внимание уделяется подходам персонализации лечения онкологических больных [10]. Коморбидные заболевания способны влиять на исход основного заболевания [7]. При разработке персонализированных подходов необходим учет коморбидной патологии, в том числе, во избежание полипрагмазии и поиска путей рациональной комедикации [7]. В первую очередь, представляют интерес болезни, которые широко распространены в по-

пуляции, следовательно, часто встречаются и у онкологических больных.

Иммунологические механизмы являются неотъемлемой частью патогенеза большинства патологических процессов как онкологического, так и неонкологического генеза, в том числе, такого распространенного в популяции сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), как гипертоническая болезнь (ГБ) [1, 11]. ССЗ стоят на первом месте среди причин смерти в мире [1]. ГБ представляет собой приоритетную медико-социальную проблему, что обусловлено ее эпидемиологическим доминированием в структуре ССЗ и высокой частотой жизнеуносящих осложнений [1].

Исследование патогенетических и клинических аспектов коморбидности при сочетании РМЖ и ГБ представляет научный и практический интерес, поскольку значительная распространенность данных нозологий в популяции определяет высокую вероятность их наличия у одного пациента, что может отразиться на общей и безрецидивной выживаемости. Возникает вопрос: как ГБ может влиять на течение и эффективность лечения РМЖ и какие иммунологические особенности с этим ассоциированы.

В НИИ онкологии г. Томска был проведен посттерапевтический мониторинг больных РМЖ с длительностью наблюдения более 20 лет.

Цель исследования — выявить факторы, сопряженные с безрецидивной и безметастатической выживаемостью больных РМЖ с наличием или отсутствием гипертонической болезни.

Материалы и методы

В исследование было включено 62 женщины, больные РМЖ с отсутствием отдаленных метастазов (T₁₋₄N₀₋₃M₀). Медиана возраста пациенток составила 45 (37-55) лет. Все больные проходили обследование и лечение, включающее обязательное радикальное оперативное вмешательство, на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288), было получено разрешение

локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии СО РАМН (протокол № 17 от 14.06.2006).

До начала лечения мы нашли целесообразным оценить показатели, отражающие функциональное состояние иммунной системы больных РМЖ: соотношение продукции про- и противовоспалительных цитокинов, факторы участвующие в процессах апоптоза, количественные и функциональные характеристики клеток иммунной системы. По данным литературы, оцениваемые нами факторы принимают участие в процессах иммуноредактирования опухоли [3, 4, 6, 7, 10]. Выбор методов был обусловлен технологическими ограничениями и стандартами клинической практики периода сбора материала для исследования. Были оценены показатели гемограммы, субпопуляционный состав лимфоцитов (иммуноцитохимический метод с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD72, CD25, CD95, HLA-DR (NovoCastra, Великобритания), CD16 (DAKO, Дания), CD95L (BD Biosciences, США)); концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G; концентрация в сыворотке растворимого Fas-рецептора и Fas-лиганда методом ELISA (Bender MedSystems, Австрия). Спонтанную и стимулированную митогенами (ФГА или ЛПС) секрецию IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-4 в культуре мононуклеаров периферической крови (МНПК) определяли иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия), IL-2 и IL-10 – с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). Апоптоз мононуклеаров периферической крови (%) оценивался методом с использованием ядерного красителя Hoechst 33258. Функциональную активность нейтрофилов определяли по их способности генерировать активные формы кислорода в реакции восстановления нитросинего тетразолия (ДиаМ, Германия) (НСТ-тест).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета прикладных программ STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Для каждой выборки рассчитывали медиану (Me), верхний (25%) и нижний (75%) квартили (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Для оценки значимости различий показателей использовались непараметрические критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни. Для оценки частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и других качественных признаков использовали критерии χ^2 и Фишера. Различия призна-

вались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В рамках решения поставленных задач, все больные РМЖ были разделены на две группы: группа 1 – продолжительность жизни 20 и более лет после лечения, группа 2 – не прожившие 20 лет после противоопухолевой терапии (табл. 1).

Группы статистически не отличались по возрасту. При оценке частоты встречаемости ГБ и молекулярно-биологических подтипов РМЖ с учетом рецепторного статуса, в обеих группах статистически значимых отличий выявлено не было.

Больные с благоприятным течением заболевания (1-я группа) имели более высокие в сравнении со второй группой показатели уровня стимулированной секреции IL-10 МНПК и соотношения стимулированной и спонтанной секреции – индекса стимуляции (ИС) IFN γ , а также более низкие значения ИС IL-1 β , процента МНПК с признаками апоптоза и количества пораженных опухолью регионарных лимфатических узлов (табл. 1).

У больных РМЖ с благоприятным течением заболевания чаще регистрировалась первичная опухоль меньшего размера (T₁₋₂) ($p = 0,046$) и минимальное поражение регионарных лимфоузлов (N₀–N₁) ($p = 0,0006$), полная морфологическая регрессия опухоли при применении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) ($p = 0,017$), статистически значимо реже наблюдалась миома матки ($p = 0,027$) и парадоксально чаще выявлялись рецидивирующие и затяжные инфекционные заболевания в анамнезе ($p = 0,04$).

Далее когорта была разделена в зависимости от наличия в анамнезе ГБ на момент начала противоопухолевого лечения. Из больных с наличием ГБ в анамнезе, в свою очередь, были сформированы две подгруппы в зависимости от клинического течения РМЖ. Пациентки с благоприятным течением РМЖ отличались от больных не проживших 20 лет после противоопухолевой терапии более высокими показателями относительного количества CD95L⁺-лимфоцитов в периферической крови и более высокой концентрацией IgM, а также более низкими значениями доли МНПК с признаками апоптоза, ИС IL-1 β и количества пораженных регионарных лимфоузлов (табл. 1).

У больных с ГБ, проживших 20 лет и более, статистически значимо чаще, чем у умерших от РМЖ, регистрировалась меньшая степень ре-

ТАБЛИЦА 1. ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ РМЖ, ПРОЖИВШИХ БОЛЕЕ 20 ЛЕТ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, И ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ РМЖ, С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И БЕЗ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В АНАМНЕЗЕ

TABLE 1. LABORATORY AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF BREAST CANCER PATIENTS WHO SURVIVED MORE THAN 20 YEARS AFTER TREATMENT AND THOSE WHO DIED, WITH OR WITHOUT HYPERTENSION HISTORY

Группы больных РМЖ Groups	Безрецидив- ная выжива- емость более 20 лет Disease-free survival of more than 20 years		Умерли от РМЖ Died of breast cancer		p ₁₋₂	ГБ в анамнезе History of hypertension		p ₃₋₄	ГБ в анамнезе нет No history of hypertension		p ₅₋₆	
	1	2	Умерли от РМЖ Died of breast cancer	3		4	Безрецидив- ная выжива- емость более 20 лет Disease-free survival of more than 20 years		Безрецидив- ная выжива- емость более 20 лет Disease-free survival of more than 20 years	5		6
IL-10-стимулированная, пг/мл IL-10 stimulated, pg/mL	347 (190-624)	60 (14-155)		0,03		248 (14-766)	20,8 (9,5-115)	0,28	447 (190-624)	118 (11-236)	0,052	
ИС IL-1β SI IL-1β	1 (0,7-1,7)	6,5 (2,5-37,5)		0,003		1,3 (0,7-1,7)	6,5 (4,5-32,6)	0,03	0,8 (0,2-1,0)	9,4 (3,1-52,8)	0,01	
ИС IFNγ SI IFNγ	13,6 (8-16,5)	1,4 (0,9-3,2)		0,03		1,1 (1,1-1,1)	2,2 (1,0-49,4)	1,0	16,5 (13,6-83,3)	1,0 (0,8-1,9)	0,03	
ИС IL-4 SI IL-4	1,3 (1,2-1,6)	1 (0,5-1,3)		0,06		1,2 (1,2-1,3)	1,3 (1,0-3,4)	0,5	1,3 (1,2-1,3)	0,7 (0,5-1,1)	0,04	
Апоптоз МНПК, % Apoptosis, %	22 (19-30)	33 (24-40)		0,02		20 (13-21)	35 (28-44)	0,002	30 (18-39)	31 (21-41)	0,6	
Количество пораженных опухолями регионарных лимфоузлов Number of regional lymph nodes affected by the tumor	0 (0-2)	2 (0-4)		0,008		0 (0-0)	2 (1-5)	0,01	0 (0-2)	1 (0-4)	0,2	
Моноциты, % Monocytes, %	6 (6-8)	5 (4-6)		0,056		5,5 (5-6)	5,5 (5-6)	1,0	6 (6-8)	5 (4-5)	0,03	
CD95L ⁺ лимфоциты, % CD95L ⁺ lymphocytes, %	25 (11-41)	20 (11-34)		0,4		41 (13-55)	11 (5,5-21)	0,02	25 (9-35)	23,5 (13-37,0)	0,8	
IgM, г/л IgM, g/L	1,8 (1,4-3,8)	1,9 (1,4-2,5)		0,5		3,8 (2,5-7,2)	2 (1,6-2)	0,02	1,6 (1,2-2,2)	1,9 (1,3-2,7)	0,6	
IgG, г/л IgG, g/L	11,3 (6,1-18,7)	16,2 (12,4-20)		0,08		18,7 (3,7-27,3)	17,8 (14,2-20,3)	0,7	8,2 (6,1-11,3)	15,6 (12,1-19,6)	0,01	

гионарного распространения опухоли (N_0 и N_1) ($p = 0,029$), но наблюдалась тенденция к большей частоте встречаемости затяжной и рецидивирующей инфекционной патологии ($p = 0,09$), хронического пиелонефрита ($p = 0,086$) и холецистита с холецистэктомией ($p = 0,08$).

Больные из группы с благоприятным течением РМЖ без ГБ в анамнезе имели более высокие относительные показатели содержания в периферической крови моноцитов, стимулированной секреции IL-10, ИС $IFN\gamma$ и ИС IL-4, а также более низкие значения концентрации в сыворотке IgG и ИС IL-1 β , чем у больных не проживших 20 лет после лечения РМЖ (табл. 1).

У пациенток без ГБ в анамнезе, проживших 20 лет после противоопухолевой терапии, чаще регистрировалась меньшая степень поражения регионарных лимфоузлов (N_0 и N_1) ($p = 0,052$), чаще наблюдалась полная регрессия первичной опухоли на фоне НАХТ ($p = 0,006$) и реже в анамнезе выявлялся острый мастит до лечения ($p = 0,04$), чем у больных с неблагоприятным течением РМЖ.

Таким образом, наличие ГБ вносит свой вклад в прогноз общей и безрецидивной выживаемости. Маркеры благоприятного течения РМЖ при проведении анализа данных с учетом наличия или отсутствия в анамнезе ГБ лишь частично проявляют свое универсальное значение для всей когорты. Выявлены общие маркеры, не зависящие от наличия ГБ, а также ассоциирующиеся с ее наличием или отсутствием в анамнезе больных до начала лечения РМЖ.

Выводы

1. Статистической связи между наличием у больных РМЖ гипертонической болезни и выживаемостью не было выявлено.

2. Маркеры благоприятного течения заболевания, связанные с биологическими особенностями опухоли, в нашем исследовании подтвердили свою значимость лишь частично (размер первичной опухоли и поражение регионарных лимфоузлов, но не рецепторный статус опухоли), что может быть связано с адекватным выбором терапии с учетом молекулярно-биологических подтипов РМЖ.

3. Выявлены особенности иммунного статуса, ассоциированные с общей и безрецидивной выживаемостью более 20 лет для всей когорты больных РМЖ: меньший уровень апоптоза МНПК, более высокие значения стимулированной секреции противовоспалительного цитокина IL-10 и соотношения стимулированной и спонтанной секреции $IFN\gamma$, а также низкий индекс стимуляции одного из основных провоспалительных цитокинов — IL-1 β до начала лечения РМЖ.

4. Выявлены маркеры благоприятного течения РМЖ, сопряженные с наличием и отсутствием ГБ у больных РМЖ в анамнезе до лечения.

5. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний статистически значимо отличается в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением РМЖ.

Список литературы / References

1. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // Иммунология, 2016. Т. 37, № 1. С. 29-35. [Gavrilyuk E.V., Konyoply A.I., Karaulov A.V. The role of immune disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. *Immunologiya = Immunologiya*, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.)]
2. Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Бусько Е.А. Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клинико-популяционное исследование) // Вопросы онкологии, 2024. Т. 70, № 3. С. 450-459. [Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Busko E.A. Age-related features of prevalence, early diagnosis, and survival in breast cancer patients (clinical-population study). *Voprosy onkologii = Voprosy Onkologii*, 2024, Vol. 70, no. 3, pp. 450-459. (In Russ.)]
3. Arciero C.A., Guo Y., Jiang R., Behera M., O'Regan R., Peng L., Li X. ER⁺/HER2⁺ Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns and Better Survival Than ER⁺/HER2⁺ Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer*, 2019, Vol. 19, no. 4, pp. 236-245.
4. Carabas B.A., Țăpoi D.A., Costache M. Ki67 and Lymphovascular Invasion as Histopathological Predictors of Residual Cancer Burden After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Retrospective Study. *Diagnostics (Basel)*, 2026, Vol. 16, no. 8, 1213. doi: 10.3390/diagnostics16081213.
5. Caswell-Jin J.L., Sun L.P., Munoz D., Lu Y., Li Y., Huang H., Hampton J.M., Song J., Jayasekera J., Schechter C., Alagoz O., Stout N.K., Trentham-Dietz A., Lee S.J., Huang X., Mandelblatt J.S., Berry D.A., Kurian A.W., Plevritis S.K. Analysis of Breast Cancer Mortality in the US-1975 to 2019. *JAMA*, 2024, Vol. 331, no. 3, pp. 233-241.

6. Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes (Basel)*, 2024, Vol. 15, no. 7, 903. doi: 10.3390/genes15070903.
7. Dumas E., Grandal Rejo B., Gougis P., Houzard S., Abécassis J., Jochum F., Marande B., Ballesta A., Del Nery E., Dubois T., Alsafadi S., Asselain B., Latouche A., Espie M., Laas E., Coussy F., Bouchez C., Pierga J.Y., le Bihan-Benjamin C., Bousquet P.J., Hotton J., Azencott C.A., Reyat F., Hamy A.S. Concomitant medication, comorbidity and survival in patients with breast cancer. *Nat. Commun.*, 2024, Vol. 15, no. 1, 2966. doi: 10.1038/s41467-024-47002-3.
8. Edwards M.J., Campbell I.D., Lawrenson R.A., Kuper-Hommel M.J. Influence of comorbidity on chemotherapy use for early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2017, Vol. 165, no. 1, pp. 17-39.
9. Eslami B., Alipour S., Seyyedsalehi M.S., Nahvijou A., Omranipour R., Rajabpour M.V., Zendehdel K. Feasibility of measuring comorbidity indices based on clinical breast cancer records. *East. Mediterr. Health J.*, 2023, Vol. 26, no. 11, pp. 870-876.
10. Koroukian S.M., Kim U., Rose J. Moving Closer to Personalized Cancer Prevention Strategies by Assessing Comorbidity and Multimorbidity. *JAMA Netw. Open*, 2025, Vol. 8, no. 4, e253476. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.3476.
11. Perrotta S., Carnevale L., Perrotta M., Pallante F., Mikołajczyk T.P., Fardella V., Migliaccio A., Fardella S., Nejat S., Kapelak B., Zonfrilli A., Pacella J., Mastroiacovo F., Carnevale R., Bain C., Puhl S.L., d'Agostino G., Epelman S., Guzik T.J., Lembo G., Carnevale D. A heart-brain-spleen axis controls cardiac remodeling to hypertensive stress. *Immunity*, 2025, Vol. 58, no. 3, pp. 648-665.e7.
12. Tan F., Zhou J.G., Li S., Long B., Bellur S., Zhou Y., Newman M. A Unified Framework for Survival Prediction: Combining Machine Learning Feature Selection with Traditional Survival Analysis in Heart Failure and METABRIC Breast Cancer. *Diagnostics (Basel)*, 2026, Vol. 16, no. 5, 790. doi: 10.3390/diagnostics16050790.
13. Valle-Solís A.E., Miranda-Aguirre A.P., Mora-Pérez J., Pineda-Juárez J.A., Gallardo-Valencia L.E., Santana L., Cervantes-Sanchez G., Cárdenas-Cárdenas E. [Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo]. *Gac. Med. Mex.*, 2019, Vol. 155, no. 1, pp. S50-S55. (In Spanish)
14. Wang J., Yang B., Bian L., Zhang H., Peng C., Zou Y., Tang H. Long-term Outcomes for Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy in ER+/HER2- Locally Advanced Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2025, Vol. 32, no. 7, pp. 4890-4898.
15. Wilkinson L., Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br. J. Radiol.*, 2022, Vol. 95, no. 1130, 20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033.

Авторы:

Кухарев Я.В. — к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Стахеева М.Н. — д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института онкологии — филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Белявская В.А. — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Authors:

Kukharev Ya.V., PhD (Medicine), Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Stakheeva M.N., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical and Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Belyavskaya V.A., PhD, MD (Biology), Professor, Leading Researcher, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

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
Чойнзоннов Е.Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист-онколог по Сибирскому федеральному округу, научный руководитель, врио директора Научно-исследовательского института онкологии — филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия
Чердынцева Н.В. — д.б.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного направления, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

Klimov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Allergist-Immunologist of the Tomsk Region, Head, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Choynzonov E.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief External Oncology Specialist for the Siberian Federal District, Scientific Director, Acting Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head, Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Cherdyntseva N.V., PhD, MD (Biology), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Direction, Head of the Department of Molecular Oncology and Immunology Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Natural Compounds, Pharmaceutical and Medical Chemistry, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 09.05.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 03.08.2026

Received 09.05.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 03.08.2026

ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ: СВЯЗЬ С БЕСПЛОДИЕМ

Мусаходжаева Д.А.¹, Магзумова Н.М.², Исмоилова Д.У.³,
Азизова З.Ш.¹, Рустамова Н.Б.¹

¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ Ургенчский государственный медицинский институт, г. Ургенч, Республика Узбекистан

Резюме. Аденомиоз — эстроген-зависимое гинекологическое заболевание, характеризующееся эктопическим расположением ткани эндометрия в миометрии, что приводит к хроническому воспалению, ремоделированию матки, тазовой боли, аномальным маточным кровотечениям и нарушению фертильности. Несмотря на то, что аденомиоз признан одной из значимых причин женского бесплодия, иммунологические механизмы, лежащие в основе репродуктивной дисфункции, остаются недостаточно изученными. Цитокины и хемокины играют ключевую роль в регуляции воспаления, имплантации и рецептивности эндометрия. Цель исследования — провести сравнительную оценку сывороточных уровней моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), интерферон- γ -индуцируемого белка-10 (IP-10), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-2 (IL-2) у женщин с аденомиозом в зависимости от репродуктивного статуса и оценить их потенциальную значимость в качестве биомаркеров бесплодия. В исследование попали 88 женщин репродуктивного возраста ($32,6 \pm 2,7$ года): 58 пациенток с аденомиозом (28 с сохраненной фертильностью и 30 с первичным бесплодием) и 30 практически здоровых женщин контрольной группы. Концентрации MCP-1, IP-10, IL-6 и IL-2 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. По сравнению с контрольной группой у пациенток с аденомиозом выявлено достоверное повышение сывороточных уровней MCP-1 и IL-6, а также снижение концентраций IP-10 и IL-2 ($p < 0,05$). Наиболее выраженные изменения наблюдались у женщин с аденомиозом, осложненным первичным бесплодием. У пациенток с сохраненной фертильностью значения исследуемых цитокинов занимали промежуточное положение между показателями группы бесплодия и контроля, что свидетельствует о прогрессирующей иммунной дисрегуляции по мере снижения репродуктивного потенциала. Аденомиоз сопровождается характерным дисбалансом цитокинов, проявляющимся повышением уровней MCP-1 и IL-6 и снижением концентраций IP-10 и IL-2. Выявленные

Адрес для переписки:

Мусаходжаева Дилором Абдуллаевна
Институт иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Яхье Гулямова, 74.
Тел.: +998931801510.
E-mail: dilym@mail.ru

Address for correspondence:

Dilorom A. Musakhodzhaeva
Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
74 Yahye Guliamov St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +998931801510.
E-mail: dilym@mail.ru

Образец цитирования:

Д.А. Мусаходжаева, Н.М. Магзумова, Д.У. Исмоилова, З.Ш. Азизова, Н.Б. Рустамова «Дисбаланс цитокинов при аденомиозе: связь с бесплодием» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1103–1110. doi: 10.46235/1028-7221-17563-CII

© Мусаходжаева Д.А. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

D.A. Musakhodzhaeva, N.M. Magzumova, D.U. Ismoilova, Z.Sh. Azizova, N.B. Rustamova "Cytokine imbalance in adenomyosis: Relations with infertility", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1103–1110. doi: 10.46235/1028-7221-17563-CII

© Musakhodzhaeva D.A. et al., 2026

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17563-CII

изменения могут рассматриваться как перспективные неинвазивные биомаркеры прогнозирования бесплодия и подтверждают важную роль иммунной дисрегуляции в патогенезе репродуктивных нарушений при аденомиозе.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, цитокины, хемокины, MCP-1, IP-10, IL-6, IL-2, иммунновоспалительный механизм, репродуктивное здоровье

CYTOKINE IMBALANCE IN ADENOMYOSIS: RELATIONS WITH INFERTILITY

Musakhodzhaeva D.A.^a, Magzumova N.M.^b, Ismoilova D.U.^c,
Azizova Z.Sh.^a, Rustamova N.B.^a

^a Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

^b Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^c Urgench State Medical University, Urgench, Republic of Uzbekistan

Abstract. Adenomyosis is an estrogen-dependent gynecological disorder characterized by ectopic endometrial tissue within the myometrium, leading to chronic inflammation, uterine remodeling, pelvic pain, abnormal uterine bleeding, and impaired fertility. Although adenomyosis is recognized as a significant cause of female infertility, the immunological mechanisms underlying reproductive dysfunction is not well studied. Cytokines and chemokines play key roles in inflammation, implantation, and endometrial receptivity. Our objective was to compare serum levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), interferon gamma-induced protein-10 (IP-10), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-2 (IL-2) in women with adenomyosis with respect to their reproductive status, and to evaluate potential of these humoral factors as biomarkers of infertility. This cross-sectional study included 88 women of reproductive age (32.6 ± 2.7 years old): 58 patients with adenomyosis (28 with preserved fertility and 30 with primary infertility, and 30 healthy controls. Serum concentrations of MCP-1, IP-10, IL-6, and IL-2 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical significance was defined at $p < 0.05$. Compared with healthy controls, women with adenomyosis showed significantly increased serum MCP-1 and IL-6 levels and significantly decreased IP-10 and IL-2 concentrations ($p < 0.05$). These changes were most pronounced in patients with adenomyosis-associated infertility. Women with preserved fertility demonstrated intermediate cytokine levels between infertile patients and controls, thus suggesting a progressive immune dysregulation with declining reproductive capacity. Adenomyosis is associated with a distinct cytokine imbalance characterized by elevated MCP-1 and IL-6 and reduced IP-10 and IL-2. These alterations may serve as non-invasive biomarkers for predicting infertility and provide further evidence for the role of immune dysregulation in pathogenesis of adenomyosis-associated reproductive impairment.

Keywords: adenomyosis, infertility, cytokines, chemokines, MCP-1, IP-10, IL-6, IL-2, immune inflammation, reproductive health

Введение

Аденомиоз, определяемый как наличие эндометриальных желез и стромы в миометрии, представляет собой одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. По данным современных эпидемиологических исследований, распространенность аденомиоза варьирует от 5 до 70%, а по некоторым оценкам может достигать 70–90% [1, 2]. В последние десятилетия наблюдается тенденция к омоложению данной патологии,

усугубляемая тесной связью с репродуктивными нарушениями. Клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что у женщин с аденомиозом достоверно снижаются частота наступления беременности и частота живорождений, при этом риск потери беременности существенно возрастает [2, 4]. Даже методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не способны полностью решить эту проблему. Аденомиоз признается одним из основных факторов, приводящих к повторным неудачам имплантации (RIF) [3]. Данная форма эндометриоза встречается

ся у 27% пациенток с бесплодием, использующих программы ВРТ, что значительно превышает ее распространенности в общей популяции [6].

Патогенез аденомиоза, как и генитального эндометриоза в целом, а также лежащие в их основе механизмы эндометриоз-ассоциированного бесплодия остаются недостаточно изученными [7, 8]. Классические теории развития заболевания не дают исчерпывающего объяснения репродуктивной дисфункции у пациенток с аденомиозом [5]. В настоящее время большинство ведущих экспертов сходятся во мнении, что аденомиоз следует рассматривать не как локальный процесс, а как системное мультифакториальное заболевание со сложным взаимодействием генетических, эпигенетических, гормональных, что особенно важно, иммунологических факторов [2, 3, 6].

Наиболее выраженные изменения при аденомиозе затрагивают систему цитокинов и хемокинов — ключевых медиаторов межклеточной коммуникации, координирующих врожденный и адаптивный иммунитет, ангиогенез, апоптоз и тканевое ремоделирование [1]. Нарушение иммунологического баланса инициирует каскад воспалительных реакций (включая продукцию цитокинов, хемокинов, факторов роста, простагландинов, матриксных металлопротеиназ), что приводит к развитию хронического асептического воспаления. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами сопровождается формированием иммунной толерантности, подавлением апоптоза, активацией ангиогенеза и фиброзных изменений в миометрии. В совокупности эти процессы поддерживают хроническое воспалительное микроокружение, способствуют патологической инвазии эндометрия, снижают рецептивность эндометрия и нарушают имплантацию — что, вероятно, и объясняет механизмы снижения фертильности у пациенток с аденомиозом [9, 10].

Иммунологические нарушения при аденомиозе не ограничиваются маткой — они носят системный характер. Актуальность настоящего исследования определяется недостаточной изученностью иммунологических механизмов аденомиоза именно на системном уровне и их роли в развитии ассоциированного с ним бесплодия; отсутствием систематизированных данных о сравнительном профиле ключевых цитокинов и хемокинов у женщин с аденомиозом с сохраненной и нарушенной фертильностью; необходимостью поиска потенциальных иммунологических биомаркеров для прогнозирования репродуктивных исходов, что будет способствовать в дальнейшем разработке персонализированного подхода в терапии [6, 9].

В связи с вышеизложенным **целью** данного исследования явилось сравнительное изучение сывороточных уровней цитокинов (MCP-1, IP-10, IL-6, IL-2) у женщин с аденомиозом в зависимости от их репродуктивного статуса. Выбор обусловлен их ключевой ролью в хемотаксисе (MCP-1, IP-10) и регуляции Th1/Th2-баланса (IL-6, IL-2).

Материалы и методы

Было обследовано 88 женщин в возрасте от 27 до 38 лет, что в среднем составило $32,6 \pm 2,7$ года. В основную группу вошли 58 пациенток, проходившие обследование и лечение в отделении гинекологии в центре «Мать и дитя» г. Ургенч с клинически и инструментально подтвержденным диагнозом аденомиоза I-II стадии. Диагноз верифицирован на основании клинической картины аномальных маточных кровотечений по типу обильных менструальных кровотечений и межменструальных кровотечений, болевого синдрома в виде дисменореи, по визуально-аналоговой шкале боли от минимальных (1-3 балла) и умеренных проявлений (4-6 баллов) до тяжелой степени (7-8 баллов) и ультразвуковых критериев (девиация матки, асимметрия стенок, утолщение переходной зоны, неоднородность базального слоя эндометрия). Пациентки основной группы разделены на две подгруппы: фертильные ($n = 28$), имевшие в анамнезе хотя бы одну самостоятельную беременность, завершившуюся родами, и женщины с первичным бесплодием ($n = 30$), у которых беременность не наступала в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции. Контрольная группа — 30 клинически здоровых женщин того же возраста, без гинекологической патологии, с наличием хотя бы одной самостоятельной беременности и родов в анамнезе.

Критерии включения: установленный диагноз аденомиоза I-II ст., подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: аденомиоз III-IV ст., использование гормональной терапии в последние 6 месяцев, генитальные и экстрагенитальные заболевания в острый период и стадии декомпенсации, наличие злокачественных новообразований органов репродуктивной системы.

Все участницы подписали информированное согласие на участие в исследовании. Иммунологические исследования выполнялись в лаборатории «Иммунология репродукции» Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение концентраций MCP-1, IP-10, IL-6 и IL-2 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих набо-

ров АО «Вектор-Бест» (Россия) и «БиоХимМак» (Россия), в соответствии с инструкциями производителя. Все пробы анализировались в двух параллелях, результаты выражались в пг/мл. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета BioStat LE 7.6.5, обеспечивающего многофакторный анализ и статистическую проверку гипотез. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна–Уитни; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе клинико-анамнестических данных было выявлено, что основными жалобами исследуемых пациенток с подтвержденным аденомиозом I–II степени вне зависимости от фертильности являлись: обильные менструальные кровотечения (21,4% без нарушения фертильности и 26,6% с бесплодием), межменструальные кровотечения (21,4% и 23,3% соответственно), дисменорея (42,8% и 46,6%), диспареуния (39,3% и 46,6%). Анализ характеристик менструального цикла показал, что для женщин в контрольной группе средний возраст наступления менархе был более ранним ($12,4 \pm 0,1$ года и $13,6 \pm 0,2$ года соответственно), а более длительные менструации отмечались у женщин с бесплодием. Оценивая возраст начала половой жизни и репродуктивную функцию обследованных женщин, отметили тенденцию к увеличению в 2 раза частоты выявления аденомиоза у женщин с ранним началом половой жизни (до 18 лет), а также имеющих большое количество искусственных абортов (3 и более в анамнезе). Наибольшей популярностью среди обследуемого контингента пользовалась внутриматочная и барьерная контрацепция. ВМК как средство от нежелательной беременности в 4–5 раз чаще применялась у фертильных пациенток — 8 (28,6%) по сравнению с женщинами из контрольной группы — 2 (6,6%). Самыми часто встречаемыми экстрагенитальными заболеваниями в исследуемых группах были заболевания желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь и нарушение жирового обмена. Гипертоническая болезнь выявлялась у каждой четвертой фертильной пациентки с аденомиозом (I группа) и у каждой пятой женщины с бесплодием и аденомиозом (II группа). В момент обследования среди женщин с аденомиозом в 2–3 раза чаще выявлена избыточная масса тела по сравнению с контрольной группой. На заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит и панкреатит в анамнезе, указывала каждая 5-я пациентка из I и каждая 4-я из II группы. При анализе перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний выявлена высокая частота встречаемости гиперпластических

процессов эндометрия, особенно у пациенток II группы — у 24 (80%). Обращает на себя внимание тот факт, что во II группе исследования с одинаковой частотой обнаруживались полипы эндометрия — 11 (36,7%) и простая гиперплазия эндометрия — 11 (36,7%), в то время как в I группе гиперплазия встречалась в 1,5 раза чаще, чем полипы эндометрия. Высокая частота встречаемости гиперплазии и полипов эндометрия у пациенток с аденомиозом может свидетельствовать о патогенетических механизмах. Хронический эндометрит в 2 раза чаще выявлялся у пациенток I и II групп по сравнению с контрольной группой. Кисты яичников во II группе исследования встречались у каждой 4-й женщины, несколько реже — в I группе (у каждой 6-й пациентки) и довольно редко в группе контроля.

Нами дана оценка ряду цитокинов и хемокинов, как ключевых медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, ангиогенеза, апоптоза и тканевого ремоделирования у женщин с аденомиозом.

Результаты исследования представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных, уровень моноцитарного хемотаксического белка -MCP-1- у женщин с сохраненной фертильностью был достоверно выше значений контрольной группы ($p < 0,05$), а в группе женщин с аденомиоз-ассоциированным бесплодием уровень данного хемокина превышал в 1,5 раза ($p < 0,01$). При сравнении данных между двумя группами пациенток было выявлено достоверное повышение уровня MCP-1 у женщин с бесплодием по сравнению с данными фертильных пациенток ($p < 0,05$). MCP-1 — это хемокин из семейства CC-хемокинов, играющий ключевую роль в регуляции миграции и инфильтрации моноцитов/макрофагов в очаг воспаления. Он синтезируется различными типами клеток — эндотелиоцитами, фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками — в ответ на провоспалительные сигналы, такие как IL-1 β , TNF α и LPS [6]. Повышенный уровень MCP-1 свидетельствует о нарастающем хроническом воспалении и усилении клеточной инфильтрации в миометрии, особенно выраженном у женщин с нарушенной репродуктивной функцией.

Концентрация IL-6 была повышена у всех пациенток с аденомиозом по сравнению с контролем, достигая максимальных значений в группе бесплодия ($p < 0,001$). IL-6 — ключевой медиатор хронического воспаления, способствующий нарушению иммунного гомеостаза, активации ангиогенеза и тканевому ремоделированию. При аденомиозе IL-6 синтезируется клетками стромы и эпителия эндометрия, а также активированным

ТАБЛИЦА 1. СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 1. SERUM CYTOKINE LEVELS IN THE EXAMINED WOMEN

Показатели, пг/мл Parameters, pg/mL	Контрольная группа Control group (n = 30)	Основная группа (женщины с аденомиозом I-II ст.) Main group (women with adenomyosis stage I-II) (n = 58)	
		Фертильные Fertile (n = 28)	С бесплодием Infertile (n = 30)
МСР-1	168,31±9,12	216,53 ±11,34 p < 0,05	257,87±12,91 p < 0,001; p ¹ < 0,05
IL-6	9,64±0,97	15,23±0,92 p < 0,001	18,33±0,99 p < 0,01; p ¹ < 0,05
IP-10	109,41±8,61	96,21±7,25	89,52±5,32 p < 0,01
IL-2	8,36±0,68	5,28±0,65 p < 0,05	4,21±0,53 p < 0,05

Примечание. p – сравнение с данными контрольной группы, p¹ – сравнение данных фертильных женщин и женщин с бесплодием.

Note. p, compared with the control group; p¹, comparison between fertile and infertile women with adenomyosis.

ми иммунными клетками, инфильтрирующими миометрий. Его продукция усиливается под действием провоспалительных стимулов, таких как IL-1β и TNFα, что поддерживает хроническое воспаление в очаге патологии [4]. IL-6 стимулирует продукцию белков острой фазы, усиливает дифференцировку В-лимфоцитов и способствует сдвигу Т-клеточного иммунного ответа в сторону Th1, снижая регуляторную активность Treg-клеток. Это способствует нарушению иммунного гомеостаза, активации ангиогенеза и тканевому ремоделированию, характерному для аденомиоза. Повышенные уровни IL-6 у женщин с аденомиозом особенно часто регистрируются у пациенток с нарушенной фертильностью, что позволяет рассматривать его как возможный иммунный маркер неблагоприятного репродуктивного прогноза [8].

IP-10 – это провоспалительный хемокин, экспрессируемый в ответ на действие интерферона-γ (IFNγ). Он синтезируется различными клетками – макрофагами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами и некоторыми эпителиальными клетками – в условиях воспаления и вирусной инфекции [7]. Выявлено, что у фертильных пациенток с аденомиозом наблюдалась тенденция к снижению концентрации IP-10, в то время как у женщин с бесплодием уровень данного цитокина был достоверно ниже значений контрольной группы (89,52±5,32 пг/мл против 109,41±8,61 пг/мл (p < 0,05) (табл. 1). Полученные данные указывают на снижение Th1-ответа и ослабление иммунного контроля над патологической васкуляризацией, что может способствовать прогрессии заболевания.

Интерлейкин-2 (IL-2) – ключевой цитокин клеточного звена иммунного ответа, вырабатываемый активированными CD4⁺Т-лимфоцитами (преимущественно Th1) в ответ на антигенную стимуляцию. Он регулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, активирует НК-клетки, а также поддерживает баланс между эффекторными и регуляторными Т-клетками (Treg), обеспечивая иммунную толерантность и надзор [8]. В условиях аденомиоза снижение уровня IL-2 свидетельствует об угнетении Т-клеточного иммунного ответа, ослаблении противовоспалительного контроля и снижении иммунного надзора за патологической пролиферацией эндометриальной ткани. Это, в свою очередь, способствует хронизации воспаления, снижению фертильности [9]. Таким образом, снижение IL-2 при аденомиозе рассматривается как один из механизмов иммунной дисрегуляции, участвующий в патогенезе заболевания и репродуктивной дисфункции. Анализ полученных данных установил, что достоверное снижение его уровня у пациенток с аденомиозом (5,28±0,65 пг/мл при фертильности и 4,21±0,53 пг/мл при бесплодии) по сравнению с данными контрольной группы (8,36±0,685 пг/мл; p < 0,05) указывает на угнетение клеточного звена иммунитета (табл. 1). Дефицит IL-2, вероятно, способствует снижению цитотоксического надзора и созданию условий для персистенции патологических клеток эндометрия в миометрии.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного иммуновоспалительного дисбаланса у женщин с аденомиозом, особенно в группе пациенток с нарушенной фертильностью.

Повышенные уровни МСР-1 и IL-6 отражают активацию врожденного звена иммунной защиты, сопровождающуюся усиленной инфильтрацией иммунных клеток и развитием фиброзных изменений. Снижение концентрации IP-10 указывает на угнетение Th1-опосредованного клеточного иммунного ответа и преобладание ангиогенных процессов, что способствует нарушению рецептивности эндометрия. Существенное уменьшение уровня IL-2 у пациенток с бесплодием отражает ослабление активности Т-клеточного звена иммунитета и недостаточный иммунный контроль над патологической тканью. Таким образом, выявленные изменения цитокинового и хемокинового профиля при аденомиозе подчеркивают участие иммунных механизмов в патогенезе заболевания и их связь с нарушением репродуктивной функции.

У фертильных пациенток с аденомиозом отмечена тенденция к снижению IP-10 ($p > 0,05$), тогда как в группе с аденомиоз-ассоциированным бесплодием отмечалось статистически значимое его снижение по сравнению с контролем ($p = 0,01$), что может указывать на угнетение Th1-опосредованного ответа и ослабление иммунного надзора за васкуляризацией. Дефицит IL-2, выявленный в обеих группах, особенно при бесплодии, указывает на угнетение клоновой экспансии Т-клеток и снижение цитотоксического надзора. Это создает условия для персистенции эндометриoidных клеток в миометрии. Таким образом, иммуновоспалительный дисбаланс, вероятно,

нарушает рецептивность эндометрия, способствует дисфункции яичников и эмбриотоксичности микроокружения, что объясняет снижение фертильности даже при I-II стадии аденомиоза.

Выводы

У женщин с аденомиозом выявлен достоверный иммуновоспалительный дисбаланс, характеризующийся повышением сывороточных уровней МСР-1 и IL-6, а также снижением IP-10 и IL-2 по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием: максимальное повышение МСР-1 и IL-6 ($p < 0,001$), статистически значимое снижение IP-10 ($p = 0,01$) и IL-2 ($p < 0,05$), тогда как у фертильных пациенток с аденомиозом изменения были менее выраженными. Полученные данные свидетельствуют о системном характере иммунных нарушений при аденомиозе и позволяют рассматривать изученные молекулы (МСР-1, IL-6, IP-10, IL-2) в качестве потенциальных биомаркеров активности хронического воспаления и неблагоприятного репродуктивного прогноза, что обосновывает необходимость дальнейших исследований для определения их диагностической и прогностической ценности.

Список литературы / References

1. Барто Р.А., Чечнева М.А., Попов А.А., Камалова А.Н. Ультразвуковая диагностика в стадировании наружного генитального эндометриоза // Российский электронный журнал лучевой диагностики, 2019. Т. 9, № 1. С. 131-141. [Barto R.A., Chechneva M.A., Popov A.A., Kamalova A.N. Diagnostic ultrasound in the staging of external genital endometriosis. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 131-141. (In Russ.)]
2. Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом // Медицинский совет, 2021. № 13. С. 68-76. [Gorpenko A.A., Chuprynin V.D., Smolnova T.Yu., Buralkina N.A. Clinical and anamnestic features and quality of life in patients with nodular and diffuse adenomyosis. *Meditinskiy sovet = Meditsinskiy Sovet*, 2021, no. 13, pp. 68-76. (In Russ.)]
3. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Современные возможности диагностики аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней, 2020. Т. 69, № 1. С. 73-80. [Shalina M.A., Yarmolinskaya M.I., Abashova E.I. Modern possibilities of adenomyosis diagnostics. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2020, Vol. 69, no. 1, pp. 73-80. (In Russ.)]
4. Cao Y., Yang D., Cai S., Yang L., Yu S., Geng Q., Mo M., Li W., Wei Y., Li Y., Yin T., Diao L. Adenomyosis-associated infertility: an update of the immunological perspective. *Reprod. Biomed. Online*, 2025, Vol. 50, no. 5, 104703. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104703.
5. Kinkel K., Ascher S.M., Reinhold C. Benign disease of the uterus. In: Hodler J., Kubik-Huch R.A., von Schulthess G.K. (eds.). *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018–2021: Diagnostic Imaging – IDKD Book*. Cham: Springer; 2018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543803/>.
6. Qi Q., Li Y., Chen Z., Luo Z., Zhou T., Zhou J., Zhang Y., Chen S., Wang L. Update on the pathogenesis of endometriosis-related infertility. *Front. Endocrinol.*, 2025, Vol. 16, 1558271. doi: 10.3389/fendo.2025.1558271.

7. Selntigia A., Molinaro P., Tartaglia S., Pellicer A., Galliano D., Cozzolino M.. Adenomyosis: An Update Concerning Diagnosis, Treatment, and Fertility. *J. Clin. Med.* 2024, Vol. 13, 5224. doi: 10.3390/jcm13175224.
8. Yang B., Li F., Cao G., Nuo M., Shi Y., Wang Z., Jia J., Shi W., Liu Z. Mechanistic insights into inflammatory cytokines in adenomyosis-induced infertility (Review). *Int. J. Mol. Med.*, 2026, 107. doi: 10.3892/ijmm.2026.5778.
9. Younes G., Tulandi T.. Pathophysiology and clinical features of adenomyosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2017, Vol. 40, pp. 9-17.
10. Zhang Y., Deng Q., Liu Y. Comprehensive transcriptional atlas of human adenomyosis deciphered by single-cell and spatial transcriptomics. *Protein Cell*, 2023, Vol. 42, no. 6, pp. 1121-1132.
11. Xu Y., Cheng T., Wang J., Qiu Z., Guan X., Yu Y., Shen J., Xu F., Jiang X., Bai D., Wang M., Mei S., Wang H., Xu X., Wu L., Gao S., Che X. Decoding adenomyosis pathogenesis using an assembloid model. *Sci. China Life Sci.*, 2026, Vol. 69, no. 1, pp. 136-150.

Авторы:

Мусаходжаева Д.А. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Магзумова Н.М. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Ташкентского государственного медицинского университета, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Исмоилова Д.У. — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии Ургенчского государственного медицинского института, г. Ургенч, Республика Узбекистан

Authors:

Musakhodzhaeva D.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Reproductive Immunology, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Magzumova N.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Ismoilova D.U., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Urgench State Medical University, Urgench, Republic of Uzbekistan

Азизова З.Ш. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Рустамова Н.Б. — базовый докторант Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Azizova Z.Sh., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Reproductive Immunology, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Rustamova N.B., Postgraduate Student, Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Поступила 28.05.2026
Отправлена на доработку 29.05.2026
Принята к печати 22.07.2026

Received 28.05.2026
Revision received 29.05.2026
Accepted 22.07.2026

СВЯЗЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛИХОРАДКОЙ И ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ

**Найдёнкина С.Н., Ермакова М.К., Веретенникова В.К.,
Чуракова А.В.**

*ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия*

Резюме. Аллергия уже стала самым распространенным хроническим заболеванием XXI века. Воспаление является первым и главным механизмом защиты организма от чужеродных агентов. Отсутствие температурной реакции в ответ на респираторные инфекции может говорить о качественных изменениях иммунного реагирования. Мы предположили, что преобладание аллергических больных в экономически развитых странах в том числе связано с доступностью использования различных лекарственных средств в борьбе с лихорадкой. С целью выявления связей формирования аллергических заболеваний (АЗ) с частотой респираторных инфекций и характером лихорадочной реакции на них было проведено двухэтапное исследование. На первом этапе из 505 обследованных случайным образом детей в возрасте 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 лет, отсутствие АЗ выявлено лишь у 59,0%, что сравнимо с данными исследования на более чем 9000 детей, проведенного Belgrave D.C. и соавт. и опубликованного в 2014 году. В группе с аллергией достоверно выше оказалось число детей с частыми респираторными инфекциями, своеобразные пики частоты аллергии и частых инфекций выявлены в 3 года и в 5 лет. Обнаружено, что часть детей (46,4% среди АЗ против 27,4% в группе без АЗ) никогда не давала высокую лихорадку (более 38,5 °C), 26,1% респондентов перестали температурить за год до формирования АЗ. Поскольку рекуррентные респираторные инфекции у детей чаще сопряжены с формированием бронхиальной астмы (далее БА), мы изучили характер острых заболеваний у 60 детей с БА в динамике. Обнаружены значимые различия в степени, длительности лихорадки, течению заболевания в зависимости от стажа БА. Степень выраженности лихорадки более высокая у детей до развития БА, а с момента формирования хронического воспаления и постановки диагноза уменьшается, с увеличением стажа становится еще более низкой. С меньшей степенью температурной реакции связано увеличение продолжительности простудного заболевания, длительности лихорадки. Эта температура не достигает фебрильных цифр и не является достаточной для борьбы с инфекциями, являясь скорее своего рода «термостатом» для микроорганизмов. Полученные данные нами расцениваются как изменение иммунной реактивности у детей с АЗ, что является одной из причин незавершенности остро-

Адрес для переписки:

*Найдёнкина Светлана Николаевна
ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский
университет»
426034, Россия, г. Ижевск, Удмуртская Республика,
ул. Коммунаров, 281.
Тел.: 8 (950) 173-11-79.
E-mail: najdenkina@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Svetlana N. Naydenkina
Izhevsk State Medical University
281 Kommunarov St
Izhevsk, Udmurt Republic
426034 Russian Federation
Phone: +7 (950) 173-11-79.
E-mail: najdenkina@yandex.ru*

Образец цитирования:

*С.Н. Найдёнкина, М.К. Ермакова, В.К. Веретенникова,
А.В. Чуракова «Связь аллергических заболеваний с
лихорадкой и частыми респираторными инфекциями у
детей» // Российский иммунологический журнал, 2026.
Т. 29, № 4. С. 1111-1118.
doi: 10.46235/1028-7221-17538-AOA*

*© Найдёнкина С.Н. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*S.N. Naydenkina, M.K. Ermakova, V.K. Veretennikova,
A.V. Churakova "Association of allergic diseases with fever and
frequent respiratory infections in children", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1111-1118.
doi: 10.46235/1028-7221-17538-AOA*

*© Naydenkina S.N. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License*

DOI: 10.46235/1028-7221-17538-AOA

го воспаления в ответ на инфекции, способствуя возникновению латентной сенсibilизации и переходу на качественно другой уровень реагирования с формированием персистирующего хронического воспалительного процесса. Это дает нам основания советовать избегать температурофобии в лечении острых воспалительных состояний.

Ключевые слова: аллергические заболевания, бронхиальная астма, респираторные инфекции, часто болеющие дети, лихорадка, дети, хроническое воспаление

ASSOCIATION OF ALLERGIC DISEASES WITH FEVER AND FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

Naydenkina S.N., Ermakova M.K., Veretennikova V.K.,
Churakova A.V.

Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Abstract. Currently, allergies have already become the most common chronic disorders. Inflammation is the first and main mechanism of the body's defense against foreign agents. The absence of a febrile reaction to respiratory infections may indicate qualitative changes in the immune response. We hypothesized that the prevalence of allergic patients in economically developed countries is also related to availability of various medical drugs for treating fever. To investigate the relationship between the development of allergic diseases (ADs), frequency of respiratory infections, and the nature of their febrile responses, a two-stage study was conducted. At the first stage, we have examined a cohort of 505 randomly selected children aged 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 years. Only 59.0% of them were found to be free of ADs, which is comparable to the findings of a study conducted on over 9,000 children by Belgrave D.C. et al. in 2014. In the group with allergies, the number of children with frequent respiratory infections was significantly higher, and the peak incidence of allergy and frequent infections was observed at the ages of 3 and 5. It was found that a significant portion of children (46.4% among those with allergies, compared to 27.4% in the group without allergies) never experienced high fever ($> 38.5^{\circ}\text{C}$), and 26.1% of respondents stopped experiencing fevers a year before developing allergies. Since recurrent respiratory infections in children are more often associated with development of bronchial asthma (BA), we studied the nature of acute diseases in 60 children with BA in dynamics. Significant differences were found in the degree, duration of fever, and course of the disease, depending on the duration of BA. The degree of fever is higher in children before the development of asthma, but decreases after the formation of chronic inflammation and making the diagnosis, and becomes even lower at later terms. A lower degree of temperature response is associated with an increased duration of colds and fever. This body temperature does not reach febrile levels and is not sufficient to fight infections, but rather acts as a "thermostat" for microorganisms. We consider the data obtained to be a change in immune reactivity in children with ADs, which is one of the reasons for incomplete acute inflammation in response to infections, thus contributing to the development of latent sensitization and transition to a qualitatively different level of response with the formation of a persistent chronic inflammatory process. These findings provides a reason for avoiding phobias against febrile reactions when treating acute inflammatory conditions.

Keywords: allergic diseases, bronchial asthma, respiratory infections, frequently ill children, fever, children, chronic inflammation

Введение

Иммунная система, имеющая врожденную и адаптивную части, постоянно занята тем, что защищает наш организм от патогенов-вирусов, бактерий и других. Однако иногда она же реагирует на безвредные вещества (так называемые аллергены), вызывая аллергические реакции, в ряде случаев — в виде целого каскада аллерги-

ческих состояний с развитием атопического марша, механизмы развития которого до конца не ясны. Аллергические заболевания (АЗ) очень распространены в целом в популяции, настораживает их рост в последние десятилетия, их омоложение у детей. Мы предположили, что преобладание аллергических больных в экономически развитых странах в том числе связано с доступностью ис-

пользования различных лекарственных средств в борьбе с лихорадкой. Воспаление это первый и главный защитный механизм адаптации и защиты человеческого организма, одним из признаков которого является лихорадка. И отсутствие температурной реакции в последующем может говорить о качественных изменениях иммунного реагирования в организме.

АЗ — одна из наиболее быстро растущих категорий хронических болезней у детей (Allergy Advocacy Association, 2014) [11]. До сих пор не ясно, почему продукты, нормально переносившиеся людьми на протяжении веков, становятся аллергенными для человека, вызывая негативные реакции. Вызывают опасения те исследования, которые показывают возникновение дермальной сенсibilизации к пищевым аллергенам через поврежденную кожу. В исследовании Hwang C.Y. и соавт. воздействие овальбумина (OVA), арахиса на поврежденную кожу мышей приводило к значительному повышению уровня специфического IgE [7]. В опытах Lee M.-F. и соавт. нанесение на кожу пластырей с аллергенами тараканов (CraA) и клещей (rPerp2, rDerp2) вызывало значительное повышение уровня как общего, так и специфического IgE с разветвлением реакций гиперчувствительности замедленного типа [8]. Это рисует нам тревожные перспективы. Вероятность сенсibilизации человека к различным веществам растет в связи с загрязнением окружающей среды и ухудшением качества пищевых продуктов, а также с обширным применением лекарственных препаратов и антибиотиков.

С другой стороны, в своей клинической практике мы встречаем взрослых и детей с высокими уровнями специфических IgE к каким-то аллергенам, но не имеющими клинических проявлений, что говорит о возможности латентной сенсibilизации. В таких случаях мы склонны ожидать дебют заболевания в будущем, но убедительных исследований, подтверждающих это, нет. Выявленные особенности в иммунном статусе у этих детей ставят перед нами еще ряд вопросов. У лиц с латентной сенсibilизацией в весенне-летнее время не увеличивается экспрессия рецепторов для хемокинов CCR4, CXCR1, L-селектина на Т-лимфоцитах памяти, более низкий уровень IL-5, число стимулированных эозинофилов, низкая степень дегрануляции базофилов, увеличено количество клеток, экспрессирующих рецептор адгезии CD54 и повышено число лимфоцитов, несущих маркер индукции апоптоза CD95. [2]. У здоровых детей в возрасте 2-3 мес. наблюдалась высокая частота латентной сенсibilизации к молочным белкам, сформировавшейся на фоне естественного вскармливания, которая снижалась к концу первого года [3].

Что касается повторяющихся (рекуррентных) респираторных инфекций (РРИ), нередко они расцениваются нами как «маска» АЗ, приводя к поздней диагностике, в ряде случаев усугубляют течение бронхиальной астмы (БА), приводя к вирус-индуцированным обострениям. Существует мнение, что дети, склонные к аллергии, болеют ими чаще и тяжелее сверстников. Повышенное количество молекул межклеточной адгезии ICAM-1, сопряженное с хроническим воспалительным процессом, способствует проникновению риновирусов в эпителиальные клетки. Раннее применение антибиотиков было связано с повышенным риском развития БА в детском возрасте, аллергического ринита (АР), атопического дерматита, целиакии, избыточной массы тела, ожирения и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [4]. В исследовании Андронova Е.В. и Лепешкова Т.С. [1] показано, что у детей с персистирующим ринитом раннего возраста 60,18% имели проявления АР. К поздней диагностике АР приводит множество факторов: недооценка клинико-анамнестических данных пациента, сложностей в проведении аллергообследования и их интерпретации, низкой настороженностью педиатров в плане формирования АР у детей раннего возраста.

У больных с аллергией в патогенезе ясно присутствует хронический воспалительный процесс, не затухающий полностью даже в период ремиссии. Обозначается оно термином «минимальное персистирующее воспаление» (Minimal Persistent Inflammation). Большой метаанализ публикаций на тему вирусных инфекций в аллергологии и иммунологии, проведенный группой авторов в 2017 году, показал, что вирусные инфекции дыхательных путей тесно связаны с возникновением астмы в раннем возрасте. В исследовании реакции организма на респираторные вирусы у человека с АЗ отмечается в том числе ослабление ответа, опосредованного врожденными интерферонами. Авторы приводят доказательства взаимного отрицательного регулирования между врожденными интерферонами и медиаторами Th2-иммунного ответа. Подчеркивается, что механизм влияния вирусов на развитие астмы и АЗ до конца не изучен [6]. В 2005 году Wark P.A. и соавт. выявили, что бронхиальные эпителиальные клетки от пациентов с астмой продуцировали более низкие уровни IFN- β , наблюдался более низкий уровень апоптоза, вызванного вирусом, и более высокая вирусная нагрузка риновируса с течением времени.

В то же время лихорадка является пусковым механизмом выработки как ранних, так и поздних интерферонов. Медицинское сообщество убеждено, что самым важным при лихорадке является

улучшение качества жизни, занимаясь поиском наиболее эффективных средств для борьбы. Вот лишь некоторые механизмы, лежащие в основе влияния лихорадки на иммунную систему [10]. Активация нейтрофилов, в том числе за счет зависящего от температуры высвобождения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора G-CSF. Повышение активности естественных лимфоцитов-киллеров за счет усиленной кластеризацией рецепторов NKG2D на естественных клетках-киллерах и повышенной экспрессией цепи A, связанной с МНС класса I (MICA). Усиление экспрессии рецепторов на макрофагах и дендритных клетках. Ускорение миграции антигенпредставляющих клеток в дренирующие лимфатические узлы за счет зависящего от температуры увеличения чувствительности рецептора хемокина 7-го типа. Увеличение способности лимфоцитов связываться с высокими эндотелиальными зонами. Активация двигательного белка миозин II, при лихорадке этот белок генерирует энергию для передвижения иммунных клеток к очагу воспаления. Температура влияет на проникновение вируса. При температуре около 33 °C экспрессия вирусного гемаггутина выше, чем при более высоких температурах, что благоприятствует заражению вирусом гриппа. Связывание спайкового гликопротеина и рецептора ACE2, приводящее к проникновению SARS-CoV-2 в организм, усиливается при температуре 37 °C и ослабевает при температуре около 40 °C [14]. Если снижать температуру и более 25% времени держать ее в целевом (приближенном к норме) диапазоне более высока распространенность контаминации микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. Markota A. и соавт. в 2023 году написали обзор исследований по терапевтической гипертермии для лечения инфекций, отмечая, что имеющиеся исследования говорят в пользу того, что по крайней мере для пациентов, не находящихся в нейрокритическом состоянии, следует придерживаться стратегии температурной толерантности. [10].

Не является ли агрессивная терапия лихорадки совместно с вирусными инфекциями пусковым фактором формирования АЗ? Мы склонны считать, что континуум единой теории болезней объясняет многое [11]. В целом большинство болезней у людей протекает с двумя типами лихорадочных реакций: а) с высокой температурой и б) с незначительной пирексией или вообще без нее. К 1-й группе относятся острые болезни, ко второй — хронические. Однако, если во время лихорадки на организм систематически воздействовать агрессивной химической нагрузкой, часто избыточной, то иммунная система постепенно слабеет (подавление синтеза простагландина в

том числе) и может быть настолько скомпрометирована, что уже не сможет повышать температуру тела. Это происходит даже при воздействии опасных микроорганизмов, что подтверждают исследования при сепсисе [9]. К чему это приводит? Острые болезни продолжаются в измененной форме, воспаление переходит на подострый, а затем на хронический уровень. Это запускает каскад реакций — экспрессию генетических предрасположенностей, вследствие чего начинаются хронические, в том числе дегенеративные состояния.

Материалы и методы

С целью выявления связи частых респираторных инфекций, лихорадки с формированием АЗ, нами проведено поперечное обследование 505 детей, отобранных случайным образом, проживающих в г. Ижевске. Возраст детей выбран от 1 до 7 лет, т.к., во-первых, именно в этом возрасте отмечается наибольшая частота острых респираторных инфекций, а во-вторых, АЗ диагностируются именно в этом возрастном периоде, что требует от нас разработки мер профилактики. Мы изучили анамнез у 72±6 человек в каждой возрастной группе (1 год ± 6 мес.; 2 года ± 6 мес.; 3 года ± 6 мес.; 4 года ± 6 мес.; 5 лет ± 6 мес.; 6 лет ± 6 мес.; 7 лет ± 6 мес.), сопоставимых по полу. На втором этапе было проведено изучение анамнеза у 60 детей с БА (по данным опроса и медицинской документации), от 2 до 15 лет, с выделением 3 групп — до постановки диагноза (1-я группа), первые 3 года (2-я группа) и более 3 лет (3-я группа) с момента установления диагноза.

Использовались методы описательной статистики в Statistica 10 и с использованием Microsoft Excel 2016, применяли парный критерий Стьюдента для зависимых групп, критерий хи-квадрат для сравнения совокупностей по качественным признакам.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что чуть менее половины детей (41,0%) имеют проявления аллергии. В возрасте 3 и 5 лет практически каждый второй (50,0% и 47,8% соответственно) родитель отмечал наличие АЗ, что соответствовало данным медицинской карты ребенка. Аллергия отсутствовала лишь у 59,0% детей в возрастной категории до 7 лет. В крупном лонгитудинальном исследовании с периода новорожденности и до возраста 11 лет, проведенным Belgrave D.C. и соавт., приводятся показатели 51,3% свободных от аллергии детей [5]. В этой работе подчеркивается неоднородность профилей развития экземы, свистящего дыхания и ринита, лишь около 7% детей демонстрировала развитие атопического марша.

ТАБЛИЦА 1. СТРУКТУРА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, %

TABLE 1. STRUCTURE OF ALLERGIC DISEASES, %

Диагноз Diagnosis	Изолированный диагноз Isolated diagnosis	В сочетании с другими формами In combination with other forms	Общая частота Total frequency
Атопический дерматит + контактный дерматит, % Atopic dermatitis + contact dermatitis, %	21,7+0,5	39,0	60,7+0,5
АЗ верхних дыхательных путей (ринит, риноконъюнктивит, фарингит), % AD of the upper respiratory tract (rhinitis, rhinoconjunctivitis, pharyngitis), %	21,7+5,3/27,0	21,7+4,3/26,0	43,5+9,7/53,2
Бронхиальная астма, % Bronchial asthma, %	6,3	6,3	12,6
Крапивница + ангиоотек + отек гортани/сумма, % Urticaria + angioedema + laryngeal edema/sum, %	9,7+1,9+2,5/14,1	8,7+4,8+2,4/15,9	18,4+6,8+4,9/30,1

Структура заболеваний и возрастные особенности пациентов представлены в таблице 1.

В характеристике изолированных форм преобладали атопический дерматит и АЗ верхних дыхательных путей, в сочетанных формах чаще встречался атопический дерматит. В группе детей с ринитом в 2 раза чаще наблюдались сезонные проявления, чем круглогодичные. Острые аллергические состояния (крапивница, ангиоотеки, отек гортани), зачастую опасные для жизни, отмечались у каждого третьего ребенка данной возрастной категории.

Траектория возрастной характеристики АЗ представлена на рисунке 1 (см. 3-ю стр. обложки).

Как и предполагалось, в группе детей с АЗ достоверно чаще были дети с частыми респираторными инфекциями (49,7% против 21,9%; $\chi^2 = 43,4$, $p < 0,001$). Однако в этой же группе достоверно выше количество детей, не имевших в анамнезе высокие температуры (46,4% против 27,4%; $\chi^2 = -19,6$, $p < 0,001$). Высокими температурами мы в данном случае считали уровень более 38,5 °С, т.к. только при таких уровнях предполагается полное разворачивание защитно-приспособительных реакций.

В группе детей с достаточной температурной реакцией выявлена немалая группа детей – 54 респондента из 111, которые отмечали отсутствие лихорадки в течение одного года перед манифестацией АЗ.

Наибольшее количество детей с АЗ в возрасте 3 и 5 лет сопряжено с высокой частотой группы часто болеющих острыми инфекциями. Однако половина детей с аллергией переносят острые

инфекции без высокой температуры (менее 38,5 °С), часть детей перестают лихорадить перед постановкой диагноза. Кроме того, на диаграмме видно, что частота БА напрямую связана с увеличением количества часто болеющих детей в возрастные периоды 3 и 5 лет, и наличием бронхообструктивного синдрома.

С целью выявления связи между уровнем температурной реакции и стажем БА мы изучили истории болезни ретроспективно у 60 детей с БА. Это были дети, находившиеся на второй и третьей ступени терапии БА (легкое персистирующее и среднетяжелое течение).

В таблице 2 приведены данные анализа характера и частоты течения острых респираторных инфекций в 3 группах: 1-я группа – до постановки диагноза БА, 2-я группа – первые 3 года с момента постановки диагноза, 3-я группа – более 3 лет стажа заболевания.

Среднестатистический пациент до формирования БА болеет часто, но с высокой температурой, чаще имеет соматический тип ЧБД (46,6% детей) и смешанный (33,3%) с развитием поражения средних и нижних дыхательных путей. В первые 3 года с момента постановки диагноза БА острые состояния появляются несколько чаще и длятся дольше, но уровень лихорадки снижается, а длительность увеличивается. Если стаж заболевания растет, то ребенок болеет часто, но с отсутствием или незначительным подъемом температуры, чаще в виде поражения ЛОР-органов (78,3%), хотя сохраняются и другие типы ЧБД (21,6%). Таким образом, выявленные изменения позволяют нам диагностировать БА при частых

ТАБЛИЦА 2. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВЫРАЖЕННОСТЬ ТЕМПЕРАТУРНОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РАЗНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ПРОМЕЖУТКИ

TABLE 2. DURATION OF COLDS AND SEVERITY OF TEMPERATURE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AT DIFFERENT TIME INTERVALS

Критерии Categories	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
Частота острых инфекций, раз в год Frequency of acute infections, once a year	4,7±0,5	5,4±0,6	6,2±0,6
Длительность простудных состояний, дни Duration of colds, days	5,8±0,4	7,7±0,7*	6,2±0,5
Высота лихорадки, °C Fever altitude, °C	38,6±0,1	37,9±0,2	37,3±0,3**
Длительность лихорадки, дни Duration of fever, days	2,3±0,2	2,7±0,3	1,8±0,3***

Примечание. * – по сравнению с 1-й группой ($t = 2,36$; $p < 0,05$); ** – по сравнению с 1-й группой ($t = 4,11$; $p < 0,001$); *** – по сравнению со 2-й группой ($t = 2,12$; $p < 0,05$).

Note. *, compared to group 1 ($t = 2.36$; $p < 0.05$); ** – compared to group 1 ($t = 4.11$; $p < 0.001$); ***, compared to group 2 ($t = 2.12$; $p < 0.05$).

острых инфекциях со снижением выраженности лихорадки, с увеличением стажа БА следует ожидать отсутствия лихорадочной реакции. Это радует родителей, т.к. температурофобия выражена у населения, а для практического врача означает переход острого воспаления на хронический уровень.

Это может подтверждаться следующими выявленными тенденциями. У ребенка 2-й группы уровень лихорадки редко превышает уровня в $38,5^{\circ}\text{C}$, что не является достаточным для борьбы с инфекциями, скорее такая температура становится своего рода термостатом для микроорганизмов, что косвенно может указывать на переход острого воспаления на новый, подострый и хронический уровень. И в таком случае диагноз БА уже не подвергается сомнению. Отрицательная корреляционная связь между степенью пирексии и длительностью простудного заболевания между пациентами 1-й ($r_s = -0.61$, $p < 0,05$) и 3-й групп ($r_s = -0.54$, $p < 0,05$) говорит о том, что чем выше уровень пирексии, тем короче длительность заболевания. Чем больше стаж болезни, тем выше тенденция к сокращению сроков, уровня лихорадки и ее длительности. На фоне контролируемого течения БА дети либо перестают часто болеть, что расценивается врачами как признак контроля, или болеют легкой степенью инфекции с субфебрильной температурой, не обращаясь к педиатру.

Конечно, остается группа детей, продолжающих высоко температурить даже имея стаж заболевания, и те дети, которые перестали лихора-

дить в предыдущий год возможно не полностью утратили эту способность. Это говорит о большой разнородности детей с аллергией, и требует дальнейшего наблюдения, дополнительных исследований.

Заключение

Почему при таком количестве вирусных инфекций дети не реагируют лихорадкой? Отсутствие температурных реакций ($38,5^{\circ}\text{C}$ и выше) нами рассматривается как фактор наличия качественных отклонений в иммунологической и общей реактивности, и, вероятно, более низкого уровня здоровья от рождения. Это приводит к персистированию инфекций с невозможностью полной санации организма от них, переходу латентной сенсibilизации в клинически значимую, в итоге – формированию хронического заболевания. Наличие острых аллергических реакций может указывать на попытки организма предупредить формирование хронического заболевания, но это зачастую безуспешно, т.к. является первым признаком того, что латентная сенсibilизация перешла в клинически значимую. Высокий уровень заболеваемости острыми инфекциями и частые бронхообструктивные синдромы в возрасте 3 и 5 лет тесно сопряжены с формированием БА. Резистентность к инфекциям остается сниженной даже с увеличением стажа БА. Однако степень выраженности лихорадки более высокая у детей до развития БА, а к моменту формирования хронического воспаления и постановки диагноза уменьшается, с увеличе-

нием стажа становится еще более низкой, что можно использовать в качестве дополнительного критерия постановки диагноза. С меньшей степенью температурной реакции связано увеличение продолжительности простудных заболеваний, и самой лихорадки с момента постановки диагноза БА. Как правило, отсутствие температуры и наличие лишь легких назофарингитов радует родителей, но это косвенно указывает на изменение реакций иммунного ответа, незавер-

шенность острого воспаления с переходом на качественно другой уровень с формированием персистирующего хронического воспалительного процесса. Острые воспалительные состояния следует лечить осмотрительно, чтобы не ослаблять иммунную систему и не провоцировать переход воспаления в подострый и хронический уровень. Нам следует пересмотреть свое отношение к лихорадке у большей части населения, и применять «бережное отношение к лихорадке» в своей медицинской практике.

Список литературы / References

1. Андропова Е.В., Лепешкова Т.С. Аллергический ринит у детей раннего возраста: клинико-аллергологические параллели, факторы риска, профиль сенсibilизации и ведущие аллергены // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2025. Т. 23, № 4. С. 40-51. [Andronova E.V., Lepeshkova T.S. Allergic rhinitis in young children: clinical and allergological correlations, risk factors, sensitization patterns and major allergens. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2025, Vol. 23, no. 4, pp. 40-51. (In Russ.)]
2. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования atopических заболеваний // Бюллетень сибирской медицины, 2017. Т. 16, № 4. С. 233-241. [Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N., Semenova L.Yu. Immunopathogenesis of atopical diseases formation. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2017, Vol. 16, no. 4, pp. 233-241. (In Russ.)]
3. Сенцова Т.Б., Ни А.Н., Колесникова С.М., Маланичева Т.Г., Денисова С.Н., Ильенко Л.И., Черняк О.О., Богданова С.В., Кравчук А.В. Латентная сенсibilизация к молочным белкам у здоровых детей первого года жизни // Вопросы практической педиатрии, 2018. Т. 13, № 4. С. 33-40. [Sentsova T.B., Ni A.N., Kolesnikova S.M., Malanicheva T.G., Denisova S.N., Ilenko L.I., Chernyak O.O., Bogdanova S.V., Kravchuk A.V. Latent sensitization to milk proteins in healthy infants. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics*, 2018, Vol. 13, no. 4, pp. 33-40. (In Russ.)]
4. Aversa Z., Atkinson E.J., Schafer M.J., Theiler R.N., Rocca W.A., Blaser M.J., LeBrasseur N.K. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clin. Proc.*, 2021, Vol. 96, no. 1, pp. 66-77.
5. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A., Guiver J., Bishop C., Buchan I., Henderson A.J., Custovic A. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.*, 2014, Vol. 11, no. 10, e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748.
6. Edwards M.R., Strong K., Cameron A., Walton R.P., Jackson D.J., Johnston S.L. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 4, pp. 909-920.
7. Hwang C.Y., Chen Y.J., Lin M.W., Chen T.J., Chu S.Y., Chen C.C., Lee D.D., Chang Y.T., Wang W.J., Liu H.N. Prevalence of atopical dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm. Venereol.*, 2010, Vol. 90, no. 6, pp. 589-594.
8. Lee M.F., Chu Y.W., Wu C.S., Lee M.H., Chen Y.H., Wang N.M. Indoor aeroallergens from American cockroaches and mites initiate atopical march via cutaneous contact in a murine model. *PLoS ONE*, 2023, Vol. 18, no. 7, e0289138. doi: 10.1371/journal.pone.0289138.
9. 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. *Crit. Care*, 2012, Vol. 16, no. 1, R33. doi: 10.1186/cc11211.
10. Markota A., Kalamar Ž., Fluher J., Pirkmajer S. Therapeutic hyperthermia for the treatment of infection-a narrative review. *Front. Physiol.*, 2023, Vol. 14, 1215686. doi: 10.3389/fphys.2023.1215686.
11. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Advocacy Manifesto. [Electronic resource]. Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed. Available at: https://eaaci.org/wp-content/uploads/2024/02/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf.
12. Vithoulkas G., Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med. Sci. Monit.*, 2010, Vol. 16, no. 2, pp. SR7-SR15.

13. Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F., Powell R., Puddicombe S., Laza-Stanca V., Holgate S.T., Davies D.E. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, no. 6, pp. 937-947.
14. Zhou Z., Yang Z., Ou J., Zhang H., Zhang Q., Dong M., Zhang G. Temperature dependence of the SARS-CoV-2 affinity to human ACE2 determines COVID-19 progression and clinical outcome. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2021, Vol. 19, pp. 161-167.

Авторы:

Найдёнкина С.Н. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Ермакова М.К. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Веретенникова В.К. — ординатор кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Чуракова А.В. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» 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 University, 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 University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Veretennikova V.K., Resident, Department of Outpatient Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Churakova A.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Outpatient Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Поступила 30.04.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 29.07.2026

Received 30.04.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 29.07.2026

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ТИМИЧЕСКИЙ ГЕКСАПЕПТИД В МОДУЛИРОВАНИИ ДИСФУНКЦИЙ «МАЖОРНОЙ- СТОРОЖЕВОЙ» И «МИНОРНОЙ-НЕЗРЕЛОЙ» СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, ИХ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ХОБЛ В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Нестерова И.В.^{1, 2}, Пирогова А.И.¹, Пиктурно С.Н.¹, Морозов В.Е.³

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн имени профессора В.К. Красовитова»,
г. Краснодар, Россия

Резюме. Особенности функционирования иммунной системы у лиц пожилого и старческого возраста определяют характер течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Участниками формирования негативного трансформирования иммунной системы при ХОБЛ являются нейтрофильные гранулоциты (НГ). Представляет интерес изучение особенностей субпопуляционного состава НГ и их эффекторных функций, определение маркеров тяжести течения ХОБЛ, а также поиск терапевтических подходов, способствующих восстановлению адекватного функционирования НГ, и позволяющих позитивно модифицировать течение ХОБЛ. Цель исследования — уточнить клинические особенности и варианты количественных и фенотипических нарушений $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «мажорной-сторожевой» и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «минорной-незрелой» субпопуляций НГ у пациентов пожилого и старческого возраста в периоде обострения ХОБЛ и оценить вариативность клинической и иммунологической эффективности влияния официального иммуномодулирующего фармпрепарата, действующей субстанцией которого является гексапептид (ГП), на выявленные нарушения. Исследованы пациенты с ХОБЛ в периоде обострения ($n = 70$) 60–87 лет, которые были разделены на группы: на 1-м этапе — в зависимости от выбранной тактики

Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Вадимовна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
Тел.: 8 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Address for correspondence:

Irina V. Nesterova
Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia
6 Miklukho-Maklay St
Moscow
117198 Russian Federation
Phone: +7 (916) 187-73-41.
E-mail: inesterova1@yandex.ru

Образец цитирования:

И.В. Нестерова, А.И. Пирогова, С.Н. Пиктурно,
В.Е. Морозов «Синтетический тимический
гексапептид в модулировании дисфункций «мажорной-
сторожевой» и «минорной-незрелой» субпопуляций
нейтрофильных гранулоцитов, их эффекторных
функций при ХОБЛ в периоде обострения у лиц
пожилого и старческого возраста» // Российский
иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1119–1130.
doi: 10.46235/1028-7221-17531-STH

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

For citation:

I.V. Nesterova, A.I. Pirogova, S.N. Pikturno, V.E. Morozov
“Synthetic thymic hexapeptide modulates the dysfunctional
‘major-sentinel’ and ‘minor-immature’ subsets of neutrophilic
granulocytes and their effector functions in COPD
exacerbations in elderly and senile individuals”, Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1119–1130.
doi: 10.46235/1028-7221-17531-STH

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17531-STH

лечения, предусматривающей традиционную терапию (ТТ) согласно клиническим рекомендациям 2024 и ТТ с включением синтетического тимического ГП, на 2-м этапе — от количества субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и степени тяжести ХОБЛ. Проведено иммунофенотипирование субпопуляций НГ: $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ (Beckman Coulter Dx Flex, Китай); оценены эффекторные функции НГ (фагоцитарная, киллинговая, NADPH-оксидазная). У 37% пациентов до лечения выявлено повышение количества минорной-неполноценной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и снижение количества «мажорной-сторожевой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ, что свидетельствует об активном воспалительном процессе бактериальной этиологии. У 63% пациентов соотношение изучаемых субпопуляций НГ не отличалось от условно здоровых лиц, что связано с подавлением адекватного эффекторного ответа НГ на бактериальный процесс при обострении ХОБЛ присоединением вирусной инфекции. После комплексного лечения с включением ГП наблюдалось снижение количества «минорной-незрелой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и изменения фенотипа изучаемых субпопуляций НГ, плотности экспрессии активационных рецепторов CD64, CD32, CD11b, существенное улучшение эффекторных функций НГ, что сопровождалось позитивными клиническими эффектами, более выраженными, чем при ТТ. У пациентов с ХОБЛ, получавших только ТТ, не происходит восстановления функционального потенциала НГ, что предрасполагает к затяжному течению обострения и сокращению периода ремиссии ХОБЛ. Установлено, что значительное повышение содержания «минорной-незрелой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ является неблагоприятным диагностическим маркером тяжести течения ХОБЛ бактериальной этиологии. Использование ГП включенного в комплексное лечение лиц пожилого и старческого возраста при обострении ХОБЛ демонстрирует позитивную клинико-иммунологическую эффективность и весомые преимущества перед проводимой ТТ, оказывая модулирующее влияние на восстановление функционирования НГ.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунодефицит, гексапептид, иммунотерапия, иммуностарение

SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE MODULATES THE DYSFUNCTIONAL “MAJOR-SENTINEL” AND “MINOR-IMMATURE” SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AND THEIR EFFECTOR FUNCTIONS IN COPD EXACERBATIONS IN ELDERLY AND SENILE INDIVIDUALS

Nesterova I.V.^{a, b}, Pirogova A.I.^a, Pikturno S.N.^a, Morozov V.E.^c

^a Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

^b Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

^c V. Krasovitsky Regional Clinical Hospital for War Veterans, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Functioning of immune system in elderly and senile individuals determines the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Neutrophilic granulocytes (NG) are involved in negative transformation of immune system in COPD. It is of interest to study the NG subset composition and their effector functions to determine the severity markers of COPD, and to search for therapeutic approaches that help to restore adequate functioning of NG and positively modify the course of COPD. Our objective was to clarify clinical features and variants of quantitative and phenotypic disorders of $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ (“major-sentinel”) and $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ (“minor-immature”) NG subsets in elderly and senile patients during COPD exacerbation, and to evaluate clinical and immunological efficacy of pharmaceutical immunotropic drug with a hexapeptide (HP) as the active substance, for detected disorders. The study included 70 patients with COPD at the exacerbation stage (aged 60–87), divided into groups differing in the treatment strategy: conventional therapy (CT) according to the Clinical Guidelines and CT with the addition of synthetic thymic HP and then depending on the number of $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ NG subset and COPD severity. Immunophenotyping

of the following NG subsets was performed: $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$; $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$. The NG effector functions were also evaluated. In 37% of COPD cases before treatment, an increase in $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ NG numbers and decreased $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ NG contents were revealed, thus indicating bacterial inflammation. In 63% of patients, the NG subset ratio did not differ from that of healthy controls, being associated with suppression of adequate NG effector anti-bacterial response during COPD exacerbation complicated by viral infections. After complex treatment with HP, the $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ NG number was decreased. The phenotypic changes and improvement in the NG functioning, accompanied by positive clinical effects were more pronounced than in CT group. In the CT group, no functional recovery of NG were revealed, thus predisposing to prolonged exacerbation and shorter period of remission. We have established that increased content of $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ NG is a diagnostic marker of severity of COPD of bacterial etiology. The use of HP in the complex treatment of elderly and senile patients with COPD exacerbation demonstrates positive clinical and immunological effectiveness and significant advantages over the CT, providing the restoration of NG functioning.

Keywords: neutrophilic granulocytes, chronic obstructive pulmonary disease, immunodeficiency, hexapeptide, immunotherapy, immunosenescence

Введение

Дефектное функционирование иммунной системы (ИС), в частности нейтрофильных гранулоцитов, обуславливает особенности течения хронических заболеваний у людей пожилого и старческого возраста, которые характеризуются высокой коморбидностью, составляют структуру «гериатрических синдромов», формируя состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных клинических исходов: высокую смертность, потребность в посторонней помощи, увеличение числа госпитализаций и, в связи с этим, рост затрат на здравоохранение [3, 8].

Установлен достоверно более высокий уровень смертности от заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, заболеваний почек, синдрома системной воспалительной реакции у людей с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [11]. Следует учитывать высокую распространенность ХОБЛ в популяции, а также связанную с ХОБЛ высокую смертность ($\geq 2,8$ млн человек в год — третья причина смерти в мире), особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста, поскольку именно возраст более 60 лет считается одним из ключевых факторов риска развития тяжелых обострений ХОБЛ, острой дыхательной недостаточности. Зачастую такие пациенты имеют в анамнезе более двух коморбидных заболеваний, негативно влияющих на прогноз, гериатрический статус и продолжительность жизни [7, 9].

Имеющиеся у лиц пожилого и старческого возраста физиологические возрастные и наслаивающиеся на них приобретенные повреждения ИС вторичного характера, т.е. вторичный иммунодефицит, играют значительную роль в прогрессировании различных патологий, особенно сопровождающихся частым развитием бактериальных и вирусных инфекций, влекущих за собой

частые, длительные обострения ХОБЛ, приводящие к госпитализации [6, 14]

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) обеспечивают первую линию защиты организма от микробных патогенов и, наряду с адаптивным иммунитетом, оказывают влияние на формирование возраст-ассоциированного негативного трансформирования состояния ИС, сопровождающегося хроническим низкоинтенсивным воспалением также известным как «возрастное воспаление» (inflammaging). Центральная роль в этих процессах отводится НГ [10]. В процессе старения наблюдается повышение количества морфологически и функционально незрелых НГ, которые демонстрируют высокие уровни внутриклеточных активных форм кислорода, повышенную экспрессию маркеров активации $CD11b$ и $HLA-DR$ под действием TNF , индуцированного развитием хронического низкоинтенсивного асептического воспаления, сопровождающего иммуностарение [15].

В некоторых работах, напротив, отмечается снижение экспрессии $CD11b$ на НГ, что приводит к нарушению их фагоцитарной способности и увеличивает восприимчивость лиц пожилого и старческого возраста к инфекционным заболеваниям. Также известно, что у пожилых лиц снижается плотность экспрессии рецепторов $CD16$ и $CD64$, что может способствовать нарушению потенциальной активации НГ при воспалении [13].

Ранее нами описаны и охарактеризованы у детей и взрослых, как у условно здоровых лиц, так и при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях 2 субпопуляции НГ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «мажорная-сторежевая» и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «минорная-незрелая». Показаны особенности их количественных и фенотипических характеристик, зависящие от тяжести инфекционно-воспалительных, в т.ч. гнойно-воспалительных

процессов. При проведении клинических исследований установлены позитивные клинические эффекты синтетического тимического гексапептида (ГП), являющегося активной действующей субстанцией официального иммуностропного фармпрепарата Имунофан, в т.ч. при вторичном иммунодефиците, ассоциированном с инфекционно-воспалительными заболеваниями у детей и взрослых. Параллельно было показано модулирующее влияние ГП на эффекторные функции, количество и фенотип $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «мажорной-сторожевой» и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «минорной-незрелой» субпопуляций НГ [2, 5, 12].

Представляет интерес изучение особенностей функционирования 2 указанных функционально-значимых субпопуляций и эффекторных функций НГ у условно здоровых лиц пожилого и старческого возраста, а также у пациентов этого возраста, страдающих ХОБЛ. Особый интерес представляет проведение клинического проспективного рандомизированного когортного исследования, которое позволит оценить клинико-иммунологическую эффективность влияния иммуностропного фармпрепарата, действующей субстанцией которого является ГП, при включении его в комплексное лечение пациентов с ХОБЛ в периоде обострения.

Цель исследования — уточнить клинические особенности и варианты количественных и фенотипических нарушений $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «мажорной-сторожевой» и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ — «минорной-незрелой» субпопуляций НГ у пациентов пожилого и старческого возраста в периоде обострения ХОБЛ и оценить вариативность клинической и иммунологической эффективности влияния официального иммуностропного фармпрепарата, действующей субстанцией которого является ГП, на выявленные нарушения.

Материалы и методы

Проспективное когортное сравнительное рандомизированное исследование проведено на базе отделения пульмонологии клиники: ГБУЗ «Клинический госпиталь ветеранов войн» г. Краснодар. В исследование вошли 70 человек мужского и женского пола, пожилого и старческого возраста (72,5 (64-76) года) с ХОБЛ в периоде обострения. Критериями включения являлись наличие у пациентов клинических критериев иммунокомпрометированности, отсутствие аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваний и тяжелых соматических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации.

Пациенты до лечения были разделены на группы: группа исследования (ГИ) 1 ($n = 19$;

27%) пациенты до лечения, в последующем получавшие традиционное лечение (традиционная терапия, ТТ_а); ГИ2 ($n = 51$; 73%) пациенты до лечения, в последующем получавшие комплексное лечение с включением ГП (иммунотерапия, ИТ_б). В группу сравнения (ГС) были включены 31 условно здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту.

Традиционная терапия ХОБЛ проводилась согласно клиническим рекомендациям 2024 [1]. Иммуномодулирующая терапия была органично включена в комплекс традиционной терапии и проводилась с использованием официального фармпрепарата, основной действующей субстанцией которого является синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина — ГП: аргинил- α -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин.

Оценка состояния НГ проводилась при поступлении в стационар до начала лечебных мероприятий и перед выпиской из стационара. Количество и фенотип субпопуляций НГ, «мажорной-сторожевой» — $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и «минорной-незрелой» — $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, исследовали методом проточной цитометрии (Beckman Coulter Dx Flex, Китай) с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США). Для дифференцирования вирусной и бактериальной инфекции определяли расчетный индекс НГ (РИНГ) (патент на изобретение № 2825251 от 02.08.2024). По данным Нестеровой И.В. и соавт. (2024г.) известно, что референсный интервал РИНГ для легкого течения бактериальной инфекции составляет 5,9 — 18,9, среднетяжелого течения — 3,0-5,8, тяжелого течения — 0,1-2,9, для вирусной инфекции 19,0-99,0. Эффекторные функции НГ: фагоцитарную активность оценивали по количеству активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), процессов захвата (ФЧ, ФИ) и киллинговой активности (%П, ИП) по отношению к *S. aureus* (штамм № 209). NADPH-оксидазную активность детектировали в спонтанном (%ФПКсп, СЦИсп) и стимулированном *S. aureus* NBT-тесте (%ФПКст, СЦИст) с оценкой коэффициента мобилизации ($KM = \%ФПКст/\%ФПКсп$) [4].

Все пациенты, участвующие в исследовании, дали добровольное письменное информированное согласие.

Систематизация и статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2019 и программы Statistica 12 с использованием непараметрических критериев Манна—Уитни и Вилкоксона. Различия количественных данных в исследуемых выборках считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находилось 70 пациентов обоего пола в возрасте от 60 до 87 лет в фазе обострения ХОБЛ – ГИ. ГС составили условно здоровые лица ($n = 31$), сопоставимые по возрасту и полу с ГИ.

Клиническая картина пациентов ХОБЛ ГИ соответствовала критериям GOLD II-IV, продолжительность заболевания составила 8,5 (5,0-10,0) года. У пациентов обострения ХОБЛ возникали 2 и более раз в год – 2,0 (2,0-3,0), с необходимостью госпитализации 2,0 (1,0-2,0) раза в год. Длительность обострений ХОБЛ достигала 2,0 (1,0-3,0) месяца, что сократило длительность ремиссии до 5,0 (3,75-6,0) месяца. По результатам опросника САТ суммарный балл составил 17,0 (12,0-24,0), что соответствует умеренному негативному влиянию ХОБЛ на жизнь пациентов ГИ. Кроме того, у пациентов ГИ регистрировались повторные ОРВИ с частотой 5,0 (4,0-6,0) раза в год и длительностью 7,0 (6,75-10,0) дня, а в 31% случаев ОРВИ осложнялись развитием внебольничной пневмонии.

Пациенты были рандомизированы на группы: 27% пациентов ($n = 19$) получали традиционную терапию (ТТа), 73% пациентов ($n = 51$), в дополнении к традиционной терапии получали ИТ (ИТб) препаратом имунофан 45 мкг/мл по 1 мл внутримышечно каждые 24 часа в течение 10 дней.

При оценке на первом этапе (до лечения) иммунологических параметров, характеризующих количество и фенотип субпопуляций НГ «мажорной-сторожевой» – $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и «минорной-незрелой» – $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ у пациентов с ХОБЛ в фазе обострения были выявлены однонаправленные вариативные изменения их количественных и фенотипических характеристик в разной степени выраженности. Так, анализируя полученные данные, пациенты ГИ были разделены на 4 группы в зависимости от количества (%) минорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и степени тяжести ХОБЛ в фазе обострения и далее проводилась оценка каждой из сформированных групп после получения традиционной терапии (ТТа) в рамках клинических рекомендаций и дополнительного использования ИТ (ИТб): ГИ1.1 – до лечения «минорная-незрелая» субпопуляция НГ повышена; ГИ1.1ТТа – после лечения; ГИ1.2 – до лечения «минорная-незрелая» субпопуляция НГ не повышена; ГИ1.2ТТа – после лечения; ГИ2.1 – до лечения «минорная-незрелая» субпопуляция НГ повышена; ГИ2.1ИТб – после лечения; ГИ2.2 – до лечения «минорная-незрелая» субпопуляция НГ не повышена; ГИ2.2ИТб – после лечения.

У 10% пациентов ($n = 7$) в ГИ1.1 до лечения было выявлено повышение в 40 раз минорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ ($p = 0,000$) и снижение в 1,3 раза мажорной функционально значимой субпопуляции

$CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ ($p = 0,000$) относительно ГС. При этом в обеих субпопуляциях НГ регистрировалось изменение фенотипа, которое проявлялось в усилении плотности экспрессии по MFI мембранных молекул $CD32$ ($p_1 = 0,000$, $p_2 = 0,002$) и $CD11b$ ($p_{1-2} = 0,000$) (табл. 1). РИНГ составил 3,0 (3,0-5,0), что подтверждает наличие у пациентов с ХОБЛ в фазе обострения преобладания бактериальной инфекции. Клиническую картину пациентов в ГИ1.1 при обострении ХОБЛ характеризовало тяжелое течение. У этой группы пациентов по данным анамнеза имели место частые обострения ХОБЛ, приводящие к госпитализации 2-3 раза в год, часто осложняющиеся присоединением внебольничной пневмонии, что сопровождалось, как правило, значительным ухудшением общего состояния пациентов и нарушением их качества жизни.

ГИ1.2 до лечения (17%, $n = 12$), характеризовалась отсутствием прироста количества «минорной-незрелой» субпопуляции НГ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ при обострении ХОБЛ, т.е. отсутствием ответа на обострение инфекционного процесса, поскольку ее количество статистически значимо не отличалось от ГС ($p = 0,046$), вместе с тем выявлялось повышение плотности экспрессии активационной молекулы $CD11b$ ($p = 0,004$). В то же время, количество «мажорной-сторожевой» субпопуляции НГ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ статистически не отличалось от значений ГС, однако при этом были зарегистрированы изменения фенотипа – повышен уровень экспрессии, измеряемой MFI, мембранных молекул $CD11b$ ($p = 0,004$) и $CD16$ ($p = 0,312$) по отношению к ГС (табл. 1). РИНГ для группы ГИ1.2 составил 97,0 (93,0-99,0), что свидетельствовало о преобладании острой респираторной вирусной инфекции на момент исследования у пациентов с ХОБЛ бактериальной этиологии в фазе обострения. Клиническая картина данной группы пациентов характеризовалась средней тяжестью течения ХОБЛ с частотой госпитализаций 1-2 раза в год, протекающих без развития повторных внебольничных пневмоний, и при этом по САТ негативное влияние на жизнь пациентов было незначительным или умеренным.

Аналогичные тенденции изменения субпопуляционного состава НГ прослеживались у пациентов, в дальнейшем получавших традиционное

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ CD64*CD32*CD16*CD11b⁺ И CD64*CD32*CD16*CD11b⁺ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХОБЛ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CHANGES IN NEUTROPHIL GRANULOCYTE SUBSETS CD64*CD32*CD16*CD11b⁺ AND CD64*CD32*CD16*CD11b⁺ IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH COPD BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	ГС CG	Пациенты с ХОБЛ, получающие традиционную терапию Patients with COPD who received traditional therapy				Пациенты с ХОБЛ, получающие традиционную терапию и иммунотерапию ГП Patients with COPD who received traditional therapy and immunotherapy with HP			
		ГИ1.1 до лечения SG1.1 before treatment	ГИ1.1Тта после лечения SG1.1Тта after treatment	ГИ1.2 до лечения SG1.2 before treatment	ГИ1.2Тта после лечения SG1.2Тта after treatment	ГИ2.1 до лечения SG2.1 before treatment	ГИ2.1ИТб после лечения SG2.1ИТb after treatment	ГИ2.2 до лечения SG2.2 before treatment	ГИ2.2ИТб после лечения SG2.2ИТb after treatment
CD64*CD32*CD16*CD11b*НГ / NG									
НГ, % NG, %	97,9 (95,1-99,0)	79,4 ^Δ (74,1-84,5)	98,0* (98,0-98,0)	95,1 (89,0-98,7)	97,0 (97,0-97,9)	88,4 ^Δ (74,8-92,7)	96,4* (88,5-98,0)	96,3 (95,3-98,8)	94,2 (87,1-97,9)
MFI CD16	310,4 (290,3-326,1)	327,3 (300,1-351,4)	374,8 (301,3-424,6)	385,2 (301,3-460,7)	313,9 (291,6-379,9)	247,2 (253,6-397,6)	364,2 (322,0-452,7)	324,7 (311,1-419,6)	388,0 ^Δ (340,6-406,7)
MFI CD32	9,9 (7,7-11,3)	24,3 ^Δ (21,6-27,8)	20,7 ^Δ (17,5-23,4)	12,4 (3,3-20,6)	9,9 (6,1-13,7)	20,8 ^Δ (15,2-31,1)	15,9 ^Δ (10,6-21,7)	18,5 ^Δ (15,8-23,0)	15,3* (7,0-22,3)
MFI CD11b	56,8 (56,1-57,5)	248,2 ^Δ (235,1-315,4)	370,7 ^Δ (315,6-404,1)	260,6 ^Δ (179,7-325,5)	315,0 (298,2-366,2)	216,8 ^Δ (192,9-271,5)	194,6 (96,7-238,1)	225,6 ^Δ (180,2-257,4)	222,6 ^Δ (177,6-257,0)
CD64*CD32*CD16*CD11b*НГ / NG									
НГ, % NG, %	0,5 (0,3-0,9)	19,4 ^Δ (14,6-24,4)	1,3* (0,5-1,8)	0,2 (0,1-0,4)	0,8 (0,5-1,1)	7,1 ^Δ (5,6-17,8)	0,5* (0,2-3,0)	0,2 (0,1-1,0)	0,6 (0,2-1,5)
MFI CD16	535,9 (435,6-615,3)	485,5 (396,7-582,4)	436,2 (337,3-543,7)	506,7 (460,7-568,0)	380,4 (338,8-451,8)	378,7 (291,9-576,2)	350,4* (298,1-522,5)	359,5 ^Δ (94,1-455,2)	423,0 (396,2-498,5)
MFI CD64	0,5 (0,3-0,9)	14,5 (14,0-15,0)	16,3 (15,0-27,5)	14,8 (11,3-15,0)	13,0 (12,1-14,1)	56,3 (9,4-12,2)	14,6* (12,7-22,2)	12,2 (11,1-17,9)	16,0 (13,5-23,3)
MFI CD32	25,6 (20,6-31,7)	42,0 ^Δ (34,9-52,4)	43,4 ^Δ (36,4-75,1)	28,6 (12,2-27,0)	14,4 ^Δ (12,4-17,7)	28,6 (22,0-54,9)	47,5 (28,1-69,1)	26,2 (14,1-58,8)	38,5 (21,9-64,1)
MFI CD11b	112,0 (97,4-123,5)	459,1 ^Δ (352,8-634,5)	433,5 ^Δ (348,6-562,6)	436,8 ^Δ (253,3-427,5)	365,5 ^Δ (317,3-440,5)	301,0 ^Δ (232,1-449,1)	182,1 ^Δ (124,9-262,4)	291,5 ^Δ (185,3-351,0)	293,0 ^Δ (245,2-351,2)

Примечание. * – различия между показателями ГИ1.1ТТ и ГИ2.1ИТ (с повышением CD64*CD32*CD16*CD11b⁺), ГИ1.2ТТ и ГИ2.2ИТ (без повышения CD64*CD32*CD16*CD11b⁺) до и после лечения; критерий Вилкоксона; Δ – различия между показателями ГИ1.1ТТ, ГИ1.2ТТ, ГИ2.1ИТб и показателями ГС; p < 0,05; критерий Манна-Уитни. Тта – пациенты с ХОБЛ, получающие традиционную терапию; ИТб – пациенты с ХОБЛ, получающие традиционную терапию с включением иммунотерапии ГП.

Note. * – differences between SG1.1Tt and SG2.1IT (with increased CD64*CD32*CD16*CD11b⁺), SG1.2Tt and SG2.2IT (without increased CD64*CD32*CD16*CD11b⁺) before and after treatment; Wilcoxon test; Δ – differences between SG1.1Tt, SG1.2Tt, SG2.1IT, and SG2.2IT indicators and CG indicators; p < 0.05; Mann-Whitney test. Tta, patients with COPD who received traditional therapy; ITb, patients with COPD who received traditional therapy with the inclusion of HP immunotherapy.

лечение в рамках клинических рекомендаций и ИТ ГП.

Показано, что в группе ГИ2.1 (27%, $n = 19$), у пациентов которой установлено повышение в 15 раз количества НГ «минорной-незрелой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ ($p = 0,001$), отмечалось увеличение экспрессии $CD11b$ ($p = 0,000$). На этом фоне имело место незначительное снижение в 1,1 раза «мажорной-сторожевой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ ($p = 0,001$), сопровождающееся изменением ее фенотипа: увеличение экспрессии по MFI $CD32$ ($p = 0,010$) и $CD11b$ ($p = 0,000$). (табл. 1). РИНГ для ГИ2.1 составил 12,0 (5,0-1,0), что предполагает наличие бактериальной инфекции (табл. 1) Клиническая картина у пациентов ГИ2.1 была представлена среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ в фазе обострения с выраженными клиническими симптомами, в том числе указывающими на воспалительный процесс бактериальной этиологии (выраженная одышка, кашель с обильным количеством гнойной мокроты, потребность в оксигенотерапии), а у 16% пациентов наблюдались повторные пневмонии.

В ГИ2.2 (46%, $n = 32$) были выявлены сходные с ГИ1.1ТТ изменения: количества «мажорной-сторожевой» $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ и минорной-незрелой $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ субпопуляций НГ статистически не отличались от значений ГС. Изменения фенотипа мажорной-сторожевой субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ проявлялись в виде увеличения экспрессии $CD32$ и $CD11b$ ($p_{1-2} = 0,000$), а в минорной-незрелой субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ в виде увеличения экспрессии $CD11b$ и снижения экспрессии $CD16$ ($p_1 = 0,012$; $p_2 = 0,007$) (табл. 1). Значения РИНГ — 96,0 (84,0-98,0) указывали, что на фоне хронического воспалительного процесса при ХОБЛ имело место присоединение вирусной инфекции. По клиническим параметрам эта группа не отличалась от ГИ1.2 и характеризовалась легким и среднетяжелым течением ХОБЛ.

При гнойно-воспалительных заболеваниях у детей значительное повышение субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ является признаком тяжести острого бактериального процесса [5]. В то время как у пожилых лиц, по данным литературы, известно, что имеется низкая экспрессия $CD64$ на активированных НГ [13]. В связи с этим появление даже незначительного повышения субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ при хроническом инфекционно-воспалительном процессе является диагностическим маркером усугубления тяжести течения ХОБЛ на фоне бактериальной инфекции.

Во всех 4 группах в разной степени выраженности регистрировались односторонние дефекты фагоцитарной функции НГ: снижение %ФАН, ФЧ, ФИ, %П и ИП. Также был нарушен микробицидный кислородзависимый потенциал НГ: в группах ГИ1.2 и ГИ2.1 отмечалось увеличение спонтанной и стимулированной активности NADPH-оксидаз, что может приводить к повреждению тканей и прогрессированию хронического воспалительного процесса. В ГИ1.1 и ГИ2.2, напротив, выявлялось снижение спонтанной активации NADPH-оксидаз и резервных возможностей НГ, что свидетельствовало об истощении НГ и неадекватном ответе на инфекционно-воспалительный процесс (табл. 2).

На фоне проводимого лечения в ГИ1.1ТТ наблюдалось увеличение количества мажорной субпопуляции НГ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ в 1,2 раза и снижение в 15 раз функционально незрелой субпопуляции НГ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ ($p_1 = 0,028$; $p_2 = 0,028$). Уровень экспрессии $CD32$ и $CD11b$ молекул не менялся по сравнению с показателями до лечения и оставался повышенным по отношению к ГС в обеих субпопуляциях ($p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,001$) (табл. 1). Позитивный эффект отмечался в динамике изменения РИНГ, который составил 98,0 (63,0-98,0) против 3,0 (3,0-5,0) до лечения, что свидетельствовало о регрессе бактериального процесса. При этом у пациентов после лечения оставались сниженными эффекторные функции НГ: фагоцитарная активность (%ФАН, ФЧ, ФИ, %П, ИП) и показатели микробицидной кислородзависимой активности (табл. 2).

В ГИ1.2ТТ проведенная традиционная терапия не оказывала эффекта на количество изучаемых субпопуляций. Отмечалось лишь снижение плотности экспрессии MFI $CD16$ в минорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ ($p = 0,021$) до значений ГС (табл. 1). Также не менялись показатели РИНГ — 99,0 (83,0-99,0) против 97,0 (93,0-98,0). Сохранялся дефект эффекторных функций НГ: оставались сниженными показатели, отражающие фагоцитарную функцию, однако отмечалось повышение активности NADPH-оксидаз в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (табл. 2).

При наличии позитивных клинических эффектов после проведенного традиционного лечения ХОБЛ, не происходит восстановления функционального потенциала НГ, что в совокупности предрасполагает к сокращению периода ремиссии ХОБЛ.

В ГИ2.1ИТ6 после лечения происходило снижение количества «минорной-незрелой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ в 14,2 раза ($p_2 = 0,006$), при этом количе-

ТАБЛИЦА 2. ФАГОЦИТАРНАЯ И МИКРОБИЦИДНАЯ КИСЛОРОДЗАВИСИМАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. PHAGOCYTIC AND MICROBICIDAL OXYGEN-DEPENDENT ACTIVITY OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH COPD BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	ГС CG	Пациенты с ХОБЛ, получающие традиционную терапию Patients with COPD who received traditional therapy				Пациенты с ХОБЛ, получающие традиционную терапию и иммунотерапию ГП Patients with COPD who received traditional therapy and immunotherapy with HP			
		ГИ1.1 до лечения SG1.1 before treatment	ГИ1.1Тта после лечения SG1.1Тта after treatment	ГИ1.2 до лечения SG1.2 before treatment	ГИ1.2Тта после лечения SG1.2Тта after treatment	ГИ2.1 до лечения SG2.1 before treatment	ГИ2.1ИТб после лечения SG2.1ИТb after treatment	ГИ2.2 до лечения SG2.2 before treatment	ГИ2.2ИТб после лечения SG2.2ИТb after treatment
L, 10 ⁹ /л L, 10 ⁹ /L	6,3 (5,75-6,75)	9,72 [^] (8,1-12,0)	8,2 [^] (7,4-8,3)	8,8 (6,5-9,4)	7,1 (5,9-7,7)	6,7 (6,1-8,6)	8,2 (5,9-10,2)	9,0 [^] (6,7-10,1)	8,2 [^] (7,3-9,8)
НГ, 10 ⁹ /л NG, 10 ⁹ /L	3,8 (3,2-4,3)	6,4 [^] (4,8-8,7)	4,3 (3,2-4,7)	3,7 (3,4-4,6)	2,1 [^] (1,5-2,8)	4,4 (3,9-5,5)	4,9 (2,9-6,4)	4,7 (3,6-6,6)	5,1 (4,0-5,9)
%ФАН %PhAN	65,8 (60,9-79,6)	58 [^] (52,0-59,5)	36,5 [^] (32,5-41,8)	40,0 [^] (36,0-47,0)	50 [^] (44,8-55,8)	38,5 [^] (30,0-44,5)	53,5 [^] (39,0-60,3)	39,0 [^] (29,0-53,0)	54 [^] (43,0-60,0)
ФЧ PhN	6,3 (4,6-6,8)	2,91 [^] (2,8-3,0)	3,2 [^] (3,1-3,4)	2,8 [^] (2,8-3,2)	2,8 [^] (2,4-3,3)	3,2 [^] (2,0-4,1)	2,8 [^] (2,8-3,0)	3,1 [^] (2,5-3,8)	3,0 [^] (2,4-3,5)
ФИ Phi	4,3 (3,9-4,4)	1,6 [^] (1,3-2,0)	1,3 [^] (1,1-1,4)	1,2 [^] (1,0-1,5)	1,4 [^] (1,4-1,5)	1,0 [^] (0,8-1,6)	1,5 [^] (1,3-1,9)	1,4 [^] (0,7-1,8)	1,5 [^] (1,2-2,0)
%П %D	58,9 (51,3-65,0)	30,5 [^] (25,6-34,8)	43,6 [^] (40,3-48,4)	47,3 (38,3-58,2)	48,8 (26,2-71,8)	36,3 [^] (25,3-45,6)	57,7 [^] (49,0-68,6)	45,7 (38,5-60,0)	67,4 [^] (58,5-73,8)
ИП ID	2,6 (2,1-3,4)	0,5 [^] (0,4-0,5)	0,55 (0,46-0,7)	0,5 [^] (0,5-0,9)	0,7 (0,4-1,0)	0,4 [^] (0,3-0,6)	0,9 [^] (0,8-1,1)	0,6 [^] (0,3-0,8)	0,9 [^] (0,7-1,4)
сЦИсп ACIsp	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,1)	0,2 (0,1-0,6)	16,1 [^] (0,2-32,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,19 (0,1-0,3)	0,1 (0,1-0,20)	0,3 [^] (0,1-0,1)
%ФПКсп %FPSsp	2,4 (2,3-3,5)	1,3 [^] (1,0-1,9)	0,5 [^] (0,1-1,5)	3 (1,5-5,5)	6,5 [^] (4,3-8,3)	4 (1,8-11,5)	5,5 (1,8-8,8)	2 (1,0-5,3)	4,0 [^] (2,0-6,5)
сЦИст ACIst	0,2 (0,1-0,3)	0,6 (0,1-1,0)	0,2 (0,1-8,5)	1,0 [^] (0,4-1,1)	0,8 [^] (0,7-14,0)	0,6 [^] (0,4-1,7)	0,4 (0,4-0,8)	0,4 (0,1-8,0)	0,6 [^] (0,4-2,8)
%ФПКст %FPSst	5,5 (2,8-6,3)	2,5 [^] (1-6,3)	0,5 (0,1-2,8)	10,0 [^] (4,0-20,0)	20,5 [^] (12,8-29,5)	15,0 [^] (5,0-26,0)	13 [^] (10,3-18,5)	3 (1,0-10,0)	10,0 [^] (5,5-16,5)
КМ RM	1,8 (1,3-1,9)	1,5 (1,0-4,0)	1,8 (1,4-2,3)	1,7 (1,1-5,0)	3,5 (1,5-8,5)	4,0 (1,8-5,0)	2,6 (1,4-4,2)	1 (0,9-3,0)	2,3 (1,5-2,7)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. A for table 1.

ство мажорной и минорной субпопуляций НГ достигло показателей ГС. В субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ уменьшилась в 1,3 раза MFI CD32 до показателей ГС ($p = 0,050$) и в 1,5 раза MFI CD11b, оставаясь повышенной по отношению к ГС ($p = 0,006$). В минорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ происходило снижение экспрессии в 3,9 раза CD64 ($p = 0,000$), в 1,7 раза CD11b, не достигающее показателей ГС ($p = 0,004$), а также увеличение в 1,6 раза MFI CD32 (табл. 1). Уровень РИНГ с 12,0 (5,0-14,0) до лечения увеличился и составил 95,0 (28,0;98,0), что является показателем купирования бактериального процесса. Улучшилась фагоцитарная функция НГ вследствие нормализации %ФАН, а показатели захвата бактериального антигена (ФЧ, ФИ) после лечения не изменялись по отношению к показателям до лечения и ГС. Нормализовалась киллинговая функция НГ (%П, ИП) после лечения и имелась тенденция к снижению стимулированной активности NADPH-оксидаз и восстановлению резервных возможностей НГ (табл. 2).

В ГИ2.2ИТ6 в результате проведенного комплексного лечения не произошло количественных изменений обеих субпопуляций НГ. Изменения фенотипа в мажорной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ произошли только относительно экспрессии CD32 ($p = 0,019$), которая снизилась до показателей ГС, а MFI CD11b не менялась, оставаясь повышенной по отношению к ГС ($p = 0,000$) (табл. 1). Изменений РИНГ после лечения не произошло: 87,0 (63,0-99,0) против 95,0 (84,0-98,0) до лечения. После проведенной ИТ ГП у пациентов данной группы нормализовались показатели эффекторных функций НГ: фагоцитарная (%ФАН) и киллинговая (%П, ИП) активность. Спонтанная и стимулированная NADPH-оксидазная активность улучшались и при этом восстановился микробицидный резервный потенциал НГ, оцениваемый по КМ 1,0 (0,9-1,9) до лечения против 2,3 (1,5-2,7) после лечения по отношению к ГС 1,8 (1,3-1,9) (табл. 2).

Наряду с более значимыми эффектами по восстановлению эффекторных функций НГ у пациентов с ХОБЛ, получавших иммуномодулирующую терапию ГП в составе комплексного лечения, выявлены позитивные клинические параллели. Так, клинические положительные эффекты проявлялись в более быстром регрессе клинических симптомов во время обострения ХОБЛ по сравнению с пациентами, получавшими только традиционное лечение, уменьшении количества обострений ХОБЛ и присоединения ОРВИ в год, потребности в использовании антибактериальных препаратов, а также в значительном улучшении самочувствия и толерантности к

физической нагрузке. При ХОБЛ высокий уровень РИНГ (84-99) свидетельствовал о присоединении вирусной инфекции на фоне имеющегося хронического воспалительного процесса, а снижение РИНГ (3-14) указывало на обострение имеющегося хронического бактериального процесса.

Выводы

1. У 37% пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ в фазе обострения до лечения выявлено изменение соотношения 2 субпопуляций НГ в виде повышения количества минорной-неполноценной субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и снижения количества «мажорной-сторожевой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, что свидетельствует об активном воспалительном процессе бактериальной этиологии.

2. Появление в периферической крови значимо повышенного содержания «минорной-незрелой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ является неблагоприятным диагностическим маркером усугубления тяжести течения обострения ХОБЛ бактериальной этиологии.

3. У 63% пациентов с ХОБЛ пожилого и старческого возраста количественное соотношение изучаемых субпопуляций НГ $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ не отличалось от условно здоровых лиц, поскольку присоединение вирусной инфекции подавляло адекватный эффекторный ответ НГ на бактериальный инфекционно-воспалительный процесс, имевший место при обострении ХОБЛ.

4. После проведения лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХОБЛ в фазе обострения, получавших только традиционную терапию в ГИ1.1ТТa или комплексное лечение с включением ГП в ГИ2.1ИТ6, содержание «минорной-незрелой» субпопуляции $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+НГ$ статистически значимо снизилось, однако только в группе, получавшей ИТ ГП, это снижение достигло показателей группы условно здоровых лиц: 0,5 (0,2-3,0) против 0,5 (0,3-0,9) соответственно.

5. Показано, что значимые позитивные изменения фенотипа изучаемых субпопуляций, в частности плотности экспрессии активационных рецепторов CD64, CD32, CD11b наблюдались при использовании иммуномодулирующей терапии ГП, что сопровождалось более существенным статистически значимым улучшением эффекторной фагоцитарной и киллинговой функций НГ.

6. Использование комплексного лечения ХОБЛ в фазе обострения с включением ИТ ГП

продемонстрировало значимую клиническую эффективность: более быстрое сокращение выраженности симптомов болезни и продолжительности обострения ХОБЛ; в последующем при наблюдении в катамнезе выявлен протективный эффект ИТ ГП – уменьшение количества эпизодов обострений ХОБЛ, частоты рекуррентных ОРВИ.

7. У лиц пожилого и старческого возраста при обострении ХОБЛ, имеющим в своей основе обострение инфекционно-воспалительного процес-

са бактериальной этиологии на фоне присоединения остро возникшей респираторной вирусной инфекции, использование иммуномодулирующей терапии ГП, органично включенной в комплексное лечение, демонстрирует позитивную клинко-иммунологическую эффективность и весомые преимущества перед проводимой традиционной терапией в рамках Клинических рекомендаций, в том числе и в значительном влиянии на восстановление функционирования НГ.

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия) // Респираторная медицина, 2025. Т. 1, № 2. С. 5-16. [Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical Guidelines (short version). *Respiratornaya meditsina = Journal of Respiratory Medicine*, 2025, Vol. 1, no. 2, pp. 5-16. (In Russ.)]
2. Ковалева С.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Пиктурно С.Н., Ломтатидзе Л.В. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулирующего гексапептида, ассоциированная с восстановлением субпопуляций CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ и CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ нейтрофильных гранулоцитов у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 697-704. [Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Chudilova G.A., Pikturno S.N., Lomtadidze L.V. Clinical and immunological efficacy of immunomodulating hexapeptide associated with the restoration of CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ and CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ neutrophil granulocytes subset in women with chronic infectious and inflammatory diseases of the pelvic organs. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 697-704. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13931-CAI.
3. Нестерова И.В., Поезжаев Е.А., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные со старением иммунной системы // Эффективная фармакотерапия, 2025. Т. 21, № 38. С. 50-59. [Nesterova I.V., Poezhayev E.A., Kovaleva S.V., Chudilova G.A. Dysfunctions of neutrophilic granulocytes associated with aging of the immune system. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2025, Vol. 21, no. 38, pp. 50-59. (In Russ.)]
4. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русина Т.В., Евлевский А.А., Малиновская В.В. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. М.: Кэприкорн Паблишинг, 2018. 338 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Yevglevsky A.A., Malinovskaya V.V. Neutrophilic Granulocytes: Reflection in the Mirror of Modern Concepts]. Moscow: Capricorn Publishing, 2018. 338 p.
5. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Тетерин Ю.В., Барова Н.К., Тараканов В.А. Таргетная иммунокоррекция двух негативно трансформированных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при острой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 12. С. 36-43. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Chapurina V.N., Kovaleva S.V., Lomtadidze L.V., Teterin Yu.V., Barova N.K., Tarakanov V.A. Targeted immunocorrection of two negatively transformed subpopulations of neutrophilic granulocytes in acute destructive pneumonia in young children. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 12, pp. 36-43. (In Russ.)]
6. Пирогова А.И., Ломтатидзе Л.В., Филиппов Е.Ф. Комбинированный иммунодефицит у пожилых лиц с ХОБЛ как проявление старения иммунной системы // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 1073-1080. [Pirogova A.I., Lomtadidze L.V., Filippov E.F. Combined immunodeficiency in elderly persons with COPD as a manifestation of immune aging. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 1073-1080. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-17267-СII.
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Наумов А.В., Бабак С.Л., Рунихина Н.К., Розанов А.В., Бабенко И.В., Ховасова Н.О., Токарева Л.Г. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов пожилого и старческого возраста» // Терапия, 2023. № 8. С. 128-139. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Naumov A.V., Babak S.L., Runikhina N.K., Rozanov A.V., Babenko I.V., Khovasova N.O., Tokareva L.G. Consensus of Experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatrics "Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Elderly and Senile Patients". *Terapiya = Therapy*, 2023, no. 8, pp. 128-139. (In Russ.)]
8. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины, 2020. № 1.

- C. 11-46. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., Ostapenko V.S., Mkhitarian E.A., Sharashkina N.V., Tyukhmenov E.A., Pereverzev A.P., Dudinskaya E.N. Clinical guidelines "Senile Asthenia". *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny* = *Russian Journal of Geriatric Medicine*, 2020, no. 1, pp. 11-46. (In Russ.)]
9. Ямашкина А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких // *StudNet*, 2020. Т. 3, № 11. С. 240-268. [Yamashkina A.S. Chronic obstructive pulmonary disease. *StudNet* = *StudNet*, 2020, Vol. 3, no. 11, pp. 240-268. (In Russ.)]
10. Albright J.M., Dunn R.C., Shults J.A., Boe D.M., Afshar M., Kovacs E.J. Advanced Age Alters Monocyte and Macrophage Responses. *Antioxid. Redox Signal*, 2016, Vol. 25, no. 15, pp. 805-815.
11. Cobb K., Kenyon J., Lu J., Krieger B., Perelas A., Nana-Sinkam P., Kim Y., Rodriguez-Miguel P. COPD is associated with increased cardiovascular disease risk independent of phenotype. *Respirology*, 2024, Vol. 29, no. 12, pp. 1047-1057.
12. Kovaleva S.V., Nesterova I.V., Pikturko S.N., Dydyshko E.I., Prosolypova N.S., Chulkova A.M. Diagnostically significant changes in subsets CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺, CD11b⁺CD64⁺CD32⁺CD16⁺ neutrophilic granulocytes of immunocompromised women with chronic infectious and inflammatory diseases of the genital tract of various etiologies. *Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 3, pp. 855-862. doi: 10.15789/1563-0625-DSC-2782.
13. Lopes A.B., Lopes L.B., Antunes R.S., Fukasawa J.T., Cavaretto D.A., Calamita Z. Effects of Immunosenescence on the Lower Expression of Surface Molecules in Neutrophils and Lymphocytes. *Curr. Aging Sci.*, 2018, Vol. 11, no. 2, pp. 118-125.
14. Ramos Jesus F., Correia Passos F., Lopes Falcão M.M., Sarno Filho M.V., Neves da Silva I.L., Santiago Moraes A.C., Lima Costa M.C.N., Baccan G.C. Immunosenescence and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J. Clin. Med.*, 2024, Vol. 13, no. 12, 3449. doi: 10.3390/jcm13123449.
15. Verschoor C.P., Loukov D., Naidoo A., Puchta A., Johnstone J., Millar J., Lelic A., Novakowski K.E., Dorrington M.G., Loeb M., Bramson J.L., Bowdish D.M. Circulating TNF and mitochondrial DNA are major determinants of neutrophil phenotype in the advanced-age, frail elderly. *Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 65, no. 1, pp. 148-156.

Авторы:

Нестерова И.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Пирогова А.И. — 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 Researcher, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Faculty of Continued Medical Education, Medical Institute, Kuban State Medical University, Krasnodar; P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Pirogova A.I., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Пиктурно С.Н. — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Pikturno S.N., Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Морозов В.Е. — заведующий пульмонологическим отделением, ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн имени профессора В.К. Красовитова», г. Краснодар, Россия

Morozov V.E., Head, Pulmonology Department, V. Krasovikov Regional Clinical Hospital for War Veterans, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 30.04.2026

Отправлена на доработку 22.07.2026

Принята к печати 24.07.2026

Received 30.04.2026

Revision received 22.07.2026

Accepted 24.07.2026

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И ИНТЕРЛЕЙКИН-8 КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Нурматова Н.Ф., Хабибуллоева Б.Р.

Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Острый пиелонефрит у детей является одной из значимых проблем педиатрии, детской нефрологии и клинической иммунологии, поскольку заболевание сопровождается риском поражения почечной паренхимы, рецидивирующего течения и формирования функциональных нарушений почек. Цель исследования — оценить уровни IL-6 и IL-8 у детей с острым пиелонефритом и определить их диагностическую значимость как иммунологических маркеров активности инфекционно-воспалительного процесса. Обследованы 68 детей с острым пиелонефритом в возрасте от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей сопоставимого возраста, проходивших профилактическое обследование. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных общего анализа крови, общего анализа мочи, бактериологического исследования мочи и ультразвукового исследования органов мочевой системы. Уровни IL-6 и IL-8 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты представлены в виде $M \pm m$, статистическую значимость различий оценивали при $p < 0,05$. У детей с острым пиелонефритом лихорадка отмечалась у 58 пациентов (85,3%), интоксикационный синдром — у 54 (79,4%), лейкоцитурия — у 63 (92,6%), бактериурия — у 49 (72,1%). Уровень IL-6 у детей основной группы был достоверно выше, чем у практически здоровых детей, и составил $28,6 \pm 2,4$ пг/мл против $7,8 \pm 0,9$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Концентрация IL-8 также была достоверно повышена: $44,3 \pm 3,6$ пг/мл в основной группе против $12,5 \pm 1,4$ пг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$). У детей с выраженной лихорадкой и интоксикационным синдромом показатели IL-6 и IL-8 были выше, чем при менее выраженном течении заболевания. Полученные данные свидетельствуют, что острый пиелонефрит у детей сопровождается активацией системного и локального цитокинового ответа. Повышение IL-6 отражает выраженность системной воспалительной реакции, тогда как увеличение IL-8 связано с нейтрофильной активацией и локальным воспалением в мочевой системе. IL-6 и IL-8 могут рассматриваться как дополнительные иммунологические критерии активности острого пиелонефрита у детей.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, дети, IL-6, IL-8, цитокины, иммунологические маркеры, инфекция мочевых путей

Адрес для переписки:

Нурматова Наргиза Фатхуллаевна
Ташкентский государственный медицинский
университет
100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
ул. Фароби, 2.
Тел.: +998 90 321 34 78.
E-mail: nargiza-nurmatova78@yandex.ru

Address for correspondence:

Nargiza F. Nurmatova
Tashkent State Medical University
2 Farobi St
Tashkent
100109 Republic of Uzbekistan
Phone: +998 90 321 34 78.
E-mail: nargiza-nurmatova78@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.Ф. Нурматова, Б.Р. Хабибуллоева «Интерлейкин-6 и интерлейкин-8 как иммунологические маркеры активности острого пиелонефрита у детей» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1131-1136.
doi: 10.46235/1028-7221-17517-IAI

© Нурматова Н.Ф., Хабибуллоева Б.Р., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.F. Nurmatova, B.R. Khabibulloeva "Interleukin-6 and interleukin-8 as immunological markers of acute pyelonephritis activity in children", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1131-1136.
doi: 10.46235/1028-7221-17517-IAI

© Nurmatova N.F., Khabibulloeva B.R., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17517-IAI

INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-8 AS IMMUNOLOGICAL MARKERS OF ACUTE PYELONEPHRITIS ACTIVITY IN CHILDREN

Nurmatova N.F., Khabibulloeva B.R.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract. Acute pyelonephritis in children is an important issue in pediatrics, pediatric nephrology and clinical immunology, since the disease is associated with the risk of renal parenchymal affection, recurrent course and development of functional renal disorders. The aim of the study was to assess serum levels of IL-6 and IL-8 in children with acute pyelonephritis and to determine their diagnostic significance as immunological markers of infectious/inflammatory process activity. A total of 68 children with acute pyelonephritis aged 3 to 15 years were examined. The control group included 30 apparently healthy children of comparable age who underwent preventive examination. The diagnosis was based on complaints, medical history, clinical manifestations, complete blood counts, urinalysis, bacteriological urine examination and ultrasound examination of the urinary system. Serum levels of IL-6 and IL-8 were determined by ELISA technique. The results were presented as $M \pm m$, and statistical significance was assessed at $p < 0.05$. In children with acute pyelonephritis, fever was observed in 58 patients (85.3%); intoxication syndrome, in 54 patients (79.4%); leukocyturia, in 63 patients (92.6%); bacteriuria, in 49 patients (72.1%). The mean level of IL-6 in the main group was significantly higher than in apparently healthy children being increased to 28.6 ± 2.4 pg/mL *versus* 7.8 ± 0.9 pg/mL, respectively ($p < 0.001$). The concentration of IL-8 was also significantly increased: 44.3 ± 3.6 pg/mL in the main group *versus* 12.5 ± 1.4 pg/mL in the control group ($p < 0.001$). In children with pronounced fever and intoxication syndrome, IL-6 and IL-8 levels were higher than in patients with less severe disease activity. The obtained data indicate that acute pyelonephritis in children is accompanied by activation of systemic and local cytokine responses. Increased IL-6 reflects the severity of the systemic inflammatory reaction, whereas increased IL-8 is associated with neutrophilic activation and local inflammation in the urinary system. IL-6 and IL-8 may be considered additional immunological criteria for assessing the activity of acute pyelonephritis in children.

Keywords: acute pyelonephritis, children, IL-6, IL-8, cytokines, immunological markers, urinary tract infection

Введение

Инфекции мочевой системы (ИМС) относятся к наиболее распространенным бактериальным заболеваниям детского возраста и занимают одно из ведущих мест в структуре нефрологической патологии. Наиболее тяжелой клинической формой ИМС является острый пиелонефрит, характеризующийся воспалительным поражением почечной паренхимы и чашечно-лоханочной системы. Несмотря на современные подходы к диагностике и лечению, заболевание сохраняет высокую медико-социальную значимость вследствие риска формирования рубцовых изменений почечной ткани, развития артериальной гипертензии, снижения функции почек и рецидивирующего течения [8, 11, 13, 14].

Воспалительный процесс при остром пиелонефрите сопровождается активацией врожден-

ного иммунитета и синтезом широкого спектра провоспалительных медиаторов, среди которых особое место занимают цитокины. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из ключевых регуляторов системного воспалительного ответа, стимулирует синтез белков острой фазы, участвует в дифференцировке В-лимфоцитов и отражает выраженность воспалительной реакции. Интерлейкин-8 (IL-8) представляет собой хемокин, обеспечивающий миграцию и активацию нейтрофилов в очаге воспаления, что определяет его важную роль в развитии бактериального воспаления мочевой системы [3, 4, 5, 7].

В последние годы возрастает интерес к использованию иммунологических биомаркеров для оценки активности инфекционно-воспалительного процесса у детей. Определение концентраций IL-6 и IL-8 может способствовать более объективной оценке выраженности воспаления,

прогнозированию тяжести заболевания и мониторингу эффективности проводимой терапии. Вместе с тем сведения об их диагностической ценности при остром пиелонефрите у детей остаются ограниченными и требуют дальнейшего изучения [7, 9, 10, 12].

Цель исследования — оценить уровни IL-6 и IL-8 в сыворотке крови у детей с острым пиелонефритом и определить их диагностическую значимость в качестве иммунологических маркеров активности инфекционно-воспалительного процесса.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 детей в возрасте от 3 до 15 лет с клинически и лабораторно подтвержденным острым пиелонефритом, проходивших обследование и лечение в клинике Ташкентского государственного медицинского университета в период с 2023 по 2025 год. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей сопоставимого возраста без клинических и лабораторных признаков ИМС.

Диагноз «острый пиелонефрит» устанавливали на основании клинических симптомов, данных анамнеза, результатов общего анализа крови и мочи, бактериологического исследования мочи, а также ультразвукового исследования органов мочевой системы.

Концентрации IL-6 и IL-8 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA (АО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкциями производителя используемых диагностических наборов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Для оценки различий между группами применяли критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этические аспекты исследования

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Ташкентского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 25 мая 2023 г.). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.). До включения детей в исследование от родителей (законных представителей) было получено письменное информированное

добровольное согласие на участие детей в исследовании.

Результаты и обсуждение

Клинические проявления острого пиелонефрита характеризовались преобладанием лихорадки, которая наблюдалась у 58 (85,3%) детей. Интоксикационный синдром зарегистрирован у 54 (79,4%) пациентов, боли в животе или поясничной области — у 41 (60,3%), дизурические расстройства — у 29 (42,6%). Среди лабораторных признаков воспаления наиболее часто выявлялись лейкоцитурия — у 63 (92,6%) пациентов, бактериурия — у 49 (72,1%), протеинурия — у 22 (32,4%), лейкоцитоз периферической крови — у 47 (69,1%) и повышение скорости оседания эритроцитов — у 52 (76,5%) детей.

Иммунологическое исследование показало статистически значимое повышение концентраций провоспалительных цитокинов у детей основной группы. Средний уровень IL-6 составил $28,6 \pm 2,4$ пг/мл против $7,8 \pm 0,9$ пг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$). Концентрация IL-8 также была значительно выше и составила $44,3 \pm 3,6$ пг/мл против $12,5 \pm 1,4$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$).

При более тяжелом клиническом течении заболевания уровень IL-6 составил $32,4 \pm 2,8$ пг/мл, IL-8 — $49,7 \pm 4,1$ пг/мл, тогда как при менее выраженном течении заболевания данные показатели составляли соответственно $21,3 \pm 2,1$ пг/мл и $35,6 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Основные клинико-лабораторные и иммунологические показатели обследованных детей представлены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации провоспалительного иммунного ответа при остром пиелонефрите у детей. Достоверное повышение концентраций IL-6 и IL-8 отражает интенсивность воспалительного процесса и подтверждает участие данных цитокинов в патогенезе ИМС.

Увеличение IL-8 имеет важное патогенетическое значение, поскольку данный цитокин участвует в хемотаксисе и активации нейтрофилов, а его повышение ассоциируется с лейкоцитурией и бактериурией [4, 7, 9, 12]. Установленная взаимосвязь между клинической активностью заболевания и концентрацией провоспалительных цитокинов позволяет рассматривать IL-6 и IL-8 как дополнительные иммунологические маркеры активности острого пиелонефрита у детей.

Полученные результаты согласуются с данными Махура А. и соавт. [9], которые также вы-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

TABLE 1. CLINICAL, LABORATORY, AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

Показатель Indicator	Основная группа Study group (n = 68)	Контрольная группа Control group (n = 30)	p
Возраст, годы Age, years	8,7±0,5	8,4±0,6	> 0,05
Девочки, n (%) Girls, n (%)	44 (64,7%)	18 (60,0%)	> 0,05
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	24 (35,3%)	12 (40,0%)	> 0,05
Лейкоциты крови, × 10⁹/л Blood leukocytes, × 10 ⁹ /L	12,8±0,7	6,4±0,4	< 0,001
СОЭ, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate (ESR), mm/h	24,6±1,8	7,2±0,6	< 0,001
Лейкоцитурия, n (%) Leukocyturia, n (%)	63 (92,6%)	0 (0%)	< 0,001
Бактериурия, n (%) Bacteriuria, n (%)	49 (72,1%)	0 (0%)	< 0,001
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	28,6±2,4	7,8±0,9	< 0,001
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	44,3±3,6	12,5±1,4	< 0,001

явили значительное повышение сывороточных уровней IL-6 и IL-8 у детей с острым пиелонефритом. Аналогичные результаты представлены в исследовании Sheu J.N. и соавт. [12], где увеличение концентраций указанных цитокинов коррелировало с выраженностью воспалительной реакции.

Исследование Krzemie G. и соавт. [7] показало, что уровни IL-6 и IL-8 могут использоваться не только как показатели активности воспалительного процесса, но и как потенциальные биомаркеры тяжести ИМС. Полученные нами результаты подтверждают данную концепцию. Кроме того, они соответствуют данным систематического обзора последних лет, подтвердившего диагностическую ценность IL-6 и IL-8 при ИМС у детей [6].

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями, посвященными иммуногенетическим механизмам воспалительных заболеваний у детей. Эти работы показали, что особенности цитокиновой регуляции и генетически обусловленного иммунного ответа могут оказывать влияние на выраженность воспалительного процесса [1, 2]. Настоящее исследование дополняет эти данные, демонстрируя диагностическую значимость IL-6 и IL-8 при остром пиелонефрите у детей.

Практическая значимость исследования заключается в возможности использования уровней IL-6 и IL-8 в качестве дополнительных критериев оценки активности воспалительного процесса наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями, что способствует

более точной оценке тяжести заболевания и оптимизации лечебно-диагностической тактики.

Заключение

Таким образом, повышение сывороточных концентраций IL-6 и IL-8 у детей с острым пиелонефритом подтверждает их участие в развитии воспалительного процесса и свидетельствует о возможности использования данных цитокинов в качестве дополнительных иммунологических маркеров активности заболевания. Для под-

тверждения полученных результатов и уточнения диагностической и прогностической ценности IL-6 и IL-8 целесообразно проведение дальнейших многоцентровых исследований с участием большего числа пациентов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Ташкентского государственного медицинского университета за содействие в выполнении исследования.

Список литературы / References

1. Дустбабаева Н.Д., Ирсалиева Ф.Х., Нурматова Н.Ф., Байбекова В.Ф., Айдарова Н.П., Ахмедов Х.С. Полиморфизм rs2275913 гена IL17A в узбекской популяции и его связь с развитием аллергического ринита // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 443-448. [Dustbabaeva N.D., Irsaliyeva F.Kh., Nurmatova N.F., Baybekova V.F., Aydarova N.P., Akhmedov Kh.S. IL17A rs2275913 gene polymorphism in Uzbek ethnic group and its linkage with development of allergic rhinitis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 443-448. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-450-IGP.
2. Ирсалиева Ф.Х., Дустбабаева Н.Д., Камалов З.С., Зиядуллаев Ш.Х., Нурматова Н.Ф., Ахмедов Ж.Х. Полиморфизм IL17A rs2275913 и особенности иммунологических показателей у больных персистирующим аллергическим ринитом при проведении аллерген-специфической терапии // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 449-460. [Irsaliyeva F.Kh., Dustbabaeva N.D., Kamalov Z.S., Ziyadullaev Sh.Kh., Nurmatova N.F., Akhmedov Zh.Kh. IL17A rs2275913 polymorphism and features of immunological parameters in patients with persistent allergic rhinitis during allergen-specific immunotherapy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 449-460. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-440-IPA.
3. Benson M., Jodal U., Andreasson A., Karlsson A., Rydberg J., Svanborg C. Interleukin-6 response to urinary tract infection in childhood. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, Vol. 13, no. 7, pp. 612-616.
4. Godaly G., Proudfoot A.E., Offord R.E., Svanborg C., Agace W.W. Role of epithelial interleukin-8 (IL-8) and neutrophil IL-8 receptor A in Escherichia coli-induced transuroepithelial neutrophil migration. *Infect. Immun.*, 1997, Vol. 65, no. 8, pp. 3451-3456.
5. Hedges S., Svanborg C. The mucosal cytokine response to urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1994, Vol. 4, no. 2, pp. 89-93.
6. Hosseini M., Ahmadzadeh H., Toloui A., Ahmadzadeh K., Madani Neishaboori A., Rafiei Alavi S.N., Gubari M.I.M., Jones M.E., Ataei F., Yousefifard M., Ataei N. The value of interleukin levels in the diagnosis of febrile urinary tract infections in children and adolescents; a systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Urol.*, 2022, Vol. 18, no. 2, pp. 211-223.
7. Krzemień G., Szmigielska A., Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M. Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor β 1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2016, Vol. 41, no. 3, pp. 260-267.
8. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Leung A.A.M., Hon K.L. Urinary tract infection in children. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, 2019, Vol. 13, no. 1, pp. 2-18.
9. Mahyar A., Ayazi P., Maleki M.R., Daneshi-Kohan M.M., Sarokhani H.R., Hashemi H.J., Talebi-Bakhshayesh M. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children. *Korean J. Pediatr.*, 2013, Vol. 56, no. 5, pp. 218-223.
10. Maringhini S., Alaygut D., Corrado C. Urinary tract infection in children: an up-to-date study. *Biomedicines*, 2024, Vol. 12, no. 11, 2582. doi: 10.3390/biomedicines12112582.
11. Shaikh N., Morone N.E., Bost J.E., Farrell M.H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2008, Vol. 27, no. 4, pp. 302-308.

12. Sheu J.N., Chen M.C., Lue K.H., Cheng S.L., Lee I.C., Chen S.M., Tsay G.J. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine*, 2006, Vol. 36, no. 5-6, pp. 276-282.
13. Simões e Silva A.C., Oliveira E.A. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2015, Vol. 91, no. 6, Suppl. 1, pp. S2-S10.
14. Tullus K., Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10237, pp. 1659-1668.

Авторы:

Нурматова Н.Ф. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней № 1, Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Хабибуллоева Б.Р. — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней № 1, Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Authors:

Nurmatova N.F., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases No. 1, Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Khabibulloeva B.R., Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases No. 1, Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Поступила 25.04.2026
Принята к печати 30.07.2026

Received 25.04.2026
Accepted 30.07.2026

ПРОДУКЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ *IN VITRO* У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Пашнина И.А.¹, Криволапова И.М.², Давиденко А.М.¹,
Корепапова Д.Е.¹, Семенов А.В.^{1, 3, 4}

¹ ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Виром”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС), до настоящего времени представляет актуальную проблему для здравоохранения во всем мире, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении этого заболевания. В патогенезе ХВГС важную роль играют цитокины (ЦК) – универсальные регуляторы механизмов иммунного ответа. Изучение продукции ЦК клетками крови при воздействии различных стимуляторов *in vitro* позволяет получить углубленную информацию о функционировании клеток-продуцентов. В связи с этим, целью настоящей работы явилось исследование продукции цитокинов лейкоцитами периферической крови больных ХВГС при стимуляции *in vitro*. Обследованы 22 ребенка с ХВГС и 29 условно здоровых детей (УЗД), средний возраст 10 л 4 мес и 10 л 9 мес, соответственно. Образцы гепаринизированной крови разводили средой RPMI-1640, готовили серию: контрольный образец без стимулятора; образец, стимулированный фитогемагглютинином (ФГА); образец, стимулированный агонистическими антителами к CD3 (aCD3); образец, стимулированный агонистическими антителами к CD3 и к CD28 (aCD28). Образцы крови инкубировали 24 ч (37 °С, 5% CO₂). Определение концентрации IL-6, IL-8 и IL-17 в супернатантах культур клеток проводили методом ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия). Статистическую обработку данных проводили с помощью критерия Манна–Уитни и критерия знаков. Установлено, что у здоровых детей и больных

Адрес для переписки:

Давиденко Ангелина Михайловна
ФБУН «Федеральный научно-исследовательский
институт вирусных инфекций “Виром”»
620030, Россия, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23.
Тел.: 8 (343) 261-99-47.
E-mail: davibenkoangelina@gmail.com

Address for correspondence:

Angelina M. Davidenko
Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”
23 Letnyaya St
Yekaterinburg
620030 Russian Federation
Phone: +7 (343) 261-99-47.
E-mail: davibenkoangelina@gmail.com

Образец цитирования:

И.А. Пашнина, И.М. Криволапова, А.М. Давиденко,
Д.Е. Корепапова, А.В. Семенов «Продукция
провоспалительных цитокинов клетками
периферической крови при стимуляции *in vitro*
у детей с хроническим гепатитом С» // Российский
иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4.
С. 1137-1142.
doi: 10.46235/1028-7221-17527-POI

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

For citation:

I.A. Pashnina, I.M. Krivolapova, A.M. Davidenko,
D.E. Korepanova, A.V. Semenov “Production of inflammatory
cytokines by *in vitro* stimulated peripheral blood cells in
children with chronic viral hepatitis C”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1137-1142.
doi: 10.46235/1028-7221-17527-POI

© Pashnina I.A. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17527-POI

с ХВГС спонтанная продукция ИЛ-6 и ИЛ-17 клетками крови не различалась, тогда как уровень ИЛ-8 был выше при вирусной инфекции. Воздействие различных стимуляторов *in vitro* привело к увеличению концентраций всех исследованных ЦК в обеих группах пациентов. Концентрация ИЛ-8 в группе ХВГС была ниже контрольной во всех трех вариантах стимуляции. Уровень ИЛ-6 и ИЛ-17 у больных ХВГС при сочетанном воздействии аCD3 и аCD28 был ниже, чем у здоровых, уровень ИЛ-6 при изолированном воздействии аCD3 также был меньше контрольного. Таким образом, у больных с ХВГС наблюдалась повышенная спонтанная концентрация ИЛ-8 и снижение стимулированного уровня всех исследованных провоспалительных ЦК. Это указывает на снижение резервных возможностей клеток-продуцентов в условиях хронической инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инфекционные заболевания, дети, цитокины, стимуляция *in vitro*, Т-клеточный рецептор

PRODUCTION OF INFLAMMATORY CYTOKINES BY *IN VITRO* STIMULATED PERIPHERAL BLOOD CELLS IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Pashnina I.A.^a, Krivolapova I.M.^b, Davidenko A.M.^a, Korepanova D.E.^a, Semenov A.V.^{a, c, d}

^a Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

^c B. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

^d Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Chronic viral hepatitis C (ChVHC) is still a relevant problem for healthcare worldwide, despite significant advances in the diagnosis and treatment of this disease. Cytokines (CTs) play an important role in the pathogenesis of ChVHC, since they are universal regulators of immune response mechanisms. Studying the production of CTs by blood cells under the influence of various stimulants *in vitro* provides in-depth information about functioning of the producer cells. In this regard, the aim of this work was to study the production of cytokines by *in vitro* stimulated peripheral blood leukocytes from patients with ChVHC. The study group included 22 children with ChVHC and 29 conditionally healthy children, (mean age: 10 years, and 4 months; 10 years and 9 months, respectively). Samples of heparinized blood were diluted with RPMI-1640 medium. The following series were prepared: the control sample without stimulant; a specimen supplied with phytohemagglutinin (Sigma); a sample stimulated with agonistic antibodies to CD3 (aCD3, Biocon, Russia); a specimen treated with agonistic antibodies to CD3 (Biocon, Russia) and to CD28 (aCD28, Beckman Coulter, USA). The blood samples were incubated for 24 hours (37 °C, 5% CO₂). The concentration of IL-6, IL-8, and IL-17 was determined in the cell culture supernatants using ELISA technique (Vector-Best, Russia). Statistical analysis was performed by the Mann–Whitney test and the sign test. It was found that spontaneous production of IL-6 and IL-17 by blood cells did not differ between healthy children and patients with ChVHC, whereas IL-8 levels were higher in viral infection. *In vitro* exposure to various stimulants led to increased concentrations of all studied CTs complexes in both patient groups. The IL-8 concentration in the ChVHC group was lower than the control values in all three stimulation variants. In cell cultures from ChVHC patients with combined aCD3 and aCD28 exposure, IL-6 and IL-17 levels were lower than in healthy controls. IL-6 contents were also lower than in controls exposed to aCD3 alone. Thus, patients with ChVHC had elevated spontaneous IL-8 concentrations and decreased stimulated levels of all studied proinflammatory CTs. This finding suggests a decreased reserve capacity of CT-producing blood cells during chronic infection.

Keywords: chronic hepatitis C, infection diseases, children, cytokines, stimulation *in vitro*, T cell receptor

Работа выполнена в рамках гос. задания ФГБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора (регистрационный номер НИОКТР 126021116989-8).

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС), представляет актуальную проблему для здравоохранения во всем мире, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении этого заболевания. По данным ВОЗ, в 2023 г. более 50 млн человек являлись носителями ХВГС инфекции [2, 10]. В патогенезе ХВГС, как и любых воспалительных заболеваний, важную роль играют цитокины (ЦК), т.к. они являются универсальными регуляторами механизмов иммунного ответа на любые патогены, включая вирусные [6]. Определение ЦК при различных заболеваниях проводят в сыворотке, плазме крови, слюне и других биологических жидкостях [3]. Возможно также исследовать продукцию ЦК клетками крови при воздействии различных стимуляторов *in vitro*. Для индукции синтеза ЦК используют митогены (ФГА, форболмиристилацетат, конкавалонин А и др.), антитела к рецепторам конкретных клеток, антигены микроорганизмов [3, 4]. Воздействие митогенов отражает общий пролиферативный потенциал клеток и уровень их функциональных резервов, а стимуляция рецепторов в разных вариантах дает представление о реактивности Т-лимфоцитов, в зависимости от степени их предварительной активации [4, 7, 11]. В связи с этим, целью настоящей работы явилось исследование продукции ЦК лейкоцитами периферической крови больных ХВГС при стимуляции *in vitro*.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом в ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора (протокол № 6 от 20.03.2026).

В исследование включены группы детей от 6 до 17 лет: 22 ребенка с ХВГС (средний возраст 10 лет 4 мес.), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении и 29 УЗД (средний возраст 10 лет 9 мес.), которые были приняты на обследование в поликлиническое отделение ГАУЗ СО «ОДКБ». В отношении УЗД было установлено отсутствие признаков острого или хронического инфекционного процесса. Основанием для включения в группу ХВГС служили наличие РНК возбудителя и сведения о вирусной нагрузке (данные историй болезни).

Для проведения исследования гепаринизированную кровь, отобранную в вакуумные

пробирки, смешивали со средой RPMI-1640 (НПП ПанЭко, Россия), содержащей глутамин, в пропорции 1:9. Схема эксперимента включала 4 типа образцов: контрольный образец (без стимулятора); образец, стимулированный ФГА (конечная концентрация 20 мкг/мл; Sigma); образец, стимулированный aCD3 (2 мкг/мл; Биокон, Россия); образец, стимулированный aCD3 (2 мкг/мл) и aCD28 (0,8 мкг/мл; aCD28, Beckman Coulter, США). После 24-часовой инкубации (37 °C, 5% CO₂) пробы центрифугировали, собирали супернатанты, которые единожды замораживали и сохраняли при -20 °C до проведения анализа. Концентрации ЦК IL-6, IL-8 и IL-17 в надосадочной жидкости культур клеток цельной крови определяли иммуноферментным способом (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистический анализ различий между группами выполняли непараметрическим критерием Манна–Уитни. Для сравнения сопряженных переменных (уровень ЦК без стимулятора и при стимуляции) применяли критерий знаков.

Для сравнения сопряженных переменных (уровень ЦК без стимулятора и при стимуляции) применяли критерий знаков.

Результаты и обсуждение

При оценке концентрации провоспалительных ЦК в культурах клеток цельной крови при инкубации без стимулятора показано, что медианные значения концентрации IL-6 и IL-17 у больных ХВГС и УЗД не различались (табл. 1). При этом, в обеих обследованных группах, уровень IL-17 имел нулевые значения. Существенное увеличение спонтанной продукции IL-8, выявленное у детей с ХВГС, свидетельствует об активном участии данного медиатора воспаления в патогенезе хронической вирусной инфекции. По литературным данным, в сыворотке крови пациентов с ХВГС наблюдается повышение уровней IL-6, IL-8 и IL-17 [5, 8, 9]. Данные о выработке перечисленных ЦК клетками крови *in vitro* в литературе за последнее десятилетие отсутствуют.

Синтез всех исследованных провоспалительных ЦК лейкоцитами крови при воздействии различных стимуляторов был существенно выше ($p < 0,01$) их спонтанной продукции как у здоровых, так и у больных детей (табл. 1). То есть, использование стимуляторов снимает ограничение, касающееся низкой концентрации этих белков в сыворотке крови и в культурах клеток. Нами ранее выявлено, что при аутоиммунной патологии стимуляция *in vitro* также приводила к усилению продукции ЦК, даже если их исходный уровень был неопределяемым [1].

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ IL-6, IL-8 И IFN γ В СУПЕРНАТАНТАХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР У БОЛЬНЫХ С ХВГС И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

TABLE 1. CONCENTRATION OF IL-6, IL-8, AND IFN γ IN THE SUPERNATANTS OF CELL CULTURES IN PATIENTS WITH CHC AND CONDITIONALLY HEALTHY CHILDREN

Цитокин, пг/мл Cytokines, pg/mL	Вариант инкубации Option of incubation	Группа Group				U	p
		УЗД Healthy children		ХВГС CVHC			
		n	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	n	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})		
IL-6	Спонтанный Spontaneous	28	42,5 (20,0-155,0)	16	84,0 (18,5-115,0)	213,0	0,800
	ФГА PHA	28	4892,5 (4137,5-5457,5)	16	4645,0 (4550,0-4845,0)	203,5	0,621
	aCD3	28	4857,5 (3952,5-5342,5)	16	745,0 (495,0-4660,0)	101,0	0,002
	aCD3/aCD28	28	5012,5 (3997,5-5535,0)	16	4210,0 (1105,0-4620,0)	122,0	0,012
IL-8	Спонтанный Spontaneous	29	84,0 (35,0-134,0)	22	174,0 (110,0-456,0)	197,5	0,019
	ФГА PHA	29	1206,0 (986,0-1396,0)	20	811,0 (730,0-889,0)	22,5	0,000
	aCD3	29	1198,0 (1050,0-1388,0)	20	742,0 (573,0-890,0)	39,5	0,000
	aCD3/aCD28	29	1200,0 (1032,0-1398,0)	20	813 (718,0-892,0)	51,0	0,000
IFN-17	Спонтанный Spontaneous	29	0,0 (0,0-0,0)	22	0,0 (0,0-0,3)	253,5	0,215
	ФГА PHA	29	138,0 (71,0-186,0)	22	93,0 (53,0-162,0)	251,5	0,201
	aCD3	29	10,0 (1,0-14,0)	22	11,5 (4,0-24,0)	237,0	0,122
	aCD3/aCD28	29	4,0 (2,0-11,0)	22	11,5 (6,0-21,0)	180,0	0,008

Примечание. n – количество пациентов; Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) – медиана (25-й – 75-й процентиля); U – U-критерий Манна–Уитни; p – уровень значимости различий.

Note. n, number of patients; Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), median (25th – 75th percentiles); U, Mann–Whitney U test; p, significance level.

При воздействии ФГА выработка IL-6 и IL-17 в группах с ХВГС и УЗД не различались, продукция IL-8 была существенно ниже у больных ХВГС (табл. 1). Изолированная стимуляция клеток через Т-клеточный рецептор и сочетанная индукция aCD3 и aCD28 приводила к более низкой продукции всех исследованных ЦК у детей с ХВГС (табл. 1). Подавленная стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов при ХВГС связана с исчерпанием ресурсов клеток-продуцентов на фоне персистирующего воспаления и непрерывной активации. При этом базальная концентрация IL-8 у детей с ХВГС превышала таковую у УЗД. Такие разнонаправленные изменения под-

тверждают гипотезу об исходной гиперактивации и функциональном истощении иммунокомпетентных клеток.

Обращает на себя внимание, что выработка IL-6 у пациентов с ХВГС при изолированной стимуляции aCD3 была значительно ниже, чем при сочетанной aCD3 и aCD28 ($p < 0,001$). Присоединение антител к CD3 приводит к активации клеток через Т-клеточный рецептор. Принято считать, что ответ на изолированную стимуляцию свойственен преимущественно активированным Т-клеткам, лишенным корцептора CD28 [11]. Для полноценной активации наивных Т-лимфоцитов этот рецептор не-

обходим. Совместное действие антител к CD3 и CD28 *in vitro* имитирует процесс презентации антигена антигенпрезентирующим клеткам [7]. Можно допустить, что истощение резерва IL-6-продуцирующих клеток касается главным образом эффекторных лимфоцитов и клеток памяти, в то время как наивные Т-клетки в основном сохраняют свои функции.

Заключение

Установлено, что у здоровых детей и больных ХВГС спонтанная продукция IL-6 и IL-17 клетками крови не различалась, тогда как уровень IL-8 был выше при вирусной инфекции. Воздействие различных стимуляторов *in vitro* привело к увеличению концентраций всех исследованных ЦК в обеих группах пациентов. Концентрация IL-8 в группе ХВГС была ниже контрольной во всех трех вариантах стимуляции. Уровень IL-6 и IL-17 у больных ХВГС при сочетанном воздей-

ствии aCD3 и aCD28 был ниже, чем у УЗД, а уровень IL-6 при изолированном воздействии aCD3 также был меньше контрольного. Таким образом, у больных с ХВГС наблюдалась повышенная спонтанная концентрация IL-8 и снижение стимулированного уровня всех исследованных провоспалительных ЦК. Это указывает на снижение резервных возможностей клеток-продуцентов в условиях хронической инфекции. Использование стимуляторов различной природы позволило выявить закономерности, которые не проявлялись при исследовании спонтанного синтеза ЦК и является перспективным подходом для изучения продукции ЦК при вирусных инфекциях и другой патологии.

Благодарности

Выражаем благодарность врачу-иммунологу ГАУЗ СО ОДКБ Е.Н. Салохиной за вклад в отбор пациентов для исследования.

Список литературы / References

1. Пашнина И.А., Криволапова И.М. Уровень интерлейкина 17 и интерферона γ в супернатантах культур цельной крови при стимуляции антителами к CD3 и CD28 у детей с артритом различной этиологии // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13 (22), № 3. С. 1239-1243. [Pashnina I.A., Krivolapova I.M. Level of interleukin 17 and interferon γ in supernatants of whole blood cultures stimulated with antibodies to CD3 and CD28 in children with arthritis of various etiologies. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 3, pp. 1239-1243. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210007262-3.
2. Рейнгардт Д.Э., Останкова Ю.В., Лялина Л.В., Ануфриева Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С среди пациентов с рецидивом заболевания на терапии препаратами прямого противовирусного действия // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2023. Т. 15, № 4. С. 86-93. [Reingardt D.E., Ostankova Yu.V., Lyalina L.V., Anufrieva E.V., Semenov A.V., Totolyan A.A. Prevalence of drug resistance mutations of hepatitis C virus among patients with relapse of the disease on direct-acting antiviral therapy. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, no. 4, pp. 86-93. (In Russ.)]
3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал, 2013. Т. 13, № 3. С. 18-41. [Simbircev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal*, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 18-41. (In Russ.)]
4. Федорова П.О., Чикилева И.О., Токатлы А.И., Усов А.И., Билан М.И., Нифантьев Н.Э., Киселевский М.В. Особенности экспансии и иммунофенотипа первичной культуры НК- и НКТ-клеток человека под действием различных активаторов пролиферации // Российский биотерапевтический журнал, 2025. Т. 24, № 4. С. 64-76. [Fedorova P.O., Chikileva I.O., Tokatly A.I., Usov A.I., Bilan M.I., Nifantiev N.E., Kiselevskiy M.V. Features of expansion and immunophenotype of primary culture of human NK and NKT cells under the influence of various proliferation activator. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*, 2025, Vol. 24, no. 4, pp. 64-76. (In Russ.)]
5. Abbas A.H., AL-Tae H.A. Serum levels of Interleukin-6 in patients chronically infected with hepatitis C virus and their correlation with biochemical liver markers. *Malays. J. Microbiol.*, 2024, Vol. 20, no. 6 (Special Issue), pp. 319-327.
6. Bader El Din N.G., Farouk S. Exploring the impact of different inflammatory cytokines on hepatitis C virus infection. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2024, Vol. 44, no. 6, pp. 233-243.
7. Kohler K., Ganser A., Andre T., Roth G., Grosse-Hovest L., Jung G., Brock R. Stimulus dependence of the action of small-molecule inhibitors in the CD3/CD28 signalling network. *ChemMedChem*, 2008, Vol. 3, no. 9, pp. 1404-1411.

8. Najem H.F., Al Sugmiany R.Z., Zeidan M.M. Estimating the concentration level interleukin 6 and interleukin 8 in the plasma of patients with chronic hepatitis B and C viral. *AIP Conf. Proc.*, 2026, Vol. 3396, no. 1, 030028. doi: 10.1063/5.0318744.
9. Sahu U., Biswas D., Prajapati V.K., Singh A.K., Samant M., Khare P. Interleukin-17 – A multifaceted cytokine in viral infections. *J. Cell. Physiol.*, 2021, Vol. 236, no. 12, pp. 8000-8019.
10. Solitano V., Plaz Torres M.C., Pugliese N., Aghemo A. Management and Treatment of Hepatitis C: Are There Still Unsolved Problems and Unique Populations? *Viruses*, 2021, Vol. 13, no. 6, 1048. doi: 10.3390/v13061048.
11. Trimble L.A., Shankar P., Patterson M., Daily J.P., Lieberman J. Human Immunodeficiency Virus-Specific Circulating CD8 T Lymphocytes Have Down-Modulated CD3 and CD28, Key Signaling Molecules for T-Cell Activation. *J. Virol.*, 2000, Vol. 74, no. 16, pp. 7320-7330.

Авторы:

Пашина И.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Вирум”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Криволапова И.М. — к.б.н., биолог клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Давиденко А.М. — стажер-исследователь ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Вирум”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Корепанова Д.Е. — младший научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Вирум”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Екатеринбург, Россия

Семенов А.В. — д.б.н., доцент, директор ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций “Вирум”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; профессор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия.

Authors:

Pashnina I.A., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg, Russian Federation

Krivolapova I.M., Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Davidenko A.M., Researcher, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg, Russian Federation

Korepanova D.E., Junior Researcher, Laboratory of Respiratory Viral Infections, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”, Yekaterinburg, Russian Federation

Semenov A.V., PhD (Biology), Associate Professor, Director, Federal Research Institute of Viral Infections “Virom”; Professor, Institute of Natural Sciences and Mathematics, B. Yeltsin Ural Federal University; Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 30.04.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 28.07.2026

Received 30.04.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 28.07.2026

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО СИГНАЛИНГА И СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Поезжаев Е.А., Ковалева С.В., Тетерин Ю.В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия

Резюме. Процесс старения во многом связан с изменением функционирования всех звеньев иммунной системы, происходящим с возрастом и обозначаемым термином «иммуностарение». При этом иммуностарению подвержены клетки как адаптивного, так и врожденного иммунитета, включая нейтрофильные гранулоциты (НГ), что может приводить к неэффективности механизмов противоинфекционного иммунитета и обуславливать развитие возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов. В связи с изложенным, является необходимым и актуальным уточнение особенностей молекулярного сигналинга и субпопуляционного состава НГ у лиц пожилого и старческого возраста, что позволит определить потенциальные точки приложения для иммуноотрапевтического воздействия. Цель — выявить ассоциированные с процессом старения особенности молекулярного сигналинга и субпопуляционного состава нейтрофильных гранулоцитов у лиц пожилого и старческого возраста. Выполнено иммунофенотипирование НГ периферической крови (ПК) 20 условно здоровых лиц пожилого и старческого возраста от 60 до 89 лет методом проточной цитометрии. Определялась плотность экспрессии ICAM-1 (CD54), FcγRIII (CD16), L-селектина (CD62L), CXCR1 (CD181), CXCR4 (CD184), CXCR2 (CD182), внутриклеточное содержание субъединицы p50 NF-κB в НГ. Показано, что у исследуемых лиц пожилого и старческого возраста p50 NF-κB содержится в 99,18 (99,06–99,27)% НГ с показателем MFI NF-κB 17,13 (15,65–19,80) × 10⁴. При этом доля НГ, не содержащих p50 NF-κB, составила 0,73 (0,58–0,79)%. Также установлено наличие 4 субпопуляций НГ: зрелой субпопуляции НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1⁺CXCR4⁺CXCR2⁺, составившей 88,98 (87,83–91,49)%, субпопуляции зрелых реверсированных НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4^{dim}CXCR2⁺ — 6,93 (4,31–7,51)%, иммуносупрессивной субпопуляции НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4⁺CXCR2⁺ — 4,01 (3,88–4,50)%, субпопуляции НГ «ветеранов» с фенотипом CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4^{bright}CXCR2⁺ — 0,32 (0,28–0,34)%. Установлено наличие 4 субпопуляций НГ в ПК условно здоровых лиц пожилого и старческого возраста без признаков инфекционно-воспалительных заболеваний и декомпенсированной хронической патологии:

Адрес для переписки:

Поезжаев Елисей Андреевич
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
Тел.: 8 (961) 587-61-47.
E-mail: epoezhaev.ep@gmail.com

Address for correspondence:

Elisey A. Poezhaev
Kuban State Medical University
4 Mitrofan Sedin St
Krasnodar
350063 Russian Federation
Phone: +7 (961) 587-61-47.
E-mail: epoezhaev.ep@gmail.com

Образец цитирования:

Е.А. Поезжаев, С.В. Ковалева, Ю.В. Тетерин
«Особенности молекулярного сигналинга и субпопуляционного состава нейтрофильных гранулоцитов у лиц пожилого и старческого возраста»
// Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1143–1148.
doi: 10.46235/1028-7221-17535-FOM
© Поезжаев Е.А. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Poezhaev, S.V. Kovaleva, Yu.V. Teterin “Features of molecular signaling and subset composition of neutrophil granulocytes in elderly and senile individuals”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1143–1148.
doi: 10.46235/1028-7221-17535-FOM
© Poezhaev E.A. et al., 2026
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17535-FOM

зрелой субпопуляции НГ $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$, субпопуляции зрелых реверсированных НГ $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1^+CXCR4^{dim}CXCR2^+$, иммуносупрессивной субпопуляции НГ $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$, субпопуляции НГ «ветеранов» с фенотипом $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^{bright}CXCR2^-$. Наличие НГ субпопуляции $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^{bright}CXCR2^-$ у лиц пожилого и старческого возраста является одним из признаков иммуностарения и связано с развитием состояния хронического воспаления низкой степени активности. Присутствие в ПК субпопуляции НГ с фенотипом $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$ НГ отражает функциональное истощение НГ, развивающееся вследствие длительной персистенции антигенов в организме. Увеличение содержания субпопуляций НГ $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^{bright}CXCR2^-$ и $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$ может использоваться в качестве маркера развития патологического иммуностарения, так как ассоциировано с дисфункциями НГ при старении и отражает риск развития и тяжесть течения возраст-ассоциированной патологии.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, иммуностарение, молекулярный сигналинг, лица пожилого и старческого возраста, субпопуляции, эксперимент *in vitro*

FEATURES OF MOLECULAR SIGNALING AND SUBSET COMPOSITION OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN ELDERLY AND SENILE INDIVIDUALS

Poezzhaev E.A., Kovaleva S.V., Teterin Yu.V.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. The aging process is associated with age-related changes in the functioning of the immune system, termed “immunosenescence”. This condition affects both adaptive and innate immune cells, including neutrophil granulocytes (NG), which can lead to the failure of anti-infective immunity and development of age-associated diseases and geriatric syndromes. Therefore, it is necessary to clarify the characteristics of molecular signaling and subset composition of NG in elderly and senile individuals, which will allow us to identify potential application areas for immunotherapy. Our objective was to identify aging-associated features of molecular signaling and the subset composition of neutrophil granulocytes in elderly and senile individuals. We performed immunophenotyping of peripheral blood (PB) NG in 20 conditionally healthy individuals aged 60 to 89 years using flow cytometry. The expression of CD54, CD16, CD62L, CXCR1, CXCR4, CXCR2, and intracellular content of the NF- κ B p50 subunit in NG were determined. We have demonstrated that in the studied individuals, p50 NF- κ B was present in 99.18 (99.06–99.27)% of NGs with the MFI of $17.13 (15.65–9.80) \times 10^4$. The content of NGs lacking NF- κ B was 0.73 (0.58–0.79)%. Also we established the presence of 4 NG subsets: the mature NG subset $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$ – 88.98 (87.83–91.49)%, the mature reversed NG subset $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1^+CXCR4^{dim}CXCR2^+$ – 6.93 (4.31–7.51)%, the immunosuppressive NG subset $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$ – 4.01 (3.88–4.50)%, the “veteran” NG subset with $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^{bright}CXCR2^-$ phenotype – 0.32 (0.28–0.34)%. The presence of 4 NG subsets in the PB of conditionally healthy elderly and senile individuals was assessed: the mature NG subset $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$, the subset of mature reversed NG $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1^+CXCR4^{dim}CXCR2^+$, immunosuppressive NG subset $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$, and the subset of “veterans” NG – $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^{bright}CXCR2^-$. The presence of the $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^{bright}CXCR2^-$ NG subset in elderly and senile individuals is a hallmark of immunosenescence, being associated with inflammaging. The presence of $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$ NG subset in PB reflects the exhaustion of NGs, which develops due to prolonged antigen persistence in the body. An increase in the $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^{bright}CXCR2^-$ and $CD54^+CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1^+CXCR4^+CXCR2^+$ NG subpopulations may be used as a marker for pathological immunosenescence, since it is associated with NG dysfunction during aging and reflects the risk and severity of age-associated disorders.

Keywords: neutrophilic granulocytes, subsets, immunosenescence, molecular signaling, elderly and senile individuals, *in vitro* studies

Исследование выполнено в рамках государственного задания, номер государственного учета НИОКР 125072208862-7 от 22.07.2025.

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений взаимосвязь процесса старения с изменением функционирования всех звеньев иммунной системы (ИС), происходящего с возрастом и обозначаемого термином «иммуностарение» [2]. В частности, с возрастом происходит накопление стареющих клеток ИС, которые, несмотря на утрату пролиферативной активности, продуцируют спектр молекул, получивший название ассоциированного со старением секреторного фенотипа (senescence-associated secretory phenotype, SASP). К компонентам SASP относят провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, TNF α), хемокины (CCL2, CXCL2, CXCL3), факторы роста (VEGF, PDGF), матриксные металлопротеиназы. При этом известно, что к возникновению SASP приводит активация в клетках ИС сигнального пути NF- κ B, происходящая вследствие повышенного образования молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), и их распознаванием паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR) у лиц пожилого и старческого возраста. В результате развивается состояние хронического неразрешающегося асептического воспаления низкой степени активности (inflammaging), способствующее многочисленным изменениям фенотипа и функционирования клеток ИС [7].

Влиянию иммуностарения в значительной мере подвержены нейтрофильные гранулоциты (НГ). Так, установлено, что стареющие НГ характеризуются экспрессией CXCR4, утратой экспрессии CXCR2 и снижением плотности экспрессии CD62L, что предотвращает восприятие сигнала, опосредуемого IL-8, и способствует сигналингу посредством CXCL12. В результате стареющие НГ теряют способность к миграции в очаг внедрения патогенов, но могут мигрировать в красный костный мозг и накапливаться в нем при сниженной способности макрофагов к их эффероцитозу. Продуцируя IL-1 β , стареющие НГ индуцируют переключение гемопоэза на продукцию преимущественно клеток миелоидного происхождения [11]. При этом образование лимфоидных клеток снижается, что является одним из основных факторов нарушения противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета в пожилом и старческом возрасте [9]. Кроме того, данные клетки потенцируют клеточное старение тканевого микроокружения посредством продукции активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) и образования нейтрофильных экс-

трацеллюлярных сетей (neutrophil extracellular traps, NETs), что способствует утяжелению течения возраст-ассоциированных заболеваний, в частности атеросклероза и болезни Альцгеймера, а также онкологической патологии [5, 6, 8].

Также был описан процесс реверсивной трансэндотелиальной миграции (reverse transendothelial migration, rTEM) НГ, происходящий вследствие секреции клетками стареющего тканевого микроокружения CXCL1 и его задержки в межэндотелиальных контактах, что приводит к возвращению НГ из тканей в системное кровообращение и, как следствие, снижению эффективности элиминации патогенов. При этом НГ, подвергшиеся rTEM, способны мигрировать в жизненно важные паренхиматозные органы, в частности легкие, подвергаться активации и вызывать повреждение тканей [3]. Было показано, что реверсированные НГ характеризуются появлением на цитоплазматической мембране ICAM-1 (CD54) и снижением плотности экспрессии CXCR2 [4, 12].

Кроме того, существуют данные о возникающей при длительной антигенной стимуляции в условиях хронического воспаления субпопуляции НГ с фенотипом CD16^{bright}CD62L^{dim} и сохраненной способностью к экстравазации. НГ данной субпопуляции мигрируют в очаг хронического воспаления и подавляют активацию Т-хелперов при распознавании антигена, образуя с ними иммунологический синапс и секретируя в него ROS. В результате развивается состояние неответственности, что делает иммунный ответ неэффективным и усугубляет течение инфекционно-воспалительных заболеваний [10].

Ранее нами были показаны дефекты НГ у лиц пожилого и старческого возраста с ХОБЛ, ассоциированные с нарушением фагоцитарной и микробицидной функций НГ [1]. Однако необходимо дальнейшее углубленное исследование популяционного состава и особенностей молекулярного сигналинга НГ у условно здоровых лиц пожилого и старческого возраста, а также при различных возраст-ассоциированных заболеваниях, что будет способствовать уточнению механизмов иммуностарения и позволит определить потенциальные мишени для иммунотерапевтического воздействия, направленного на коррекцию дисфункций НГ у лиц пожилого и старческого возраста.

Цель исследования — выявить ассоциированные с процессом старения особенности молекулярного сигналинга и субпопуляционного состава нейтрофильных гранулоцитов у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 условно здоровых лиц пожилого и старческого возраста (группа исследования, ГИ). Проводилось имму-

нофенотипирование НГ периферической крови методом проточной цитометрии (Beckman Coulter DxFLX, США, Китай) с определением экспрессии ICAM-1 (CD54), FcγRIII (CD16), L-селектина (CD62L), CXCR1 (CD181), CXCR4 (CD184), CXCR2 (CD182) и плотности экспрессии данных молекул по средней интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI). Кроме того, определялась активация сигнального пути NF-κB по транслокации молекулы p50 в ядро клетки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в среде программирования Python v.3.13 с использованием библиотек Pandas и SciPy. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью критерия Шапиро—Уилка. Учитывая отличный от нормального характер распределения количественных данных, они представлены в виде медианы с первым и третьим квартилями (Me [Q1; Q3]).

Результаты и обсуждение

В результате исследования активации NF-κB в НГ установлено, что в ГИ данный транскрипционный фактор активирован в 99,18 (99,06–99,27)% НГ с показателем MFI NF-κB 17,13 (15,65–19,80) × 10⁴. При этом содержание НГ с неактивированным NF-κB (NF-κB⁻ НГ) составило 0,73 (0,58–0,79)%.

При исследовании субпопуляционного состава НГ периферической крови в ГИ выявлено, что у лиц пожилого и старческого возраста циркулируют 4 субпопуляции НГ. Наиболее многочисленная субпопуляция, содержание которой составило 88,98 (87,83–91,49)%, имеет фенотип

CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1⁺CXCR4⁻CXCR2⁺ и характеризуется отсутствием CD54 и CXCR4, высокой плотностью экспрессии CD16 — 389,94 (235,72–454,95) × 10⁴, высокой плотностью экспрессии CD62L — 22,19 (19,33–26,16) × 10⁴, MFI CXCR1 составил 46,02 (38,11–52,36) × 10⁴, MFI CXCR2 — 4,24 (3,83–4,29) × 10⁴.

Содержание субпопуляции НГ с фенотипом CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4^{bright}CXCR2⁻ определялось на уровне 0,32 (0,28–0,34)%. При этом MFI CD54 составил 14,01 (13,38–17,75) × 10⁴, MFI CD16 — 275,67 (170,27–330,39) × 10⁴, MFI CD62L — 4,99 (3,99–5,46) × 10⁴, MFI CXCR1 — 56,15 (46,18–62,23) × 10⁴, MFI CXCR4 — 38,52 (23,24–54,89) × 10⁴.

Количество субпопуляции НГ с фенотипом CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4⁻CXCR2⁺ составило 4,01 (3,88–4,50)%. Для данной субпопуляции НГ характерна высокая плотность экспрессии CD16 — 308,61 (190,26–318,94) × 10⁴, а также низкая плотностью экспрессии CD62L — 5,54 (4,86–5,62) × 10⁴. При этом данные клетки экспрессируют CXCR1 с плотностью экспрессии 39,57 (32,52–41,67) × 10⁴ и CXCR2 с плотностью экспрессии 2,99 (2,81–3,01) × 10⁴, не экспрессируют CD54 и CXCR4.

Субпопуляция НГ с фенотипом CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1⁺CXCR4^{dim}CXCR2⁺ была представлена в количестве 6,93 (4,31–7,51)% и имела высокий уровень экспрессии CD16 — 432,60 (256,40–495,88) × 10⁴, высокий уровень экспрессии CD62L — 26,40 (23,09–28,95) × 10⁴, низкий уровень экспрессии CXCR4 — 19,80 (19,30–23,59) × 10⁴. Кроме того, данная субпопуляция экспрессировала CD54 с плотностью экспрессии 14,41 (12,78–17,20) × 10⁴, CXCR1 с плотностью экспрессии 53,29 (46,09–59,83) × 10⁴, CXCR2 с плотностью экспрессии 5,15 (5,07–5,29) × 10⁴.

В ходе проведенного исследования установлено наличие четырех субпопуляций НГ, циркулирующих в периферической крови лиц пожилого и старческого возраста. При этом наибольшую долю занимает субпопуляция НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1⁺CXCR4⁻CXCR2⁺. По имеющимся данным, зрелые НГ, вышедшие из красного костного мозга, не экспрессируют CXCR4 и экспрессируют CXCR1 и CXCR2, что позволяет им осуществлять хемотаксис в ответ на IL-8 [14]. Кроме того, известно, что зрелые функционально полноценные НГ характеризуются высокой плотностью экспрессии CD16 и CD62L, а также отсутствием CD54, что позволяет считать выявленную субпопуляцию НГ зрелыми «патрулирующими» клетками, способными к восприятию сигнала, опосредованного IL-8, и миграции в очаг воспаления. Возможное уменьшение содержания данной субпопуляции НГ у лиц пожилого и старческого возраста стоит расценивать как неблагоприятный прогностический признак, ассоциированный со сниженной эффективностью механизмов противоинфекционного иммунитета, что может усугублять физиологический иммунодефицит, связанный с возрастом, и обуславливать возникновение вторичного иммунодефицита.

Также была выявлена субпопуляция НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4^{bright}CXCR2⁻. Низкий уровень экспрессии CD62L в сочетании с высоким уровнем экспрессии CXCR4 характерен для гиперактивированных стареющих НГ, обладающих повышенной способностью к спонтанной продукции ROS и образованию NETs, запуску свободнорадикального повреждения и клеточного старения в окружающих тканях, а также способных мигрировать в красный костный мозг, печень и селезенку [11]. Известно, что фенотип CD62L^{dim}CXCR4^{bright} НГ индуцируется провоспалительными цитокинами, главным образом, TNFα, уровень которого повышается при старении вследствие развития inflammaging. При этом НГ с данным фенотипом также обладают повышенной способностью к продукции провоспалительных цитокинов, что запускает порочный круг и усугубляет хроническое воспаление низкой степени активности, развивающееся при старении [13]. Кроме того, выявленная субпопуляция

НГ не экспрессирует CXCR2 и экспрессирует CD54, что, по данным литературы, свидетельствует об их возвращении из тканей в системное кровообращение и утрате способности к повторной миграции в ткани в ответ на IL-8. Реверсивная трансэндотелиальная миграция НГ приводит к неэффективной элиминации патогенов, утяжеляя течение инфекционно-воспалительных заболеваний в пожилом и старческом возрасте [9]. В настоящем исследовании нами показано наличие у лиц пожилого и старческого возраста субпопуляции НГ, сочетающей описанные ранее отдельно друг от друга фенотипические характеристики, присущие стареющим и реверсированным НГ. Полученные данные позволяют сделать вывод, что среди НГ у лиц пожилого и старческого возраста присутствуют «ветераны», которые мигрируют в ткани, активируются, подвергаются клеточному старению, но не вступают в апоптоз, а затем возвращаются обратно в системное кровообращение, одновременно утрачивая способность к миграции в очаг воспаления в ответ на IL-8 и приобретая способность к миграции в ответ на CXCL12. Наличие и повышение количества данной субпопуляции можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического маркера, так как она потенцирует развитие и утяжеление возраст-ассоциированных заболеваний, повреждая ткани.

Субпопуляция НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4⁺CXCR2⁺ по своим характеристикам соответствует описанной в литературе иммуносупрессивной субпопуляции НГ с фенотипом CD16^{bright}CD62L^{dim} и сохраненной способностью к миграции в ткани, на что указывает наличие CXCR1 и CXCR2. Данная субпопуляция НГ возникает при длительном персистировании антигенов в организме, приводящем к развитию функционального истощения НГ, и способна подавлять активацию Т-хелперов, образуя с ними иммунный синапс и секретируя в него ROS. В результате развивается состояние неответственности, приводящее к длительно не разрешающемуся воспалению с риском хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний [10].

Кроме того, в периферической крови лиц пожилого и старческого возраста отмечается наличие субпопуляции НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1⁺CXCR4^{dim}CXCR2⁺. НГ данной субпопуляции экспрессируют CXCR1 и CXCR2, а также на высоком уровне экспрессируют CD16 и CD62L, что характерно для зре-

лых неактивированных НГ. При этом отмечается наличие CD54, что указывает на реверсивную трансэндотелиальную миграцию, так как данная молекула начинает экспрессироваться на НГ при экстравазации и не утрачивается при реверсивной миграции, что позволяет рассматривать данную субпопуляцию в качестве зрелых реверсированных НГ [10].

Выводы

1. Установлено наличие 4 субпопуляций НГ в периферической крови условно здоровых лиц пожилого и старческого возраста без признаков инфекционно-воспалительных заболеваний и декомпенсированной хронической патологии: зрелой субпопуляции НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1⁺CXCR4⁺CXCR2⁺, составившей 88,98 [87,83; 91,49]%, субпопуляции зрелых реверсированных НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{bright}CXCR1⁺CXCR4^{dim}CXCR2⁺ – 6,93 (4,31–7,51)%, иммуносупрессивной субпопуляции НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4⁺CXCR2⁺ – 4,01 (3,88–4,50)%, субпопуляции НГ «ветеранов» с фенотипом CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4^{bright}CXCR2[–] – 0,32 (0,28–0,34)%.

2. Наличие НГ субпопуляции CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4^{bright}CXCR2[–] у лиц пожилого и старческого возраста является одним из признаков иммуностарения и связано с развитием состояния хронического воспаления низкой степени активности.

3. Наличие субпопуляции НГ с фенотипом CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4⁺CXCR2⁺ НГ у лиц пожилого и старческого возраста отражает функциональное истощение НГ, развивающееся вследствие длительной персистенции антигенов в организме.

4. Увеличение содержания субпопуляций НГ CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4^{bright}CXCR2[–] и CD54⁺CD16^{bright}CD62L^{dim}CXCR1⁺CXCR4⁺CXCR2⁺ может использоваться в качестве маркера развития патологического иммуностарения, так как ассоциировано с дисфункциями НГ при старении и отражает риск развития и тяжесть течения возраст-ассоциированной патологии.

Список литературы / References

1. Ковалева С.В., Поезжаев Е.А., Тетерин Ю.В., Пиктурно С.Н. Позитивная модификация эффекторных функций и субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ под влиянием аргинил-α-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина в эксперименте *in vitro* у иммунокомпрометированных пациентов при иммуностарении // Российский иммунологический журнал. 2025. Т. 28, № 4. С. 893–900. [Kovaleva S.V., Poezhaev E.A., Teterin Yu.V., Pikturno S.N. *In vitro* positive modification of effector functions and subsets of CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺ neutrophil granulocytes from immunocompromised patients with immunosenescence induced by arginyl-α-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 893–900. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-17265-IVP.

2. Accardi G., Caruso C. Immune-inflammatory responses in the elderly: an update. *Immun. Ageing*, 2018, Vol. 15, no. 11. doi: 10.1186/s12979-018-0117-8.
3. Barkaway A., Rolas L., Joulia R., Bodkin J., Lenn T., Owen-Woods C., Reglero-Real N., Stein M., Vázquez-Martínez L., Girbl T., Poston R.N., Golding M., Saleeb R.S., Thiriot A., von Andrian U.H., Duchene J., Voisin M.B., Bishop C.L., Voehringer D., Roers A., Rot A., Lämmermann T., Nourshargh S. Age-related changes in the local milieu of inflamed tissues cause aberrant neutrophil trafficking and subsequent remote organ damage. *Immunity*, 2021, Vol. 54, no. 7, pp. 1494-1510.e7.
4. di Gioia M., Zanoni I. Aged vasculature drives neutrophils mad. *Immunity*, 2021, Vol. 54, no. 7, pp. 1369-1371.
5. Dong Y., Lagarde J., Xicota L., Corne H., Chantran Y., Chaigneau T., Crestani B., Bottlaender M., Potier M.C., Aucouturier P., Dorothée G., Sarazin M., Elbim C. Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression. *Ann. Neurol.*, 2018, Vol. 83, no. 2, pp. 387-405.
6. Genkel V., Dolgushin I., Baturina I., Savochkina A., Nikushkina K., Minasova A., Pykhova L., Sumerkina V., Kuznetsova A., Shaposhnik I. Circulating Ageing Neutrophils as a Marker of Asymptomatic Polyvascular Atherosclerosis in Statin-Naïve Patients without Established Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 17, 10195. doi: 10.3390/ijms231710195.
7. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 2023, Vol. 186, no. 2, pp. 243-278.
8. Mittmann L.A., Haring F., Schaubächer J.B., Hennel R., Smiljanov B., Zuchtriegel G., Canis M., Gires O., Krombach F., Holdt L., Brandau S., Vogl T., Lauber K., Uhl B., Reichel C.A. Uncoupled biological and chronological aging of neutrophils in cancer promotes tumor progression. *J. Immunother. Cancer*, 2021, Vol. 9, no. 12, e003495. doi: 10.1136/jitc-2021-003495.
9. Pangrazzi L., Meryk A., Naismith E., Koziel R., Lair J., Krismer M., Trieb K., Grubeck-Loebenstein B. "Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow. *Eur. J. Immunol.*, 2017, Vol. 47, no. 3, pp. 481-492.
10. Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W., Ulfman L.H., Leenen L.P., Pickkers P., Koenderman L. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 1, pp. 327-336.
11. van Avondt K., Strecker J.K., Tulotta C., Minnerup J., Schulz C., Soehnlein O. Neutrophils in aging and aging-related pathologies. *Immunol. Rev.*, 2023, Vol. 314, no. 1, pp. 357-375.
12. Weisenburger-Lile D., Dong Y., Yger M., Weisenburger G., Polara G.F., Chaigneau T., Ochoa R.Z., Marro B., Lapergue B., Alamowitch S., Elbim C. Harmful neutrophil subsets in patients with ischemic stroke: Association with disease severity. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2019, Vol. 6, no. 4, e571. doi: 10.1212/NXI.0000000000000571.
13. Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature.*, 2015, Vol. 525, no. 7570, pp. 528-532.
14. Zhang F., Xia Y., Su J., Quan F., Zhou H., Li Q., Feng Q., Lin C., Wang D., Jiang Z. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2024, Vol. 9, no. 1, 343. doi: 10.1038/s41392-024-02049-y.

Авторы:

Поезжаев Е.А. — младший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Ковалева С.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, старший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Тетерин Ю.В. — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Authors:

Poezhaev E.A., Junior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Postgraduate Student of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Kovaleva S.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Senior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Teterin Yu.V., Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 30.04.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 25.07.2026

Received 30.04.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 25.07.2026

СРАВНЕНИЕ МУЛЬТИПЛЕКСНЫХ ПЛАТФОРМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

Радыгина Т.В.¹, Курбатова О.В.¹, Фисенко А.П.¹, Мовсисян Г.Б.¹,
Потапов А.С.^{1,2}, Бакаева З.В.¹, Прохорова М.В.², Петричук С.В.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства
здравоохранения РФ, Москва, Россия

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

Резюме. Ключевыми факторами развития хронического воспаления, а также процессов фибро-
зирования при аутоиммунных заболеваниях являются цитокины (ЦК). Известно, что первоначаль-
ный уровень провоспалительных ЦК влияет на эффективность генно-инженерной биологической
терапии. Показано изменение концентрации ЦК в зависимости от активности воспалительного
процесса и стадии фиброза печени при аутоиммунном гепатите (АИГ). В связи с этим необходимо
наличие информативных и высокоточных диагностических тест-систем, позволяющих оценивать
уровень циркулирующих ЦК. Цель данного исследования – сравнение мультиплексных платформ
зарубежного (MagPlex, Luminex, США) и отечественного (QuattroPlex Lab, Айвок, Россия) произво-
дителей при определении концентрации циркулирующих ЦК у детей с АИГ. Обследовано 80 пациентов
с АИГ в возрасте от 4 до 18 лет. Проведено определение концентраций 14 ЦК в сыворотках крови
(IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN α , IL-1 α), IL-15, IL-1RA, IL-31, IL-7, TNF β) с
использованием коммерческой тест-системы (Procarta 14 Plex, Invitrogen, США). Измерение уровня
ЦК осуществляли на платформах MagPlex (Luminex, США) и QuattroPlex Lab (Айвок, Россия). Ста-
тистическая обработка данных проведена в программе Statistica 16.0 (StatSoft, США). Достоверность
различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для со-
пряженных пар. Взаимосвязи между показателями, полученными на разных платформах, определяли
по коэффициенту корреляции Спирмена. Выявлены высокие коэффициенты детерминации (более
80%) при получении стандартных кривых и при сравнительном анализе сходимости результатов ис-
следованных ЦК на платформах MagPlex и QuattroPlex Lab. Установлена более высокая чувстви-
тельность платформы QuattroPlex Lab при измерении низких уровней ЦК. Выявлено расхождение данных
при высоких уровнях ЦК – с более высокими значениями на анализаторе QuattroPlex Lab. Измерение
панелей ЦК на платформе зарубежного производителя (Luminex, США) и отечественного произво-

Адрес для переписки:

Радыгина Татьяна Вячеславовна
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей»
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.
Тел.: 8 (499) 134-13-98.
Факс: 8 (499) 134-70-01.
E-mail: radygina.tv@nczd.ru

Address for correspondence:

Tatyana V. Radygina
National Medical Research Center of Children's Health
2 Lomonosov Ave, Bldg 1.
Moscow
119991 Russian Federation
Phone: +7 (499) 134-13-98.
Fax: +7 (499) 134-70-01.
E-mail: radygina.tv@nczd.ru

Образец цитирования:

Т.В. Радыгина, О.В. Курбатова, А.П. Фисенко,
Г.Б. Мовсисян, А.С. Потапов, З.В. Бакаева,
М.В. Прохорова, С.В. Петричук «Сравнение
мультиплексных платформ определения концентрации
цитокинов у детей с аутоиммунным гепатитом»
// Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29,
№ 4. С. 1149–1154.
doi: 10.46235/1028-7221-17544-OOM

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

For citation:

T.V. Radygina, O.V. Kurbatova, A.P. Fisenko,
G.B. Movsisyan, A.S. Potapov, Z.V. Bakaeva,
M.V. Prokhorova, S.V. Petrichuk «Comparison of multiplex
platforms for determining cytokine concentrations in
children with autoimmune hepatitis», Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1149–1154.
doi: 10.46235/1028-7221-17544-OOM

© Radygina T.V. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17544-OOM

дителя (Айвок, Россия) у детей с АИГ показало высокую сходимость результатов. Выявленные расхождения при низких и высоких концентрациях ЦК требуют дальнейших исследований и стандартизации тест-систем и платформ для внедрения мультиплексного анализа ЦК в клиническую практику.

Ключевые слова: мультиплексный анализ, цитокины, аутоиммунный гепатит, фиброз, сравнение платформ, дети

COMPARISON OF MULTIPLEX PLATFORMS FOR DETERMINING CYTOKINE CONCENTRATIONS IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS

Radygina T.V.^a, Kurbatova O.V.^a, Fisenko A.P.^a, Movsisyan G.B.^a,
Potapov A.S.^{a,b}, Bakaeva Z.V.^a, Prokhorova M.V.^b, Petrichuk S.V.^a

^a National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Cytokines (CK) are key factors in the development of chronic inflammation, as well as fibrotic processes in autoimmune diseases. The initial level of pro-inflammatory CK is known to affect the efficiency of biological therapy. Moreover, the CK amounts are changed at different stages of liver fibrosis. In this regard, it is necessary to have informative and highly accurate diagnostic test systems that allow assessing the level of CK. The purpose of this study was to compare multiplex platforms from a foreign manufacturer (MagPix, Luminex, USA) and a domestic one (QuattroPlex Lab, Aivok, Russia) when determining the concentrations of 14 CK in children with autoimmune hepatitis (AH). We have observed 80 patients with AH aged from 4 to 18 years. The concentrations of 14 CK in blood serum (IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN α , IL-1 α , IL-15, IL-1RA, IL-31, IL-7, TNF β) were measured by means of a commercial test system (Procarta 14Plex, Invitrogen, USA). The CK levels were determined using MagPix (Luminex, USA) and QuattroPlex Lab (Aivok, Russia) platforms. The data obtained was processed with Statistica 16.0 software (StatSoft, USA). The relationships between the indices obtained at different platforms were determined by the Spearman correlation quotient. High determination quotients ($> 80\%$) were revealed when obtaining standard curves and when comparing the convergence of the data when studying CK on the MagPix and QuattroPlex Lab platforms. A higher sensitivity of the QuattroPlex Lab platform has been established when measuring low CK levels. A discordance between the data at high CK levels and higher values on the QuattroPlex Lab analyzer was revealed. The measurement of CK panels on the platform of a foreign manufacturer (Luminex, USA) and a domestic manufacturer (Aivok, Russia) showed high convergence of the results. The revealed discrepancies at low and high CK concentrations require further research and standardization of test systems and platforms, aiming for implementation of multiplex CK analysis into clinical practice.

Keywords: multiplex analysis, cytokines, autoimmune hepatitis, fibrosis, comparison platform, children

Введение

Ключевыми факторами иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний являются цитокины (ЦК) [4, 6]. Выявлена роль отдельных ЦК и комплексов ЦК при обострении воспалительных заболеваний кишечника, псориаза и рассеянного склероза [1, 3]. Показана эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при лечении аутоиммунных заболеваний. Действие ГИБП направлено на блокирование патогенетически значимых ЦК (TNF α , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23 и др.), сигнальных молекул, а также ингибиторов янус-киназ [4, 6, 9]. Продемонстрирована информативность уровня различных ЦК в прогнозе ответа на лечение ГИБП при аутоим-

мунных заболеваниях [3]. Ведутся исследования по изучению роли ЦК в процессах формирования фиброза печени, в частности при аутоиммунном гепатите (АИГ) [2]. В настоящее время возникла необходимость в диагностических тест-системах для определения уровня патогенетически значимых ЦК или их комплексов. Мультиплексные анализы имеют большое преимущество перед другими методами, позволяющими оценивать только один аналит, так как способны определять одновременно несколько интересующих маркеров в небольшом объеме образца [10]. Принцип мультиплексного метода заключается в использовании запатентованного набора микросфер с иммобилизованными на их поверхности захватывающими антителами, которые при последу-

ющем взаимодействии с измеряемым аналитом и специфически меченными вторичными антителами (флуоресцентные или стрептавидин-меченные антитела) детектируется с помощью проточной цитометрии [5]. Работ по стандартизации и сравнительному анализу мультиплексных платформ крайне мало. В одной из таких работ было проведено сравнение двух 4-плексных наборов ЦК (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) производства Meso Scale Discovery (Maryland, США) и Merck Millipore (Darmstadt, Germany) с использованием платформ Meso Scale Discovery и Bioplex 200 (Bio-Rad laboratories, California, США) соответственно для оценки уровня ЦК у пациентов с рассеянным склерозом [7]. Было проведено сравнение результатов наборов реагентов разных производителей, но не исследование одного и того же набора на разных измерительных платформах. Приборы для мультиплексного анализа являются открытыми системами и позволяют использовать для измерения концентрации аналитов наборы реагентов разных производителей.

Цель данного исследования — сравнение мультиплексных платформ зарубежного производителя (MagPix, Luminex, США) и отечественного (QuattroPlex Lab, Айвок, Россия) при определении концентрации 14 ЦК у детей с АИГ.

Материалы и методы

Обследовано 80 детей с АИГ в возрасте от 4 до 18 лет — Ме 11,6 (7,9-16,0) года, находившихся на лечение в отделении гастроэнтерологии ФГАУ НМИЦ здоровья детей. Обследование детей одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 01.06.2023) и после получения информированного согласия. Оценка уровня 14 ЦК (IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN α , IL-1 α , IL-15, IL-1RA, IL-31, IL-7, TNF β) в сыворотках крови пациентов проведена с использованием панели реагентов (ProcartaPlex, Invitrogen, США) и измерением на двух мультиплексных анализаторах: MagPix (Luminex, США) и QuattroPlex Lab (Айвок, Россия). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 16.0 (StatSoft; США). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: среднее (стандартная ошибка среднего) — $M \pm m$; медиана (нижний и верхний квартили) — Ме ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). В связи с тем, что полученное распределение данных отличалось от Гауссова, достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для сопряженных пар. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Зависимости между измеренными аналитами на платформах MagPix и QuattroPlex Lab описывали с помощью

уравнения регрессии и квадрата коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало наличие высоких коэффициентов детерминации (r^2) между ожидаемыми концентрациями калибровочной кривой и измеренными значениями как на MagPix (от 91 до 99%), так и на QuattroPlex Lab (от 83 до 99%). При построении кривой значения 7 стандарта (наибольшая концентрация) были экстраполированы в обеих платформах.

Сравнительный корреляционный анализ концентраций 14 ЦК в сыворотках крови детей с АИГ, полученных с помощью платформ для мультиплексного анализа MagPix и QuattroPlex Lab, показал также наличие высоких коэффициентов детерминации — от 82 до 98%, кроме TNF β для которого он составил 39% (табл. 1).

Значимые отличия между концентрациями, измеренными мультиплексными платформами, выявлены для 10 из 14 ЦК: IL-10, IL-21, IL-27, IL-9, IL-1 α , IL-15, IL-1RA, IL-31, IL-7, TNF β , а концентрации IL-17A, IL-22, IL-23 и IFN α не отличались (табл. 1).

Отмечено, что при высоких концентрациях ЦК QuattroPlex Lab по сравнению с MagPix показывал более высокие значения. Так, например, для одних и тех же образцов сывороток пациентов значения концентрации IL-21 на анализаторе QuattroPlex Lab составило 7806 пг/мл, а на MagPix — 3074 пг/мл; концентрация IL-27 на анализаторе QuattroPlex Lab составила 346 пг/мл против 306 пг/мл на MagPix.

При низких концентрациях ЦК чувствительность определения с помощью QuattroPlex Lab была выше, чем при MagPix для всех измеренных ЦК, кроме TNF β . Так, например, для IL-23 в диапазоне концентраций от 0 до 150 пг/мл MagPix не дифференцировал значения в образцах по сравнению QuattroPlex (рис. 1А).

Для IFN α была получена аналогичная более высокая чувствительность в диапазоне концентраций от 0 до 20 пг/мл (рис. 1Б).

В работе Malekzadeh А. и соавт. делается акцент на несопоставимость результатов, полученных двумя 4-плексными наборами ЦК (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) разных производителей [7].

В работе Ungaro С. и соавт. показано, что при оценке концентраций ЦК IL-1 β , IL-6, TNF α у здоровых спортсменов результаты, полученные методом ИФА и мультиплексным анализом, несопоставимы. Авторы полагают, что различия в результатах связаны с используемыми блокирующими агентами [8].

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С АИГ, ИЗМЕРЕННЫЕ РАЗНЫМИ МУЛЬТИПЛЕКСНЫМИ ПЛАТФОРМАМИ

TABLE 1. CYTOKINE CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH AIH MEASURED BY DIFFERENT MULTIPLEX PLATFORMS

Цитокин Cytokine	MagPix		QuattroPlex		p
	M±SD	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	M±SD	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	
IL-10	12,8±2,6	7,8 (1,6-16,7)	13,9±2,6	8,7 (2,6-15,1)	0,007
$y = -1,037 + 0,988 \times x, r^2 = 0,94$					
IL-17A	14,2±3,6	3,4 (3,4-3,4)	20,7±4,2	10,3 (3,4-21,1)	0,072
$y = -1,88 + 0,774 \times x, r^2 = 0,82$					
IL-21	112,9±44,8	39,2 (6,5-78,2)	185,1±106,6	15,9 (9,4-56,8)	0,013
$y = 36,2 + 0,41 \times x, r^2 = 0,97$					
IL-22	36,9±10,6	23,3 (23,3-23,3)	35,1±11,2	23,3 (11,4-23,3)	0,072
$y = 4,089 + 0,93 \times x, r^2 = 0,98$					
IL-23	141,1±39,5	51,4 (14,4-160,7)	158,9±56,9	59,1 (13,2-149,7)	0,072
$y = 32,44 + 0,683 \times x, r^2 = 0,97$					
IL-27	72,5±11,9	36,0 (35,1-36,0)	85,9±14,1	40,5 (35,1-77,7)	< 0,001
$y = 6,46 + 0,768 \times x, r^2 = 0,83$					
IL-9	54,8±9,2	9,6 (9,6-65,7)	46,8±9,2	14,8 (9,6-54,1)	0,024
$y = 9,71 + 0,964 \times x, r^2 = 0,92$					
IFNα	8,0±1,1	5,1 (0,6-9,5)	8,6±1,1	6,6 (1,0-11,0)	0,99
$y = 0,019 + 0,921 \times x, r^2 = 0,88$					
IL-1α	1,2±0,1	0,7 (0,5-1,7)	1,0±0,1	0,7 (0,3-1,2)	0,002
$y = 0,443 + 0,698 \times x, r^2 = 0,82$					
IL-15	56,0±5,6	51,4 (10,0-93,0)	40,1±4,1	26,5 (10,5-71,3)	< 0,001
$y = 3,406 + 1,311 \times x, r^2 = 0,94$					
IL-1RA	1878±221	1369 (1005-2294)	1990±207	1487 (947-2264)	0,024
$y = -192,87 + 1,041 \times x, r^2 = 0,95$					
IL-31	45,2±4,9	28,6 (11,3-70,2)	34,3±4,0	13,2 (11,4-51,7)	0,043
$y = 5,405 + 1,161 \times x, r^2 = 0,89$					
IL-7	8,7±1,7	1,0 (0,9-12,6)	8,5±1,9	3,6 (0,9-9,8)	0,007
$y = 1,527 + 0,845 \times x, r^2 = 0,89$					
TNFβ	7,3±0,3	8,2 (8,2-8,2)	9,0±0,8	8,2 (8,2-8,2)	< 0,001
$y = 4,917 + 0,264 \times x, r^2 = 0,39$					

Примечание. p (критерий Вилкоксона) – достоверность различий между параметрами, измеренными разными платформами.

Note. p (Wilcoxon test), significance of differences between parameters measured by different platform.

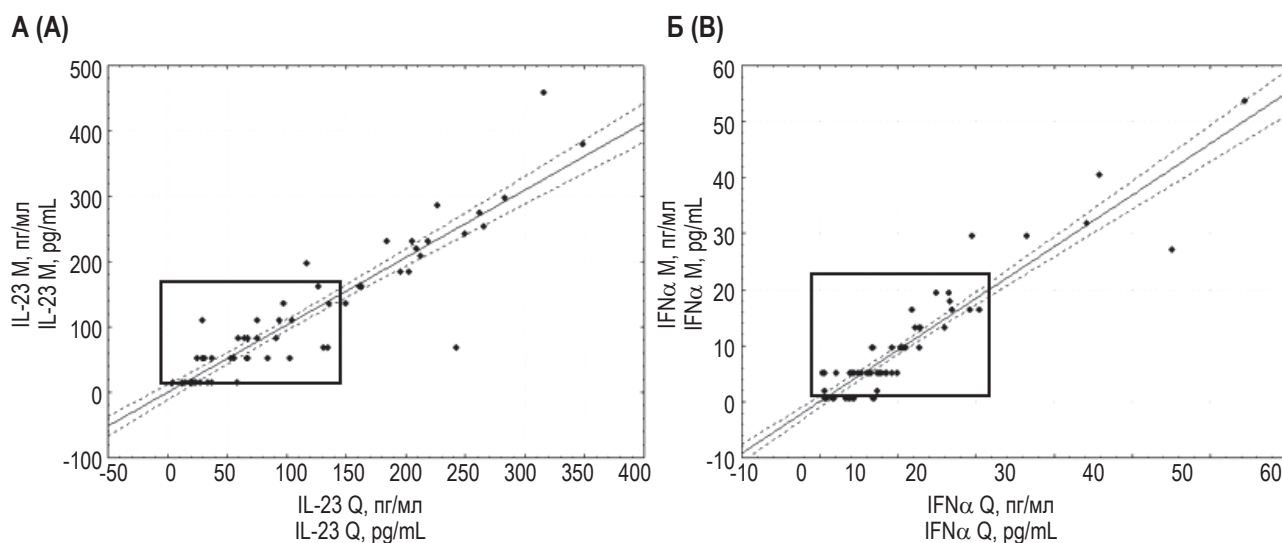


Рисунок 1. Корреляции между концентрациями IL-23 (А) и IFNα (Б), измеренными с помощью MagPix и QuattroPlex
Примечание. По оси х – результаты QuattroPlex, по оси у – результаты MagPix.

Figure 1. Correlations between IL-23 (A) and IFNα (B) concentrations measured by MagPix and QuattroPlex

Note. X-axis shows QuattroPlex results, y-axis shows MagPix results.

Заключение

Таким образом, сравнительный анализ результатов измерения концентрации 14 ЦК, полученных двумя мультимплексными платформами, показал высокую степень сходимости результатов. Однако необходимо учитывать наличие расхождений при высоких концентрациях анализов (более высокие значения на платформе QuattroPlex

Lab) и меньшую чувствительность на платформе MagPix при низких концентрациях ЦК. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию предлагаемых мультимплексных систем и увеличение сходимости результатов, как между мультимплексными наборами реагентов разных производителей, так и между разными платформами анализа для внедрения в клиническую практику.

Список литературы / References

1. Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Мурашкин Н.Н., Фрейдлин Е.В., Курбатова О.В., Петричук С.В. Особенности содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у детей с вульгарным псориазом // Цитокины и воспаление, 2023. Т. 20, № 1. С. 18-24. [Kuptsova D.G., Radygina T.V., Murashkin N.N., Freidlin E.V., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V. Peculiarities of cytokine and chemokine content in blood serum of children with psoriasis vulgaris. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2023, Vol. 20, no. 1, pp. 18-24. (In Russ.)]
2. Курбатова О.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Козлова Д.И., Хижа В.В., Мовсисян Г.Б., Парахина Д.В., Комарова А.Д., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фисенко А.П. Уровень циркулирующих цитокинов у детей с хроническими заболеваниями печени при разных стадиях фиброза // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 1. С. 135-144. [Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Kozlova D.I., Khizha V.V., Movsisyan G.B., Parakhina D.V., Komarova A.D., Semikina E.L., Potapov A.S., Fisenko A.P. Level of circulating cytokines in children with chronic liver diseases at different stages of fibrosis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2025, Vol. 28, no. 1, pp. 135-144. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-16978-LOC.
3. Радыгина Т.В., Фисенко А.П., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фрейдлин Е.В., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Бурсагова Б.И., Абдуллаева Л.М., Семикина Е.Л. Изменения цитокиновых комплексов у детей с аутоиммунными заболеваниями при разной эффективности их биологической терапии // Российский педиатрический журнал, 2023. Т. 26, № 6. С. 390-398. [Radygina T.V., Fisenko A.P., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Freydlin E.V., Potapov A.S., Murashkin N.N., Bursagova B.I., Abdullaeva L.M., Semikina E.L. Changes in cytokine complexes in children with autoimmune diseases with different effectiveness of their biological therapy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*, 2023, Vol. 26, no. 6, pp. 390-398. (In Russ.)]
4. Dandash F., Salhab Z., Issa R., Al Dirani Z., Hamze M., Fares G., Berro F., Shaalan F., Hamade A., Merimi M., Najar M., Dakroub R., Khreis D., Fayyad-Kazan M., Fayyad-Kazan H. Targeting the double-edged sword: cytokines in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. *Inflammopharmacology*, 2025, Vol. 33, no. 7, pp. 3701-3723.
5. Leng S.X., McElhaney J.E., Walston J.D., Xie D., Fedarko N.S., Kuchel G.A. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2008, Vol. 63, no. 8, pp. 879-884.

6. Li L., Liu J., Lu J., Wu J., Zhang X., Ma T., Wu X., Zhu Q., Chen Z., Tai Z. Interventions in cytokine signaling: novel horizons for psoriasis treatment. *Front. Immunol.*, 2025, Vol. 16, 1573905. doi: 10.3389/fimmu.2025.1573905.
7. Malekzadeh A., Twaalfhoven H., Wijnstok N.J., Killestein J., Blankenstein M.A., Teunissen C.E. Comparison of multiplex platforms for cytokine assessments and their potential use for biomarker profiling in multiple sclerosis. *Cytokine*, 2017, Vol. 91, pp. 145-152.
8. Ungaro C.T. Comparative Analysis of Serum Cytokine ELISA and Multiplex Techniques. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, 2020, Vol. 32, no. 5, pp. 25325-25330.
9. Zhou Y., Shen F. Advancements in therapeutic strategies and drug development for inflammatory bowel diseases. *Explor. Immunol.*, 2025, Vol. 5, 1003232. doi: 10.37349/ei.2025.1003232.
10. Zetlén H.L., Cao K.T., Schichlein K.D., Knight N., Maecker H.T., Nadeau K.C., Rebuli M.E., Rice M.B. Comparison of multiplexed protein analysis platforms for the detection of biomarkers in the nasal epithelial lining fluid of healthy subjects. *J. Immunol. Methods*, 2023, Vol. 517, 113473. doi: 10.1016/j.jim.2023.113473.

Авторы:

Радыгина Т.В. — к.м.н., старший 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., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Фисенко А.П. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Мовсисян Г.Б. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Потапов А.С. — д.м.н., профессор, начальник Центра воспалительных заболеваний кишечника, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Бакаева З.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Прохорова М.В. — к.б.н., научный сотрудник Института персонализированной онкологии, Научно-технологический парк биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

Authors:

Radygina T.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Kurbatova O.V., PhD (Medicine), Leading Researcher, Head, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Fisenko A.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Director, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Movsisyan G.B., PhD (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of Rare Hereditary Diseases, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Potapov A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, Gastroenterologist of the Gastroenterology 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

Bakaeva Z.V., PhD (Medicine), Leading Researcher, Acting Head, Laboratory of Neurobiology and Brain Development, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Prokhorova M.V., PhD (Biology), Researcher, Institute for Personalized Oncology, Biomedical Science and Technology Park, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Petrichek S.V., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Поступила 06.05.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 24.07.2026

Received 06.05.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 24.07.2026

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ИНДУКТОР РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО СТАТУСА

Румянцева А.Е.¹, Фаткуллина Г.Р.¹, Скороходкина О.В.¹,
Волкова Д.А.¹, Бикчантаева Г.Р.²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Казань, Республика Татарстан, Россия

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Резюме. Цель — охарактеризовать клинические особенности и лабораторные параметры иммунного статуса у пациентов с признаками вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) на фоне герпетической инфекции. В исследование включено 42 пациента с клиническими признаками ВИДС, ассоциированного с инфекцией, индуцированной герпесвирусами. Анализ структуры герпесвирусной инфекции показал, что у абсолютного большинства пациентов этой группы диагностирована инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (HSV-1/2) — 41 (97,6%). У части пациентов — 10 человек (23,8%) — была выявлена микст-инфекция, при этом большинство из них имело сочетание HSV-1/2 — 7 (16,6%), реже встречалось сочетание HSV-2 и VZV — у 2 (4,8%), HSV-1 и VZV — у 1 (2,4%) пациента. Локализованная форма герпетической инфекции была диагностирована у 70,7% пациентов (n = 29), у 24,4% пациентов (n = 10) наблюдалась распространенная форма герпетической инфекции, которая предполагает 2 и более очагов патологического процесса. Так, поражение кожи и половых органов было зафиксировано у 8 (19,6%) пациентов, у 1 пациента (2,4%) отмечалось поражение кожи и желудочно-кишечного тракта, также у 1 (2,4%) — поражение кожи и глаз. У 2 (4,9%) пациентов отмечалась генерализованная висцеральная форма герпетической инфекции (эндоцервицит, эндометриоз). Тяжелое течение герпетической инфекции наблюдалось у 33 человек (80,5%), при этом у 31 (75,6%) пациента зарегистрировано непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Анализ параметров иммунного статуса показал, что как относительное (16,6 (13,4-20,4) %), так и абсолютное количество NK-клеток (276,22 (207,36-415,48) в 1 мкл) соответствовало референсным значениям. Однако при оценке гуморальных факторов врожденного иммунитета обнаружено значительное снижение индуцированной продукции интерферонов: уровень IFN α не превышал 70 (40-120) у. е. при должных значениях более 640 у. е. Также более чем в 5 раз был снижен IFN γ — 12 (12-16) у. е., что, вероятно,

Адрес для переписки:

Румянцева Елена Евгеньевна
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Бутлерова, 49.
Тел.: 8 (913) 545-27-41.
E-mail: rev.28.03.00@gmail.com

Address for correspondence:

Alena E. Rumyantseva
Kazan State Medical University
49 Butlerov St
Kazan, Republic of Tatarstan
420012 Russian Federation
Phone: +7 (913) 545-27-41.
E-mail: rev.28.03.00@gmail.com

Образец цитирования:

А.Е. Румянцева, Г.Р. Фаткуллина, О.В. Скороходкина,
Д.А. Волкова, Г.Р. Бикчантаева «Герпетическая
инфекция как индуктор развития вторичного
иммунодефицитного состояния: особенности
клинического течения и параметры иммунного
статуса» // Российский иммунологический журнал,
2026. Т. 29, № 4. С. 1155-1160.
doi: 10.46235/1028-7221-17565-HIA

© Румянцева А.Е. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.E. Rumyantseva, G.R. Fatkullina, O.V. Skorokhodkina,
D.A. Volkova, G.R. Bikchantaeva "Herpesvirus infection
as an inducer of secondary immunodeficiency: Clinical
features and immune status parameters", Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1155-1160.
doi: 10.46235/1028-7221-17565-HIA

© Rumyantseva A.E. et al., 2026

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17565-HIA

являлось основой развития ВИДС. Анализ показателей адаптивного иммунитета выявил тенденцию к снижению CD8⁺ лимфоцитов. Кроме того, было отмечено снижение фагоцитарной активности в тесте фагоцитоза — 60 (55–63) %.

Ключевые слова: вирусы семейства герпесвирусов, вирус простого герпеса, синдром иммунологической недостаточности, иммунологический мониторинг, фагоцитоз, интерфероны

HERPESVIRUS INFECTION AS AN INDUCER OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY: CLINICAL FEATURES AND IMMUNE STATUS PARAMETERS

Rumyantseva A.E.^a, Fatkullina G.R.^a, Skorokhodkina O.V.^a,
Volkova D.A.^a, Bikchantaeva G.R.^b

^a Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

^b Republican Clinical Hospital, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Abstract. The aim of our study was to characterize some clinical features and laboratory parameters of immunity in patients with symptoms of secondary immunodeficiency state (SID) accomplished by herpesvirus infection. The study included 42 patients with clinical signs of SID associated with infection induced by herpes viruses. Analysis of the herpesvirus types showed that the absolute majority of patients in this group (97.6%, 41 case) were diagnosed with herpes simplex virus (HSV-1/2) infection (n = 41). Some patients (n = 10, 23.8%) were diagnosed with mixed infection, most of them had a combination of HSV-1/2 (7 cases, 16.6%); less common was a combined infection with HSV-2 and VZV (2 cases, 4.8%); HSV-1 and VZV was revealed in one patient (2.4%). Localized herpes infection was diagnosed in 70.7% of patients (n = 29). Disseminated herpes infection, affecting two or more sites of the pathological process, was observed in 24.4% of patients (n = 10). Thus, skin and genital lesions were recorded in 8 patients (19.6%); skin and gastrointestinal tract affection was observed in 1 patient (2.4%); skin and eye lesions was also registered in one case (2.4%). Generalized visceral herpes infection (endocervicitis, endometriosis) was observed in 2 patients (4.9%). Severe herpesvirus infection was observed in 33 subjects (80.5%), while continuously recurring disease was documented in 31 patients (75.6%). Laboratory assessment of immune status showed that both the relative (16.6 (13.4–20.4) %) and absolute number of NK cells (276.22 (207.36–415.48) in 1 μ L) corresponded to the reference values. However, when assessing humoral factors of innate immunity, we have found a significant decrease in induced interferon production: the IFN α level did not exceed 70 (40–120) c. u., being under the expected values of > 640 c. u. Also, IFN γ was reduced more than 5 times, to 12 (12–16) c. u., which could be the basis for the development of SID. Analysis of adaptive immunity parameters revealed a trend towards a decrease in CD8⁺ lymphocytes. In addition, a decrease in phagocytic activity to 60% (55–63) was noted in the phagocytosis test.

Keywords: herpesviruses, herpes simplex virus, immune deficiency syndromes, immunological monitoring, phagocytosis, interferons

Введение

Герпетическая инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире HSV-1 инфицированы около 3,8 миллиарда человек в возрасте до 50 лет, что составляет 64% населения планеты [9]. Герпетическая инфекция нередко протекает с частыми рецидивами, что существенно снижает качество жизни пациентов. Тяжесть течения и частота рецидивов в значительном числе случаев зависят от

состояния иммунной системы [11]. У пациентов с иммуносупрессией течение герпетической инфекции становится более тяжелым, кратность рецидивов возрастает, а риск резистентности к противовирусной терапии повышается [7, 8]. Причиной подобного течения заболевания может быть развитие ВИДС. При этом герпетическая инфекция может служить не только маркером, но и непосредственной причиной формирования ВИДС [10].

Цель — охарактеризовать клинические особенности и лабораторные параметры иммунного

статуса у пациентов с признаками ВИДС на фоне герпетической инфекции.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента с вторичным иммунодефицитным состоянием (ВИДС) на фоне герпесвирусной инфекции. Определение ДНК HSV-1/2, вируса Эпштейна–Барр (EBV), цитомегаловирусной инфекции (CMV), вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6) в сыворотке крови проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (качественное исследование). ДНК HSV 1/2 методом ПЦР в режиме реального времени осуществлялось в везикулярной жидкости, соскобах с элементов высыпаний на слизистых оболочках и коже (количественное исследование). Выявление IgM, IgG антител к HSV 1/2, CMV, IgM к VCA (капсидный антиген), IgG к EA (ранний антиген) и NA (ядерный антиген) EBV; IgG к HHV-6, IgG к вирусу герпеса человека 3-го типа (VZV) осуществлялось методом ИФА. Для обнаружения нарастания титра специфических IgG в 4 и более раз, что считается лабораторным критерием, подтверждающим клинический диагноз «герпетическая инфекция», использовался метод парных сывороток [5]. Также проводилось определение индекса авидности IgG к HSV-1/2 и CMV.

Фенотипирование лимфоцитов ($CD3^+$, $CD19^+$, $CD16^+$, $CD3^+/CD4^+$, $CD3^+/CD8^+$) проводилось методом проточной цитометрии; определение уровня иммуноглобулинов А, М, G — методом ИФА, показатели фагоцитоза оценивались в тесте фагоцитоза. Дополнительно исследовали уровень спонтанного интерферона в сыворотке крови, а также уровень индуцированного $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$ культурально-биологическим методом [4]. Статистический анализ данных проводился с использованием программы Jamovi (версия 2.6.44.0). Описательный анализ включал расчет абсолютных и относительных значений, (n, %), для ненормально и несимметрично распределенных данных производился расчет медианы и квартилей — Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с применением критерия Шапиро–Уилка.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 18.11.2025).

Результаты и обсуждение

Из 42 пациентов, включенных в исследование, женщин было 38 (90,5%), мужчин — 4 (9,5%). Медиана возраста составила 40,28 (35,12–48,88) года.

У абсолютного большинства пациентов была диагностирована инфекция, вызванная HSV-1/2 — 41 (97,6%), VZV моно-инфекция наблюдалась у 1 (2,4%) пациента. У 10 человек (23,8%) была выявлена микст-инфекция. Большинство из них имело сочетание HSV-1/2 — 7 (16,6%), реже встречалось сочетание HSV-2 и VZV — у 2 (4,8%), HSV-1 и VZV — у 1 (2,4%) пациента (рис. 1).

В связи с этим в последующем более детальный анализ был проведен в группе пациентов с герпетической инфекцией.

Локализованная форма герпетической инфекции была диагностирована у 70,7% (n = 29) пациентов, у 24,4% (n = 10) — наблюдалась распространенная форма: поражение кожи и половых органов зафиксировано у 8 (19,6%) пациентов, у 1 пациента (2,4%) отмечалось поражение кожи и желудочно-кишечного тракта, у 1 (2,4%) — поражение кожи и глаз. У 2 (4,9%) пациентов отмечалась генерализованная висцеральная форма герпетической инфекции (эндоцервицит, эндометриоз). При этом у 80,5% (n = 33) пациентов была выявлена тяжелая форма герпетической инфекции, которая предполагает число обострений 6 и более в год. Среднетяжелая форма инфекции (частота обострений 4–6 раз в год) встречалась у

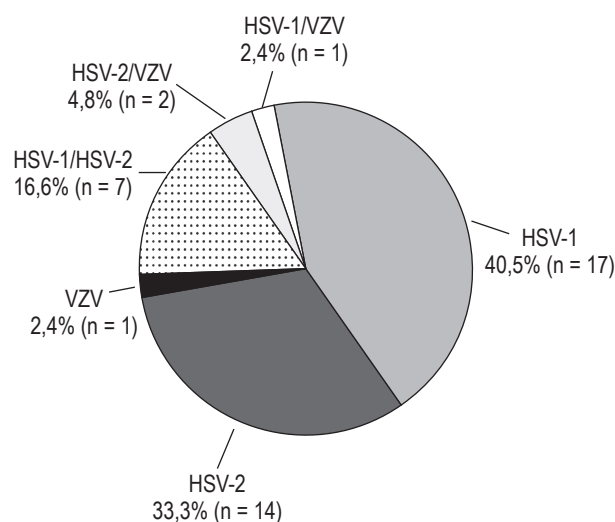


Рисунок 1. Структура герпесвирусной инфекции

Примечание. HSV-1 — у 17 пациентов (40,5%); HSV-2 — у 14 пациентов (33,3%); VZV — у 1 пациента (2,4%); микст-инфекция HSV-1/2 — у 7 пациентов (16,6%); микст-инфекция HSV-2 и VZV — у 2 пациентов (4,8%); микст-инфекция HSV-1 и VZV — у 1 пациента (2,4%).

Figure 1. The structure of herpesvirus infection

Note. HSV-1 was detected in 17 patients (40.5%); HSV-2 was detected in 14 patients (33.3%); VZV was detected in 1 patient (2.4%); mixed infection caused by HSV-1/2 was detected in 7 patients (16.6%); mixed infection caused by HSV-2 and VZV was detected in 2 patients (4.8%); mixed infection caused by HSV-1 and VZV was detected in 1 patient (2.4%).

6 (14,6%) пациентов, у 2 (4,9%) была диагностирована легкая форма герпетической инфекции с частотой обострений не более 3 раз в год. У значительной части пациентов с тяжелой формой заболевания — 31 (75,6%) пациент — было зарегистрировано непрерывно рецидивирующее течение. Осложнения герпетической инфекции были выявлены у 4 (9,7%) пациентов, в основном они были связаны с присоединением вторичной бактериальной инфекции — 3 (7,3%) пациента, у 1 (2,4%) пациента с диагнозом «генитальный герпес» развился герпетический цистит. Длительность течения герпетической инфекции у 39,0% пациентов (16 человек) составила более 5 лет.

Анализ триггерных факторов, провоцирующих развитие обострений герпетической инфекции, показал, что у 8 (19,5%) пациентов рецидивы были связаны с возникновением ОРВИ, влиянием стресса. Среди других факторов, были беременность, начало менструального цикла и наступление климакса — у 3 пациентов (7,3%). Значительная часть — 30 человек (73,2%) не указывали на наличие каких-либо причин, приводящих к развитию обострений.

Лабораторное обследование выявило высокоavidные IgG антитела к HSV-1/2 у 41 (97,6%) больных, что свидетельствует о реактивации латентной инфекции у ранее инфицированных пациентов. В свою очередь, у 7 (16,6%) человек были обнаружены IgM антитела к HSV-1/2, что указывает на реактивацию герпетической инфекции на момент проведения исследования. ДНК HSV-2 выявлена у 5 (11,9%) пациентов, а ДНК HSV-1 — лишь у 3 (7,1%) пациентов. У 6 (14,3%) пациентов была обнаружена ДНК HSV-1/2 в содержимом везикул в местах поражения, у 2 (4,7%) пациенток с генерализованной (висцеральной) формой в биоптатах пораженного органа с помощью иммуногистохимического метода была обнаружена положительная реакция с антителами к HSV-2. У 26 (63,4%) пациентов, нам не удалось обнаружить ни одного из вышеперечисленных маркеров активности герпетической инфекции. В связи с этим для обнаружения нарастания у них титра специфических IgG антител был использован метод парных сывороток. Верификация VZV производилась на основании типичной клинической картины и определения IgG антител к VZV, которые были зарегистрированы в 100% (n = 4) случаев.

Учитывая наличие микст-инфекции у ряда пациентов, было проведено обследование на наличие маркеров других герпесвирусов. IgG и IgM антитела к CMV, были обнаружены у 19 (45, 2 %) и 2 (4,7%) пациентов соответственно. При этом ДНК CMV, также как и ДНК HHV-6 и EBV в сыворотке крови обнаружить не удалось. Однако IgG к кап-

сульному антигену VCA EBV были зафиксированы у 13 (30,9 %) пациентов, в меньшей степени встречались IgG к ядерному антигену NA EBV — у 11 (26,2 %) пациентов, что свидетельствует о давнем инфицировании EBV у 24 (57,1%) больных. IgG антитела к раннему антигену EA EBV были выявлены только у 3 (7,1%) пациентов — что, в отсутствие других маркеров активности EBV инфекции, было расценено как перекрестная реакция с антигенами других герпесвирусов.

Таким образом, частота рецидивов в год, длительность течения инфекционного процесса, а также отсутствие должного эффекта от проводимой противовирусной терапии позволили заподозрить у пациентов с герпетической инфекцией ВИДС.

Относительное (16,6 (13,4-20,4) %) и абсолютное количество NK-клеток (276,22 (207,36-415,48) в 1 мкл) соответствовало референсным значениям. Не отмечалось снижения относительного и абсолютного количества CD8⁺ лимфоцитов, медиана которых составила 22,3 (18,1-35,27) % и 434,88 (332,69-574,58) клеток в 1 мкл соответственно. Однако у 7 (16,6%) пациентов все же было выявлено снижение относительного количества CD8⁺ клеток, а у 4 больных (9,5%) дополнительно отмечено снижение и их абсолютного количества. Также фиксировалось снижение фагоцитарной активности в тесте фагоцитоза до 60 (55-63) % при референсных значениях 65-90%.

Следующий этап работы предполагал исследование уровня спонтанного сывороточного IFN, который оказался в пределах референсных значений — 4 (4-6) Ед/мл. Однако уровень индуцированного IFN α не превышал 70 (40-120) у. е. при должных значениях более 640 у. е., а индуцированный IFN γ был снижен более чем в 5 раз и составлял 12 (12-16) у. е.

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о снижении у пациентов с герпетической инфекцией количества и функциональной активности NK-клеток [2]. Однако в нашем исследовании подобных изменений обнаружить не удалось. В то же время было зафиксировано снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного числа в тесте фагоцитоза (60 (55-63) % и 4 (4-4)), что в целом соответствует данным других авторов [1].

Известно, что индукция CD8⁺Т-клеточного ответа под влиянием HSV-1 позволяет обеспечить контроль над вирусом и обеспечить переход его в латентное состояние. У пациентов с герпесвирусными инфекциями могут быть дефекты клеточного звена иммунного ответа, приводящие к развитию ВИДС. По данным И.В. Нестеровой и Е.О. Халтуриной снижение CD8⁺ лимфоцитов наблюдалось у 89,5% пациентов с герпесвирус-

ной инфекцией [3]. Нами также была отмечена тенденция к снижению относительного и абсолютного значения CD8⁺ клеток у 26,1% (n = 11) пациентов. Однако медиана указанного параметра в обсуждаемой группе соответствовала референсным значениям (22,3 (18,1–35,27) % и 434,88 (332,69–574,58) клеток в 1 мкл).

Очевидно, что причиной развития ВИДС у пациентов с герпетической инфекцией в нашем исследовании было нарушение интерферонового статуса. При оценке индуцированного уровня IFN α и IFN γ было выявлено их значимое снижение: IFN α — до 70 (40–120) у. е., а IFN γ — до 12 (12–16) у. е., что может являться ключевым фактором развития ВИДС и определять тяжесть и рецидивирующий характер течения герпетической инфекции. Другие авторы также показали, что у пациентов с атипичным течением герпесвирусной инфекции индуцированный IFN α был снижен в 9 раз по сравнению с группой здоровых добровольцев, а IFN γ — в 2 раза. Кроме того, IFN α был в 4,75 раза ниже по сравнению с па-

циентами, у которых наблюдалось типичное течение инфекции, что приводит к неспособности организма контролировать репликацию вируса и клинически проявляется частыми рецидивами и затяжным течением инфекции [6].

Выводы

Таким образом, в структуре ВИДС, наблюдаемых в реальной клинической практике, ВИДС, ассоциированные с герпетической инфекцией составляет 97,6%, у большинства из них (80,5%, n = 33) она имела тяжелое течение, а у 75,6%, (n = 31) — непрерывно-рецидивирующее течение. Микст-инфекция зафиксирована в 23,8% случаев. Наряду с наличием клинических признаков ВИДС у пациентов с герпетической инфекцией было обнаружено значимое снижение индуцированной продукции IFN α и IFN γ , что, вероятно, являлось основой развития ВИДС. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению количества CD8⁺ клеток, а также депрессия показателей фагоцитоза.

Список литературы / References

1. Гусакова Н.В., Новикова И.А. Функциональная активность нейтрофилов при хронической рецидивирующей герпетической инфекции // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 2. С. 169–176. [Gusakova N.V., Novikova I.A. Functional activity of neutrophils in chronic recurrent herpes infection. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 2, pp. 169–176. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-2-169-176.
2. Карсонова А.В., Шульженко А.Е., Караулов А.В. Иммунодиагностика нарушений в системе ИФН-А/НК-клетка у пациентов с часто рецидивирующим простым герпесом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2014. № 3. С. 27–34. [Karsonova A.V., Shulzhenko A.E., Karaulov A.V. Immunodiagnosis of disorders in the IFN-A/NK cell system in patients with frequently recurrent herpes simplex. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 3, pp. 27–34. (In Russ.)]
3. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита // Вестник РУДН, 2018. Т. 22, № 2. С. 226–234. [Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed herpesvirus infections: association with clinical immunodeficiency syndromes. *Vestnik RUDN = RUDN Journal of Medicine*, 2018, Vol. 22, no. 2, pp. 226–234. (In Russ.)]
4. Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Ершов Ф.И. Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета. Патент RU 2657808 C1, 15.06.2018. [Ospelnikova T.P., Kolodyazhnaya L.V., Tabakov V.Y., Ershov F.I. Method for determining production of interferons as congenital immunity parameters. Patent RU 2657808 C1, 15.06.2018].
5. Простой герпес (ПГ) у взрослых: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. М., 2025. 103 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/492_2 (дата обращения: 01.06.2026). [Herpes simplex in adults: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Moscow, 2025. 103 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/492_2 (date of access: June 1, 2026)].
6. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В., Мяндиев М.С. Система интерферонов при типичных хронических и атипично протекающих хронических активных герпесвирусных инфекциях // Медицинский вестник Юга России, 2023. Т. 14, № 4. С. 58–65. [Khalturina E.O., Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Myandiev M.S. Interferon system in typical chronic and atypical chronic active herpesvirus infections. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2023, Vol. 14, no. 4, pp. 58–65. (In Russ.)]
7. Andreu S., Galdo-Torres D., Ripa I., Caballero O., Bello-Morales R., López-Guerrero J.A. From HSV-2 to HSV-1: A change in the epidemiology of genital herpes. *J. Infect.*, 2025, Vol. 91, no. 5, 106636. doi: 10.1016/j.jinf.2025.106636.

8. Jain P, Embry A., Arakaki B., Estevez I., Marcum Z.A., Viscidi E. Prevalence of Genital Herpes and Antiviral Treatment. *Sex. Transm. Dis.*, 2024, Vol. 51, no. 10, pp. 686-693.
9. World Health Organization. Herpes simplex virus. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
10. Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2017, Vol. 18, no. 4, pp. 277-288.
11. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*, 2021, Vol. 12, no. 1, pp. 2670-2702.

Авторы:

Румянцева А.Е. — ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Фаткуллина Г.Р. — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Скореходкина О.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Волкова Д.А. — к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Бикчантаева Г.Р. — заведующая лабораторией клинической иммунологии, врач-лаборант ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Authors:

Rumyantseva A.E., Assistant Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Fatkullina G.R., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatric Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Skorokhodkina O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Volkova D.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Bikchantaeva G.R., Head, Laboratory of Clinical Immunology, Laboratory Assistant, Republican Clinical Hospital, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Поступила 03.06.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 29.07.2026

Received 03.06.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 29.07.2026

ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И ФЕНОТИПОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ И В-ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Садовский И.С.¹, Михалев А.С.², Савченко А.А.¹, Анисимова Е.Н.¹,
Борисов С.А.³, Борисов А.Г.¹

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

² Институт космических и информационных технологий ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

³ КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона», г. Красноярск, Россия

Резюме. Постковидный синдром (PCS) характеризуется симптомами различной этиологии и степени тяжести, что во многом связано с его мультифакториальной этиологией и развитием местного и системного хронического воспаления. Т-лимфоциты, В-лимфоциты и НКТ-клетки являются ключевыми клетками адаптивного иммунитета, играющими важную роль в регуляции и поддержании воспалительных процессов, определяя направленность иммунного ответа. Особенности их субпопуляционного состава и фенотипов остаются недостаточно изученными, что затрудняет понимание механизмов развития данного состояния и, как следствие, разработку эффективных методов реабилитации. Цель исследования — оценить влияние рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) на субпопуляционный состав и фенотипические характеристики лимфоцитов у пациентов с постковидным синдромом. В обсервационное проспективное исследование включено 29 пациентов (40-65 лет) с постковидным синдромом, получавших рекомбинантный IL-2 (0,5 мг подкожно трижды с интервалом 48 часов) на фоне базовой терапии. Иммунологические показатели оценивали методом проточной цитофлюориметрии до и после лечения. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. Исходно у пациентов с постковидным синдромом выявлено статистически значимое снижение общего количества В-клеток, субпопуляций CD19⁺CD5⁺CD23⁺ и CD19⁺CD27⁺, повышение активированных Т-хелперов (CD38⁺CD39⁺, CD39⁺CD73⁺), увеличение

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 Zheleznyak St
Krasnoyarsk.
660022 Russian Federation
Phone: +7 (902) 011-57-15.
E-mail: sadovskii24@rambler.ru

Образец цитирования:

И.С. Садовский, А.С. Михалев, А.А. Савченко,
Е.Н. Анисимова, С.А. Борисов, А.Г. Борисов
«Изменение субпопуляционного состава и фенотипов
Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов на фоне применения
рекомбинантного интерлейкина-2 у пациентов
с постковидным синдромом» // Российский
иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1161-1172.
doi: 10.46235/1028-7221-17537-CIT

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

For citation:

I.S. Sadowski, A.S. Mikhalev, A.A. Savchenko,
E.N. Anisimova, S.A. Borisov, A.G. Borisov “Changes in the
subpopulation composition and phenotypes of T lymphocytes
and B lymphocytes during the use of recombinant interleukin-2
in patients with post-COVID syndrome”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1161-1172.
doi: 10.46235/1028-7221-17537-CIT

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17537-CIT

доли клеток памяти и активированных Т-регуляторных клеток при снижении эффекторных популяций, а также уменьшение цитотоксических Т-лимфоцитов и NKT-клеток. После терапии IL-2 наблюдалось увеличение количества NKT-клеток, особенно их зрелых субпопуляций (CD94⁺CD57⁺), рост активированных (CD25⁺) Т-хелперов, а также Т-регуляторных клеток. Применение рекомбинантного IL-2 у пациентов с постковидным синдромом сопровождается значимой перестройкой иммунного ответа с активацией Т-клеточного ответа с активацией регуляторного звена, частичным восстановлением функциональной активности NKT-клеточного компонента. Полученные данные демонстрируют, что IL-2-индуцированная коррекция субпопуляционного состава лимфоцитов, в том числе увеличение терминально-дифференцированных CD94⁺CD57⁺NKT-клеток, способствует усилению иммунного ответа и контролю хронического воспаления.

Ключевые слова: постковидный синдром, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, иммунная дисрегуляция, иммунореабилитация.

CHANGES IN THE SUBPOPULATION COMPOSITION AND PHENOTYPES OF T LYMPHOCYTES AND B LYMPHOCYTES DURING THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME

Sadowski I.S.^a, Mikhalev A.S.^b, Savchenko A.A.^a, Anisimova E.N.^a, Borisov S.A.^c, Borisov A.G.^a

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

^b Institute of Space and Information Technologies, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^c I. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Post-COVID syndrome (PCS) is characterized by symptoms of varying etiology and severity, which is largely associated with its multifactorial etiology and the development of local and systemic chronic inflammation. T and B lymphocytes, NKT cells are key populations of adaptive immunity that play an important role in regulation and maintenance of inflammatory processes, determining the direction of the immune response. The features of their subpopulation composition and phenotypes remain insufficiently studied, thus preventing assessment of pathogenetic mechanisms and development of effective rehabilitation methods. The aim of our study was to evaluate the effect of recombinant interleukin-2 (IL-2) on the subpopulation composition and phenotypic characteristics of lymphocytes in patients with post-COVID syndrome. The observational prospective study included 29 patients (40–65 years) with post-COVID syndrome who received recombinant IL-2 (0.5 mg subcutaneously three times at 48-hour intervals) in addition to the conventional therapy. Immunological parameters were assessed by flow cytometry before and after treatment. The control group consisted of 30 healthy volunteers matched for sex and age. At baseline, patients with post-COVID syndrome showed a statistically significant decrease in total B cell counts, CD19⁺CD5⁺CD23⁺ and CD19⁺CD27⁺ subpopulations, an increase in activated T helper cells (CD38⁺CD39⁺, CD39⁺CD73⁺), an increased proportion of memory cells and activated T regulatory cells with a concomitant decrease in effector populations, as well as a reduction in cytotoxic T lymphocytes and NKT cells. After IL-2 therapy, an increase in NKT cell counts was observed, especially their mature subpopulations (CD94⁺CD57⁺), along with a rise in activated (CD25⁺) T helper cells and T-regulatory cells. The use of recombinant IL-2 in patients with post-COVID syndrome is accompanied by a significant restructuring of the immune response with activation of the T cell response and regulatory compartment, as well as partial restoration of the functional activity of the NKT cell component. The data obtained demonstrate that IL-2-induced correction of the lymphocyte subpopulation composition, including an increase in terminally differentiated CD94⁺CD57⁺NKT cells, contributes to the enhancement of the immune response and the control of chronic inflammation.

Keywords: post-COVID syndrome, T lymphocytes, B lymphocytes, recombinant human interleukin-2, immune dysregulation, immunorehabilitation

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-25-20053 (<https://rscf.ru/project/26-25-20053/>) и целевого финансирования (гранта) Красноярского краевого фонда науки.

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19), зарегистрированная в Ухане (Китай), быстро распространилась по всему миру, а число случаев заболевания в 2019–2022 годах увеличивалось с геометрической прогрессией [20]. По мере замедления острой фазы пандемии на первый план вышли отдаленные последствия инфекции, которые в настоящее время формируют новую медико-социальную проблему — постковидный синдром (Post-COVID syndrome, PCS). Множество людей, переболевших коронавирусной инфекцией, независимо от тяжести течения, сообщают о стойких симптомах (головные боли, усталость, гипертермия, одышка, паросмия, когнитивная дисфункция и др.) сохраняющихся свыше 12 недель после острой фазы COVID-19 [14, 19]. Постковидный синдром связывают в первую очередь с длительной дисрегуляцией иммунной системы, затрагивающей как врожденный, так и приобретенный иммунитет [8, 10, 21].

В ранее проведенном нами исследовании было показано, что применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (IL-2) у пациентов с постковидным синдромом сопровождалось восстановлением количественных и функциональных характеристик НК-клеток, что подтверждает иммуномодулирующий потенциал данной терапии в постинфекционный период [17]. Вместе с тем эффекты IL-2 не могут рассматриваться изолированно только в отношении одной популяции лимфоцитов. Известно, что IL-2 является ключевым регулятором межклеточных взаимодействий в иммунной системе, влияя на процессы активации, пролиферации, дифференцировки и функциональной специализации различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, а экспрессия рецептора CD25 является одним из важнейших параметров оценки состояния иммунной системы, особенно среди субпопуляций лимфоцитов [11, 18]. Стойкая лимфопения является одним из ведущих симптомов постковидного синдрома, и настоящая работа является продолжением ранее проведенных исследований и направлена на изучение влияния препарата IL-2 на основные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов [16]. При этом, в ряде источников

сообщается, что иммунная дисрегуляция формируется у пациентов вне зависимости от тяжести постковидного синдрома [2, 15]. Такой подход позволит более полно охарактеризовать эффекты иммунотерапии, а также определить дальнейшую тактику и объем иммунореабилитационных мероприятий.

Таким образом, **целью** исследования явилась оценка влияния препарата рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 на субпопуляционный состав и фенотипические характеристики Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы

Проведено обсервационное терапевтическое проспективное клиническое исследование среди пациентов, проходивших реабилитацию в клинике ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС спустя 3 месяца после острой стадии COVID-19. В исследование включены 29 пациентов (15 женщины и 14 мужчин), перенесших COVID-19 различной степени тяжести, в возрасте от 40 до 65 лет. Критериями включения в исследование являлись перенесенный острый COVID-19 (со степенью тяжести от 3 до 7 по критериям ВОЗ), клинические проявления post-COVID syndrome (по шкале функционального состояния после COVID-19 1–3), подписанное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в Российской Федерации, Протокол исследования получил одобрение от локального этического комитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (протокол № 11 от 13.11.2023) [9, 20].

Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями, сердечной и легочно-сердечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, беременностью и кормлением грудью, повышенной чувствительностью к дрожжам, IL-2 или любому компоненту препарата в анамнезе, а также пациенты с декомпенсированной печеночной и почечной недостаточностью. Для коррекции иммунологических параметров все пациенты с постковидным син-

дромом получали рекомбинантный ИЛ-2 в дозе 0,5 мг (эквивалентно 500000 МЕ) подкожно три инъекции с интервалом 48 ч на фоне базовой терапии (детоксикационная, метаболическая, симптоматическая). В обзоре, посвященном терапии низкими дозами интерлейкина-2 при аутоиммунных и ревматических заболеваниях было показано, что терапия низкими дозами интерлейкина-2 обычно хорошо переносится при использовании доз до 1,5 млн МЕ в разовой дозе, а связанные с лечением нежелательные явления, как правило, слабо выражены и носят преходящий характер [6]. Иммунологические исследования проводились дважды до лечения и после терапии рекомбинантным ИЛ-2. В качестве контрольной группы было обследовано 30 здоровых добровольцев аналогичного пола и возраста.

Для анализа использовалась венозная кровь, собранная в пробирки с антикоагулянтom КЗЭДТА (Becton Dickinson, США). Показатели иммунного статуса оценивали методом проточной цитофлуориметрии. Для подготовки образцов крови и настройки проточного цитометра следовали инструкциям, предоставленным производителями моноклональных антител (Beckman Coulter и BioLegend, США). Использовали панели для исследования фенотипа лимфоцитов CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECDC/CD3-PC5/HLA-DR-PC7; CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECDC/CD3-PC5; CD62L-FITC/CD127-PE/CD3-ECDC/CD25-PC5/CD4-PC.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., 2013). Рассчитывали экстенсивные показатели, медиану (Me) и межквартильный размах $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для оценки изменений иммунологических показателей на фоне терапии проводилось парное сравнение значений до лечения и после лечения, с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для дополнительной оценки динамики иммунологических показателей на фоне терапии рекомбинантным интерлейкином-2 использовали линейные смешанные модели (Linear Mixed Models, LMM) для повторных измерений [13]. В качестве зависимой переменной рассматривали значение соответствующего иммунологического показателя, в качестве фиксированного эффекта — фактор времени обследо-

вания (до лечения/после лечения), а в качестве случайного эффекта — индивидуальную вариативность пациента. Такой подход позволял корректно учитывать парный характер данных и внутрииндивидуальную зависимость повторных измерений. Статистическую значимость эффекта времени оценивали по коэффициенту модели.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование выявило значимые изменения субпопуляционного состава Т-, В- и НКТ-клеток у пациентов с постковидным синдромом, подтверждая наличие длительно сохраняющейся иммунной дисрегуляции лимфоцитарного звена, характерной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [4, 12]. При сравнении показателей пациентов до лечения с контрольной группой установлено статистически значимое снижение общего содержания В-клеток и ряда их субпопуляций, включая CD19⁺CD5⁺CD23⁺ и CD19⁺CD27⁺ клетки (табл. 1). Снижение субпопуляции CD19⁺CD5⁺CD23⁺ говорит о дефиците зрелых В-клеток, участвующих в системном адаптивном иммунитете. Дефицит CD19⁺CD27⁺ В-клеток демонстрирует утрату иммунологической памяти. Выявленные изменения могут свидетельствовать о нарушении гуморального иммунного ответа и истощении постинфекционного иммунитета.

Одновременно отмечалось повышение субпопуляций Т-хелперов с экспрессией маркеров активации (CD38, CD39, CD73), что отражает состояние хронической иммунной активации и истощение Т-клеток. Повышение экспрессии CD39 и CD73, ассоциированных с иммуносупрессивной функцией, может указывать на включение компенсаторных механизмов ограничения воспаления и служить потенциальным биомаркером тяжести течения и прогноза постковидного синдрома.

В регуляторном звене выявлено увеличение доли Treg-клеток памяти (CD45RO⁺CD62L⁺) и активированных Treg (CD25⁺), при одновременном снижении эффекторных Treg (CD45RO⁺CD62L⁻) (табл. 1). Это свидетельствует о перераспределении регуляторного пула в сторону клеток с высокой супрессивной активностью, что, вероятно, направлено на контроль хронического воспалительного процесса, характерного для постковидного синдрома. В то же время снижение отдельных эффекторных субпопуляций может указывать на функциональный дисбаланс

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ ДО ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2 И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME BEFORE TREATMENT WITH RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 AND THE CONTROL GROUP, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group (n = 30)	Пациенты до лечения Patients before treatment (n = 29)	p
В-клетки, % B cells, %	11,53 (9,71-15,84)	8,56 (7,26-11,22)	0,041
В-клетки CD5⁺CD23⁺, % B cells CD5 ⁺ CD23 ⁺ , %	1,87 (1,01-2,63)	0,48 (0,24-1,01)	0,031
В-клетки CD5⁺CD27⁺, % B cells CD5 ⁺ CD27 ⁺ , %	4,75 (3,35-5,30)	1,66 (1,21-2,22)	0,001
Th CD38⁺CD39⁺, %	0,33 (0,19-0,67)	0,99 (0,61-1,18)	< 0,001
Th CD38⁺CD39⁺, %	0,65 (0,41-1,09)	1,28 (0,72-2,35)	0,041
Th CD39⁺CD73⁻, %	0,74 (0,37-1,41)	2,17 (0,99-3,55)	0,004
Th CD39⁺CD73⁺, %	0 (0,00-0,02)	0,17 (0,07-0,25)	< 0,001
Th CD39⁻CD73⁺, %	0 (0,00-2,46)	2,84 (1,46-5,07)	< 0,001
Treg CD45R0⁺CD62L⁺, %	0,38 (0,32-0,74)	0,80 (0,49-1,42)	0,029
Treg CD45R0⁺CD62L⁻, %	0,04 (0,02-0,11)	0,01 (0,00-0,03)	0,028
Treg CD45R0⁺CD62L⁺CD25⁺, %	0,38 (0,32-0,63)	0,65 (0,49-1,20)	0,047
Treg CD45R0⁺CD62L⁻CD25⁺, %	0,04 (0,01-0,07)	0,01 (0,00-0,01)	0,024
Tcyt CD57⁺CD94⁺, %	3,17 (2,31-3,95)	1,41 (0,74-2,13)	0,014
Tcyt CD57⁺CD94⁺, %	1,88 (1,44-2,23)	1,23 (0,74-1,59)	0,013
Tcyt CD57⁺CD56⁺, %	3,61 (1,04-6,37)	0,20 (0,10-0,55)	< 0,001
Tcyt CD57⁺CD56⁺, %	2,64 (0,66-4,74)	0,26 (0,17-0,52)	0,003
Tcyt CD38⁺⁺CD73⁻, %	1,38 (1,11-1,93)	0,95 (0,70-1,29)	0,044
Tcyt CD38⁺⁺CD73⁺, %	0 (0,00-0,10)	0,22 (0,09-0,36)	< 0,001
Tcyt CD38⁺CD73⁻, %	9,26 (5,82-11,40)	5,11 (4,10-6,75)	0,031
Tcyt CD38⁺CD73⁺, %	0 (0,00-1,37)	2,47 (1,81-4,40)	< 0,001
Tcyt CD38⁻CD73⁻, %	16,95 (13,92-19,97)	11,71 (9,01-17,7)	0,025
Tcyt CD38⁻CD73⁺, %	0 (0,00-2,68)	3,36 (2,10-4,84)	< 0,001
Tcyt CD39⁺CD73⁺, %	0 (0,00-0,06)	0,21 (0,09-0,32)	< 0,001
Tcyt CD39⁻CD73⁻, %	24,97 (22,20-33,7)	17,46 (13,04-22,96)	0,002
Tcyt CD39⁻CD73⁺, %	0 (0,00-5,72)	6,75 (5,44-8,82)	< 0,001
NKT, %	4,66 (3,25-7,90)	2,84 (1,61-3,80)	0,017

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group (n = 30)	Пациенты до лечения Patients before treatment (n = 29)	p
NKT CD62L ⁺ CD57 ⁺ , %	0,65 (0,26-1,09)	0,12 (0,07-0,29)	0,001
NKT CD62L ⁺ CD57 ⁻ , %	0,80 (0,30-1,52)	0,08 (0,05-0,28)	0,001
NKT CD62L ⁻ CD57 ⁺ , %	2,18 (0,75-4,34)	0,15 (0,08-0,50)	< 0,001
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁻ , %	0,57 (0,32-1,07)	0,12 (0,05-0,18)	< 0,001
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁺ , %	1,07 (0,63-1,82)	0,10 (0,03-0,36)	< 0,001
NKT CD94 ⁻ CD57 ⁺ , %	1,55 (0,50-3,66)	0,19 (0,07-0,68)	0,012
NKT CD8 ⁺ CD57 ⁺ , %	1,93 (0,94-3,84)	0,26 (0,07-0,81)	< 0,001
NKT CD8 ⁻ CD57 ⁺ , %	0,30 (0,14-0,84)	0,07 (0,02-0,21)	0,012
NKT CD38 ⁺ CD73 ⁻ , %	2,02 (1,05-2,96)	0,34 (0,21-0,52)	< 0,001
NKT CD38 ⁺ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-0,01)	0,02 (0,01-0,05)	0,002
NKT CD38 ⁻ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-0,08)	0,15 (0,07-0,23)	0,001

Примечание. Достоверность различий между независимыми выборками по количественным показателям оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Note. The significance of differences between independent samples in quantitative indicators was evaluated using the nonparametric Mann–Whitney U test.

регуляторного иммунитета. Отношение «активированные Treg памяти/эффекторные Treg» может служить дополнительным биомаркером для стратификации пациентов с постковидным синдромом и оценки эффективности иммуномодулирующей терапии.

Цитотоксическое звено иммунитета характеризовалось снижением ряда субпопуляций Т-лимфоцитов (Tcyt), в том числе клеток, экспрессирующих CD57, CD56 и CD94 (табл. 1), что отражает признаки функционального истощения и снижения цитотоксической активности. Аналогичные изменения выявлены в NKT-клеточном звене — снижение практически всех исследованных субпопуляций, включая CD62L⁺, CD57⁺ и CD94⁺ клетки (табл. 1), что указывает на угнетение врожденно-адаптивного иммунного ответа. Учитывая важную роль NKT-клеток в регуляции иммунного гомеостаза, их дефицит может являться одним из центральных механизмов патогенеза постковидного синдрома.

После терапии рекомбинантным IL-2 у пациентов с постковидным синдромом сохранялись

статистически значимые отличия от контрольной группы (табл. 2), их характер свидетельствовал о перестройке иммунного ответа. Сохраняется увеличение активированных субпопуляций Т-хелперов (CD38⁺CD39⁺, CD39⁺CD73⁺), что при отсутствии клинического улучшения может служить неблагоприятным прогностическим признаком, отражающим гиперэргический ответ и персистирующую дисрегуляцию пуринергической сигнализации. Однако при обратной клинической картине (улучшение состояния пациента) можно предположить, что увеличение CD39⁺CD73⁺Т-хелперов отражает усиление компенсаторных супрессорных механизмов, ограничивающих чрезмерное воспаление [3]. Данный феномен требует дальнейшего изучения применения IL-2 при постковидном синдроме и контроля указанных биомаркеров.

Одновременно наблюдалось увеличение доли Treg-клеток памяти и активированных Treg (табл. 2), что подтверждает известную способность IL-2 усиливать регуляторные механизмы иммунитета. Низкодозная терапия пре-

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2 И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME AFTER RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 THERAPY AND THE CONTROL GROUP, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group (n = 30)	Пациенты после лечения Patients after treatment (n = 29)	p
Th CD38 ⁺⁺ CD39 ⁺ , %	0,11 (0,08-0,25)	0,26 (0,17-0,43)	0,045
Th CD38 ⁺ CD39 ⁺ , %	0,33 (0,19-0,67)	0,94 (0,68-1,37)	0,002
Th CD38 ⁻ CD39 ⁺ , %	0,65 (0,41-1,09)	2,07 (1,23-2,47)	0,009
Th CD39 ⁺ CD73 ⁻ , %	0,74 (0,37-1,41)	2,71 (1,81-3,74)	0,002
Th CD39 ⁺ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-0,02)	0,13 (0,08-0,25)	0,001
Th CD39 ⁻ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-2,46)	2,82 (1,51-5,45)	0,002
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁺ , %	0,38 (0,32-0,74)	1,04 (0,70-1,61)	0,012
Treg CD45R0 ⁻ CD62L ⁻ , %	0,04 (0,01-0,11)	0,01 (0,00-0,02)	0,011
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁺ CD25 ⁺ , %	0,38 (0,32-0,63)	0,88 (0,64-1,57)	0,017
Treg CD45R0 ⁻ CD62L ⁻ CD25 ⁺ , %	0,04 (0,01-0,07)	0 (0,00-0,02)	0,005
Tcyt, %	28,84 (23,59-34,07)	22,95 (19,73-29,26)	0,041
Tcyt CD57 ⁻ CD62L ⁺ , %	10,31 (8,15-14,11)	6,71 (5,59-8,63)	0,042
Tcyt CD57 ⁺ CD56 ⁺ , %	3,61 (1,04-6,37)	0,49 (0,24-1,01)	0,001
Tcyt CD57 ⁻ CD56 ⁺ , %	2,64 (0,66-4,74)	0,44 (0,29-0,98)	0,044
Tcyt CD38 ⁺⁺ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-0,10)	0,14 (0,08-0,32)	0,002
Tcyt CD38 ⁺ CD73 ⁻ , %	9,26 (5,82-11,40)	5,96 (4,30-6,99)	0,025
Tcyt CD38 ⁺ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-1,37)	1,85 (1,05-3,70)	0,002
Tcyt CD38 ⁻ CD73 ⁻ , %	16,95 (13,92-19,97)	12,09 (6,72-15,07)	0,010
Tcyt CD38 ⁻ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-2,68)	2,67 (1,89-3,84)	0,005
Tcyt CD39 ⁺ CD73 ⁻ , %	0,46 (0,20-0,82)	0,95 (0,53-2,0)	0,034
Tcyt CD39 ⁺ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-0,06)	0,20 (0,11-0,38)	0,002
Tcyt CD39 ⁻ CD73 ⁻ , %	24,97 (22,2-33,7)	18,06 (13,06-22,98)	0,002
Tcyt CD39 ⁻ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-5,72)	5,80 (3,86-6,78)	0,005
NKT CD62L ⁺ CD57 ⁻ , %	0,77 (0,55-1,58)	2,16 (1,08-3,14)	0,002
NKT CD62L ⁺ CD57 ⁺ , %	0,65 (0,26-1,09)	0,25 (0,09-0,40)	0,035

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group (n = 30)	Пациенты после лечения Patients after treatment (n = 29)	p
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁻ , %	0,57 (0,32-1,07)	0,19 (0,12-0,27)	0,006
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁺ , %	1,14 (0,58-1,90)	2,36 (1,57-3,45)	0,004
NKT CD38 ⁺ CD73 ⁻ , %	2,02 (1,05-2,96)	0,37 (0,20-0,63)	0,001
NKT CD38 ⁺ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-0,01)	0,01 (0,01-0,03)	0,015
NKT CD38 ⁻ CD73 ⁺ , %	0 (0,00-0,08)	0,09 (0,05-0,15)	0,015

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-2, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME BEFORE AND AFTER RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 THERAPY, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p
Tcyt CD57 ⁺ CD56 ⁺ , %	0,23 (0,16-0,31)	0,44 (0,29-0,98)	0,030
Tcyt CD39 ⁺ CD73 ⁻ , %	0,59 (0,46-0,85)	0,95 (0,53-2,0)	0,008
NKT, %	2,84 (1,61-3,80)	4,17 (2,65-5,54)	0,043
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁻ , %	0,13 (0,05-0,19)	0,18 (0,12-0,28)	0,042
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,10 (0,04-0,36)	0,57 (0,22-1,24)	0,004
Оценка корреляции внутри группы с помощью метода линейных смешанных моделей (LMM) Estimating intragroup correlation using linear mixed models (LMM)			
В-клетки CD5 ⁺ CD23 ⁺ , % B cells CD5 ⁺ CD23 ⁺ , %	5,49 (3,07-7,16)	2,06 (1,26-3,33)	< 0,001
В-клетки CD27 ⁺ , % B cells CD27 ⁺ , %	3,65 (2,66-4,78)	2,63 (2,22-3,04)	0,004
В-клетки CD5 ⁺ , % B cells CD5 ⁺ , %	2,16 (0,91-2,91)	1,00 (0,70-2,23)	0,017
CD3 ⁺ CD45R0 ⁻ CD62L ⁻ CD25 ⁺ , %	0,08 (0,03-0,24)	0,06 (0,00-0,12)	0,044
Tcyt CD45R0 ⁻ CD62L ⁺ CD25 ⁺ , %	0,05 (0,02-0,11)	0,03 (0,02-0,05)	0,043
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,10 (0,04-0,36)	0,57 (0,22-1,24)	0,003
NKT CD94 ⁺ CD57 ⁻ , %	0,13 (0,05-0,18)	0,18 (0,12-0,28)	0,007
NKT CD8 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,27 (0,17-0,85)	1,05 (0,55-1,79)	0,048

Примечание. Достоверность различий между зависимыми выборками по количественным показателям оценивалась с помощью критерия Вилкоксона.

Note. The significance of differences between dependent samples in quantitative indicators was estimated using the Wilcoxon test.

паратом рекомбинантного IL-2 уже показала свою эффективность в отношении Treg, Tfh и Th17-субпопуляции у пациентов с системной красной волчанкой [7]. Несмотря на сохраняющееся снижение общего уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и ряда их субпопуляций по сравнению с контролем (табл. 2), выявленные изменения указывают не на угнетение, а на перераспределение цитотоксического пула и изменение его функционального состояния. В частности, увеличение отдельных активированных субпопуляций может свидетельствовать о частичном восстановлении функциональной активности [5].

Анализ динамики показателей у пациентов до и после лечения показал, что терапия IL-2 сопровождается статистически значимым увеличением общего количества НКТ-клеток, а также их активированных субпопуляций (CD94⁺CD57⁺) (табл. 3). Учитывая роль данных клеток в противовирусной защите и регуляции иммунного ответа, это может свидетельствовать о восстановлении взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом. Продуцируемый iNKT-клетками IFN γ вызывает повышение цитотоксической активности NK-клеток, запускающих апоптоз в клетках-мишенях, зараженных вирусами [1]. Также отмечено увеличение отдельных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов (CD57-CD56⁺ и CD39⁺CD73⁻), что указывает на частичную реактивацию эффекторного звена иммунитета.

Дополнительный анализ с использованием линейных смешанных моделей подтвердил наличие выраженных изменений в В-клеточном и НКТ-звеньях иммунитета (табл. 3). В частности, выявлено снижение CD19⁺CD5⁺ В-клеток, которые рассматриваются как потенциально аутоиммунно-реактивные, а также увеличение активированных субпопуляций НКТ-клеток. Эти данные позволяют предположить, что IL-2 оказывает не только стимулирующее, но и нормализующее влияние на иммунную систему, способствуя снижению патологической активации и восстановлению иммунного баланса.

Заключение

У пациентов с постковидным синдромом формируется комплексная иммунная дисрегуляция, включающая признаки хронической активации, истощения эффекторных звеньев и усиления регуляторных механизмов. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 приводит к значимой перестройке иммунного ответа, проявляющейся активацией Т-клеточного звена, усилением регуляторных процессов и частичным восстановлением НКТ-клеточного компонента. При этом отсутствие полной нормализации показателей по сравнению с контрольной группой указывает на сложность и многофакторность постковидных иммунных нарушений и обосновывает необходимость дальнейшего изучения и оптимизации иммунореабилитационных подходов.

Список литературы / References

1. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. НКТ-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа // Онкогематология, 2010. № 4. С. 39-47. [Akinfieva O.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S. NKT cells: characteristic properties and functional significance for immune response regulation. *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2010, no. 4, pp. 39-47. (In Russ.)]
2. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Демихов В.Г., Дашкевич О.В., Якубовская А.Г., Мосейчук К.А., Журавлева Н.С., Куликов С.А. Клинические проявления постковидного синдрома // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6, № 11. С. 612-617. [Asfandiyarova N.S., Filippov E.V., Demikhov V.G., Dashkevich O.V., Yakubovskaya A.G., Moseychuk K.A., Zhuravleva N.S., Kulikov S.A. Clinical manifestations of post-COVID syndrome. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*, 2022, Vol. 6, no. 11, pp. 612-617. (In Russ.)]
3. Alijotas-Reig J., Anunciacion-Llunell A., Esteve-Valverde E., Morales-Pérez S., Rivero-Santana S., Trapé J., González-García L., Ruiz D., Marques-Soares J., Miro-Mur F. Alijotas-Reig J., Anunciacion-Llunell A., Esteve-Valverde E., Morales-Pérez S., Rivero-Santana S., Trapé J., González-García L., Ruiz D., Marques-Soares J., Miro-Mur F. Pituitary-Adrenal Axis and Peripheral Immune Cell Profile in Long COVID. *Biomedicines*, 2024, Vol. 12, no. 3, 581. doi: 10.3390/biomedicines12030581.

4. Berger L., Wolf J., Kalbitz S., Kellner N., Lübbert C., Borte S. Comparative Analysis of Lymphocyte Populations in Post-COVID-19 Condition and COVID-19 Convalescent Individuals. *Diagnostics (Basel)*, 2024, Vol. 14, no. 12, 1286. doi: 10.3390/diagnostics14121286.
5. Dorneles G.P., Teixeira P.C., da Silva I.M., Schipper L.L., Santana Filho P.C., Rodrigues Junior L.C., Bonorino C., Peres A., Fonseca S.G., Monteiro M.C., Boeck C.R., Eller S., Oliveira T.F., Wendland E.M., Romão P.R.T. Alterations in CD39/CD73 axis of T cells associated with COVID-19 severity. *J. Cell. Physiol.*, 2022, Vol. 237, no. 8, pp. 3394-3407.
6. Graßhoff H., Comdühr S., Monne L.R., Müller A., Lamprecht P., Riemekasten G., Humrich J.Y. Low-Dose IL-2 Therapy in Autoimmune and Rheumatic Diseases. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 648408. doi: 10.3389/fimmu.2021.648408.
7. He J., Zhang X., Wei Y., Sun X., Chen Y., Deng J., Jin Y., Gan Y., Hu X., Jia R., Xu C., Hou Z., Leong Y.A., Zhu L., Feng J., An Y., Jia Y., Li C., Liu X., Ye H., Ren L., Li R., Yao H., Li Y., Chen S., Zhang X., Su Y., Guo J., Shen N., Morand E.F., Yu D., Li Z. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4⁺T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat. Med.*, 2016, Vol. 22, no. 9, pp. 991-993.
8. Herrera L., Martin-Inaraja M., Santos S., Inglés-Ferrándiz M., Azkarate A., Perez-Vaquero M.A., Vesga M.A., Vicario J.L., Soria B., Solano C., de Paz R., Marcos A., Ferreras C., Perez-Martinez A., Eguizabal C. Identifying SARS-CoV-2 “memory” NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. *Immunology*, 2022, Vol. 165, no. 2, pp. 234-249.
9. 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, 2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.
10. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Butenko A.A., Kokoeva A.E., Kucherenko N.G., Kashchenko V.A., Boeva E.V., Norka A.O., Knizhnikova A.A., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Totolian A.A. B Cell Dynamics and Transitional B Cells in Long COVID. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2025, Vol. 47, no. 4, 245. doi: 10.3390/cimb47040245.
11. Lykhopiy V., Malviya V., Humblet-Baron S., Schlenner S.M. Lykhopiy V., Malviya V., Humblet-Baron S., Schlenner S.M. IL-2 immunotherapy for targeting regulatory T cells in autoimmunity. *Genes Immun.*, 2023, Vol. 24, no. 5, pp. 248-262.
12. Mobasheri L., Nasirpour M.H., Masoumi E., Azarnaminy A.F., Jafari M., Esmaeili S.A. SARS-CoV-2 triggers autoimmune diseases. *Cytokine*, 2022, Vol. 154, 155873. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155873.
13. Muhammad L.N. Guidelines for repeated measures statistical analysis approaches with basic science research considerations. *J. Clin. Invest.*, 2023, Vol. 133, no. 11, e171058. doi: 10.1172/JCI171058.
14. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
15. Putri D.U., Huang C.K., Ou T.Y., Lin C.F., Lee M.C., Hung C.S., Lee C.H. Persistent dysregulation of cellular immunity following COVID-19 recovery despite minimal post-COVID-19 sequelae manifestation. *Clin. Infect. Pract.*, 2023, Vol. 86, no. 5, pp. 486-488.
16. Raeber M.E., Sahin D., Karakus U., Boyman O. A systematic review of interleukin-2-based immunotherapies in clinical trials for cancer and autoimmune diseases. *eBioMedicine*, 2023, Vol. 90, 104539. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104539.
17. 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*, 2023, Vol. 16, no. 4, 537. doi: 10.3390/ph16040537.
18. Shouse A.N., laPorte K.M., Malek T.R. Interleukin-2 signaling in the regulation of T cell biology in autoimmunity and cancer. *Immunity*, 2024, Vol. 57, no. 3, pp. 414-428.
19. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.*, 2022, Vol. 22, no. 4, pp. e102-e107.
20. 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.

21. Yin K., Peluso M.J., Luo X., Thomas R., Shin M.G., Neidleman J., Andrew A., Young K.C., Ma T., Hoh R., Anglin K., Huang B., Argueta U., Lopez M., Valdivieso D., Asare K., Deveau T.M., Munter S.E., Ibrahim R., Ständker L., Lu S., Goldberg S.A., Lee S.A., Lynch K.L., Kelly J.D., Martin J.N., Münch J., Deeks S.G., Henrich T.J., Roan N.R. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nat. Immunol.*, 2024, Vol. 25, no. 2, pp. 218-225.

Авторы:

Садовский И.С. — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

Михалев А.С. — старший преподаватель Института космических и информационных технологий ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Савченко А.А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

Authors:

Sadowski I.S., Postgraduate Student, Junior Researcher, 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

Mikhalev A.S., Senior Lecturer, Institute of Space and Information Technologies, Siberian Federal 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

Анисимова Е.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

Борисов С.А. — заместитель главного врача по хирургии, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С. Берзона», г. Красноярск, Россия

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

Anisimova E.N., PhD (Medicine), Senior Researcher, 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

Borisov S.A., Deputy Chief Physician for Surgery, I. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russian Federation

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, 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 08.05.2026
Принята к печати 22.07.2026

Received 08.05.2026
Accepted 22.07.2026

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБЩЕВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонов М.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Несмотря на то, что угнетение антителопродукции — ведущий признак общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), причины нарушения окончательно не расшифрованы, хотя многочисленные исследования подтверждают вовлеченность в патогенез этого варианта врожденных дефектов иммунитета клеточного компартмента иммунного ответа. В ряде случаев, несмотря на эффективную заместительную терапию, пациенты с ОВИН продолжают болеть. Разработка и внедрение схем комбинированной терапии посредством дополнительного, к иммуноглобулинотерапии, воздействия на клеточное звено иммуногенеза представляет интерес. Цель — клинико-иммунологическая характеристика эффективности применения комбинированной иммунотропной терапии у пациентов с ОВИН. Группу наблюдения составили 7 человек. Критерии включения: установленный диагноз ОВИН, регулярная заместительная терапия ВВИГ с подтверждением претрансфузионного уровня IgG не менее 8,0 г/л, четыре и более эпизодов обострений очагов хронических инфекций в течение года. Наряду с проведением ежемесячной заместительной терапии ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы пациенты получили ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид): 1 мг утром, 1 мг вечером под язык 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев, с повтором полной схемы через полгода. Оценку параметров иммунной системы проводили до начала комбинированной терапии и через год после инициации. Статистический анализ полученных результатов иммунологического тестирования осуществляли с использованием программы StatTech v. 1.2.0 и Statistica SPSS v.26. Частота осложнений сформированных ранее очагов хронической инфекции в среднем в течение предшествующего года составила $5,1 \pm 1,1$, среднее количество дней применения антибиотиков $38,3 \pm 12,4$. Результаты иммунологического тестирования демонстрировали однонаправленные изменения у всех пациентов, выбранных в группу для проведения комбинированной терапии в виде угнетения параметров, характеризующих функциональный потенциал клеточного компонента врожденного иммунного ответа. В течение года

Адрес для переписки:

Андреева Ирина Ивановна
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
344022, Россия, г. Ростов-На-Дону,
пер. Нахичеванский, 29.
Тел.: 8 (919) 892-47-34.
E-mail: iai3012@rambler.ru

Address for correspondence:

Irina I. Andreeva
Rostov State Medical University
29 Nakhichevan Lane
Rostov-on-Don
344022 Russian Federation
Phone: +7 (919) 892-47-34.
E-mail: iai3012@rambler.ru

Образец цитирования:

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, М.В. Харитонов
«Оптимизация эффективности заместительной
терапии при общевариабельной иммунной
недостаточности» // Российский иммунологический
журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1173–1178.
doi: 10.46235/1028-7221-17530-OOT

© Сизякина Л.П. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, M.V. Kharitonova
“Optimization of the effectiveness of replacement therapy in
common variable immune deficiency”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1173–1178.
doi: 10.46235/1028-7221-17530-OOT

© Sizyakina L.P. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17530-OOT

комбинированной терапии число эпизодов инфекционной манифестации составило $2,1 \pm 1,3$, среднее количество дней применения антибиотиков для купирования инфекционных осложнений было равно $10,7 \pm 4,3$. Результаты иммунологического обследования подтвердили, что клиническое улучшение течения ОВИН на фоне комбинированной терапии сопряжено с изменениями показателей, чьи нарушения были зафиксированы до начала применения иммуностропного препарата. Выводы: применение ликопада в качестве дополнительного иммунокорригирующего воздействия у пациентов с ОВИН приводит к повышению эффективности заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, в основе улучшения клинического течения лежит эффект воздействия на функциональный потенциал клеток системы врожденного иммунитета.

Ключевые слова: общая переменная иммунная недостаточность, ликопад, заместительная терапия, врожденный иммунитет, моноциты, нейтрофильные гранулоциты

OPTIMIZATION OF THE EFFECTIVENESS OF REPLACEMENT THERAPY IN COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Suppression of antibody production is a leading symptom of common variable immunodeficiency (CVID), but the causes of this disorder have not been fully elucidated. However, numerous studies confirm the involvement of the cellular compartment of the immune response in the pathogenesis of this variant of innate immune defects. In some cases, despite effective replacement therapy, patients with CVID continue to be ill. The development and implementation of combination therapy regimens through additional effects on the cellular link of immunogenesis is of interest. The purpose of the study: Clinical and immunological characteristics of the effectiveness of combined immunotropic therapy in patients with CVID. The observation group consisted of 7 people. Inclusion criteria: established diagnosis of CVID, regular IVIG replacement therapy with confirmation of a pre-transfusion IgG level of at least 8.0 g/l, four or more episodes of exacerbation of foci of chronic infections during the year. Patients received monthly IVIG replacement therapy at a dose of 0.4 g/kg body weight and glucosaminylmuramyl dipeptide at a regimen of 1 mg in the morning and 1 mg in the evening sublingually for 10 days each month for three months. The course was repeated after six months. Immune system parameters were assessed before the start of combination therapy and one year later. The frequency of complications of foci of chronic infection during the previous year was 5.1 ± 1.1 , the average number of days of antibiotic use was 38.3 ± 12.4 . The results of immunological testing showed suppression of the parameters of the cellular component of the innate immune response. During the year of combination therapy, the number of episodes of infectious manifestation was 2.1 ± 1.3 , the average number of days of antibiotic use to relieve infectious complications was 10.7 ± 4.3 . The results of the immunological examination confirmed that the clinical improvement in the course of CVID is associated with changes in the indicators that were identified before the start of the use of the immunotropic drug. **Conclusions.** The use of lycopid as an additional immunocorrective effect in patients with CVID leads to an increase in the effectiveness of replacement therapy with intravenous immunoglobulins

Keywords: common variable immunodeficiency, lycopid, replacement therapy, innate immunity, monocytes, neutrophilic granulocytes

Введение

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) характеризуется снижением выработки антител и повышенной восприимчивостью к бактериальным инфекциям [5]. Несмотря на

то, что угнетение антителопродукции — ведущий признак ОВИН, причины нарушения окончательно не расшифрованы, хотя многочисленные исследования подтверждают вовлеченность в патогенез этого варианта врожденных дефектов иммунитета клеточного компартмента иммун-

ного ответа. Заместительная терапия с помощью внутривенных инфузий иммуноглобулина G приводит не только к снижению количества и качества течения инфекций, но и стабилизирует некоторые, исходно нарушенные параметры Т-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, что также указывает на взаимосвязь между недостаточным контролем над инфекциями с помощью антител и нарушениями клеточного звена как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа [7]. С другой стороны, в ряде случаев, несмотря на регулярную и эффективную, с позиции достижения претрансфузионного уровня IgG, заместительную терапию, пациенты с ОВИН продолжают болеть. Это обстоятельство также подтверждает вовлеченность в клиническую реализацию иммунной недостаточности нарушенных потенций клеточных компонентов иммунного ответа [3, 4, 6]. Пациенты с ОВИН представляют основную когорту взрослых с ПИД гуморального звена, поэтому повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни таких больных, в том числе трудоспособности, является актуальной темой [2]. Разработка и внедрение схем комбинированной терапии посредством дополнительного, к иммуноглобулинотерапии, воздействия на клеточное звено иммуногенеза может стать одним из практических инструментов решения проблемы повышения эффективности терапии и, соответственно, качества жизни при ОВИН [1].

Цель исследования — клинико-иммунологическая характеристика эффективности применения комбинированной иммуноотропной терапии у пациентов с ОВИН.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 7 человек (женщин — 3, мужчин — 4), находящиеся на диспансерном наблюдении в НИИ клинической иммунологии Ростовского государственного медицинского университета. Критерии включения: установленный диагноз ОВИН, регулярная заместительная терапия ВВИГ с подтверждением претрансфузионного уровня IgG не менее 8,0 г/л, четыре и более эпизодов обострений очагов хронических инфекций в течение года до комбинированной терапии. Наряду с проведением ежемесячной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,4 г/кг массы пациенты получили ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) — полусинтетический аналог мурамилдипептида, минимального биологически активного универсального фрагмента

пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Применялась следующая схема: 1 мг утром, 1 мг вечером под язык 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев, с повтором полной схемы через полгода. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол 10/25 от 20.05.2025). Оценку параметров иммунной системы проводили с использованием проточной цитофлюориметрии (цитофлюориметр DxFLEX, Beckman Coulter, США), радиальной иммунодиффузии в геле, спектрофотометрического анализа кислородпродуцирующей метаболической активности нейтрофилов. При фенотипической характеристике иммунокомпетентных клеток применяли соответствующие сочетания моноклональных антител (производство Beckman Coulter). Группа контроля представлена результатами иммунологического тестирования 10 практически здоровых доноров. Статистический анализ полученных результатов иммунологического тестирования, проведенного до начала комбинированной терапии и через год, осуществляли с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия) и Statistica SPSS v.26. Для оценки различий между контрольной и основной группами применяли критерий Манна–Уитни. Для выявления различий до и после терапии использовали критерий Уилкоксона для парных сравнений. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представляли в формате $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$.

Результаты и обсуждение

Динамическое наблюдение за пациентами с установленным диагнозом ОВИН, приводящееся в НИИ клинической иммунологии Ростовского медуниверситета, подразумевает регулярный контроль за соблюдением схем и режимов заместительной терапии, характером клинического течения заболевания. Так, у семи человек из 18, находящихся в регистре пациентов с ПИД, были отмечены признаки, свидетельствующие о недостаточном эффекте заместительной терапии, а именно: частота осложнений сформированных ранее очагов хронической инфекции (хронический синусит, хронический бронхит, хронический конъюнктивит) составила 4 и более эпизодов в год, в среднем в течение предшествующего года $5,1 \pm 1,1$, среднее количество дней применения антибиотиков для лечения инфекцион-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА, ИМЕЮЩИЕ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ОТЛИЧИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ, У ПАЦИЕНТОВ С ОВИН ДО НАЧАЛА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

TABLE 1. CELLULAR PARAMETERS WITH STATISTICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES COMPARED TO CONTROLS IN PATIENTS WITH CVID BEFORE THE START OF COMBINATION THERAPY

Показатель Indicator	Пациенты с ОВИН Patients with CVID	Группа контроля Control group	p
Кст. НСТ (y. e.) Kst. NBT (c. u.)	1,4 (1,3-1,4)	2,1 (1,9-2,2)	0,004
CD16 ⁺ CD56 ⁺ Gr ⁺ (%)	4,6 (3-7)	10 (8-11)	0,0001
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (%)	11 (9-14)	20 (15-23)	0,001
CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	60 (54-67)	85 (80-92)	0,001

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОВИН НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

TABLE 2. INDICATORS OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH CVID DURING COMBINATION THERAPY

Показатель Indicator	Исходные данные Initial data	Через год After a Year	p
CD3 ⁺ (%)	80 (76-84)	79 (74-84)	0,84
CD4 ⁺ (%)	35 (30-47)	36 (29-45)	0,42
CD8 ⁺ (%)	44 (41-48)	45 (39-48)	0,77
CD19 ⁺ (%)	7 (4-12)	6 (4-10)	0,67
IgA (г/л) IgA (g/L)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)	0,9
IgM (г/л) IgM(g/L)	0,5 (0,2-0,9)	0,5 (0,3-0,7)	0,5
IgG (г/л) IgG (g/L)	8,7 (8-9)	9,3 (9-10,3)	0,8
НСТ сп. (y. e.) NBT sp. (c. u.)	98 (89-99)	100 (92-103)	0,05
Кст НСТ (y. e.) Kst. NBT (c. u.)	1,4 (1,3-1,4)	1,7 (1,6-1,9)	0,01
CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)	11,5 (10,0-12,8)	11,5 (10,0-13,3)	0,9
CD16 ⁺ CD56 ⁺ Gr ⁺ (%)	4,6 (3-7)	9 (7-12)	0,001
CD14 ⁺ CD282 ⁺ (%)	71 (62-78)	66 (54-72)	0,07
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (%)	11 (9-14)	19 (18-21)	0,001
CD14 ⁺ HLA-DR ⁺ (%)	60 (54-67)	74 (70-77)	0,001

ных процессов за этот период оказалось равным $38,3 \pm 12,4$. Результаты иммунологического тестирования также демонстрировали однонаправленные изменения у всех пациентов, выбранных в группу для проведения комбинированной терапии (табл. 1)

Как следует из представленных данных, изменения в виде угнетения параметров, характеризующих функциональный потенциал, затрагивают клеточный компонент врожденного иммунного ответа: отмечается угнетение индуцированной внешним стимулом продукции активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами — об этом свидетельствует низкое значение коэффициента стимуляции НСТ-теста; лимфоидные клетки врожденного иммунитета характеризует низкое содержание внутриклеточного фермента грейвиза В, индуцирующего апоптоз клеток-мишеней; моноцитарный ряд отличает угнетение экспрессии одного из ведущих в распознавании бактериальных паттернов TLR-4, а также ослабление перераспределения в M1 вариант, что документируется снижением доли HLA-DR⁺ моноцитов. В этой связи представляется целесообразным применение ликопида для восстановления сниженных ресурсов клеточных факторов иммунного ответа в сочетании с продолжением регулярной терапии внутривенными иммуноглобулинами. Следует отметить, что в течение года комбинированной терапии у всех пациентов, в сравнении с исходными данными, снизилась частота обострений очагов хронической инфекции до 1-2 раз в год, у одного из семи человек не отмечено ни одного эпизода инфекционной манифестации (в целом в группе наблюдения $2,1 \pm 1,3$), а среднее количество дней применения антибиотиков для купирования инфекционных осложнений было равно $10,7 \pm 4,3$. Результаты

иммунологического обследования представлены в таблице 2.

Исходя из данных таблицы можно констатировать, что клиническое улучшение течения ОВИН на фоне комбинированной терапии сопряжено с изменениями показателей, чьи нарушения были зафиксированы до начала применения иммунотропного препарата. Так, отмечается повышение адаптационного потенциала кислородзависимого нейтрофильного фагоцитоза, увеличение доли натуральных киллеров, содержащих гранзим В, повышение экспрессии TLR4 моноцитами, также как и увеличение числа моноцитарных HLA-DR⁺ клеток. Обращает на себя внимание факт, что такие параметры, как количество Т-лимфоцитов и их субпопуляционное перераспределение, число В-лимфоцитов, натуральных киллеров, TLR2⁺ моноцитов, спонтанная активность нейтрофилов, также как и уровень сывороточных иммуноглобулинов не претерпели существенной динамики в течение года.

Выводы

1. Применение ликопида в качестве дополнительного иммунокорректирующего воздействия у пациентов с ОВИН приводит к повышению эффективности заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами
2. В основе улучшения клинического течения лежит эффект воздействия на функциональный потенциал клеток системы врожденного иммунитета: повышение адаптационных ресурсов кислородпродуцирующего метаболизма нейтрофилов, увеличение количества цитолитически активных форм натуральных киллеров, повышение способности моноцитов к реализации антигенраспознающей и антигенпрезентирующей функций.

Список литературы / References

1. Кролевец Д.И., Сизякина Л.П., Андреева И.И., Яковлев А.А., Баштовая О.А. Эффективность комплексной терапии у пациентов с а- и гипогаммаглобулинемией // Медицинский вестник Юга России, 2018. Т. 9, № 4. С. 57-62. [Krolevets D.I., Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Yakovlev A.A., Bashtovaya O.A. Efficiency of complex therapy in patients with a- and hypogammaglobulinemia. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*, 2018, Vol. 9, no. 4, pp. 57-62. (In Russ.)]
2. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Фролов Е.А. Как не пропустить пациента с первичным иммунодефицитом? // Терапия, 2020. Т. 6, № 2. С. 174-180. [Latysheva T.V., Latysheva E.A., Setdikova N.Kh., Frolov E.A. How not to miss a patient with primary immunodeficiency? *Terapiya = Therapy*, 2020, no. 2, pp. 174-180. (In Russ.)]
3. Chakraborty S., Kumari R., Gupta D., Makharia G.K., Ahuja V., Kumar P., Mitra D.K. Interleukin-9 rescues class switching of Memory B cells derived from Common variable immunodeficiency patients. *Clin. Immunol.*, 2023, Vol. 254, 109697. doi: 10.1016/j.clim.2023.109697.

4. Fillion C.A., Taylor-Black S., Maglione P.J., Radigan L., Cunningham-Rundles C. Differentiation of Common Variable Immunodeficiency From IgG Deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 4, pp. 1277-1284.
5. Kahn A., Luque G., Cuestas E., Basquiera A., Ricchi B., Schmitz-Abe K., Charbonnier L.M., Benamar M., Motrich R.D., Chatila T.A., Rivero V.E. Immunological biomarkers associated with survival in a cohort of Argentinian patients with common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.*, 2024, Vol. 23, no. 3, 100311. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100311.
6. Neirinck J., Buysse M., de Vriendt C., Hofmans M., Bonroy C. The role of immunophenotyping in common variable immunodeficiency: a narrative review. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2025, Vol. 62, no. 2, pp. 65-84.
7. Paquin-Proulx D., Santos B.A., Carvalho K.I., Toledo-Barros M., Barreto de Oliveira A.K., Kokron C.M., Kalil J., Moll M., Kallas E.G., Sandberg J.K. IVIg immune reconstitution treatment alleviates the state of persistent immune activation and suppressed CD4 T cell counts in CVID. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 9, no. 8, e75199. doi: 10.1371/journal.pone.0075199.

Авторы:

Сизякина Л.П. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, директор Научно-исследовательского института клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Андреева И.И. — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Харитонов М.В. — к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия,

Authors:

Sizyakina L.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, Director, Research Institute of Clinical Immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Andreeva I.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Kharitonova M.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 30.04.2026
Отправлена на доработку 22.07.2026
Принята к печати 23.07.2026

Received 30.04.2026
Revision received 22.07.2026
Accepted 23.07.2026

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ NKG2 НА ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Скачков И.П.¹, Актанова А.А.^{1,2}, Денисова В.В.¹, Ушакова Г.Ю.¹,
Сизикова С.А.¹, Пашкина Е.А.^{1,2}

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

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

Резюме. В данном исследовании проведена оценка экспрессии рецепторов семейства NKG2 (NKG2A, NKG2C, NKG2D) на цитотоксических Т-лимфоцитах и NK-клетках периферической крови у пациентов с множественной миеломой (ММ) в сравнении с условно здоровыми донорами. Актуальность работы обусловлена важностью роли оси HLA-E/NKG2 в механизмах иммунного ускользания опухолевых клеток при ММ, а также потенциальной возможностью терапевтического воздействия на соответствующие рецепторные взаимодействия. В данном исследовании мы поставили целью оценить относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, экспрессирующих рецепторы семейства NKG2, при ММ. В исследование были включены 10 пациентов с ММ (II–III стадии по Durie–Salmon, в ремиссии) и 9 условно здоровых доноров. Методом проточной цитометрии определяли относительное содержание субпопуляций NK-клеток (CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56[−]) и CD3⁺CD4[−] цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих NKG2A, NKG2C и NKG2D. Установлено, что у пациентов с ММ по сравнению с донорами достоверно выше доля NKG2A⁺ клеток среди зрелых CD16⁺CD56⁺ NK-клеток (медиана 23,8% против 7,5%) и среди CD16⁺CD56[−] NK-клеток (10,7% против 2,1%). В то же время доля CD3⁺CD4[−] цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2C, при ММ была снижена (1,9% против 4,6% у доноров). Относительное содержание клеток, экспрессирующих NKG2D, не различалось между группами ни среди NK-клеток, ни среди Т-лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют об изменении соотношения ингибирующих и активирующих сигналов: повышенной представленности NKG2A в NK-клеточном звене и снижении представленности NKG2C в Т-клеточном звене при ММ. Выявленные особенности могут отражать ограничение функциональной активности эффекторных лимфоцитов и способствовать ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора. Вместе с тем интерпретация

Адрес для переписки:

Скачков Иван Павлович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (923) 526-16-67.
E-mail: ivanskachkov02@gmail.com

Address for correspondence:

Ivan P. Skachkov
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaia St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (923) 526-16-67.
E-mail: ivanskachkov02@gmail.com

Образец цитирования:

И.П. Скачков, А.А. Актанова, В.В. Денисова,
Г.Ю. Ушакова, С.А. Сизикова, Е.А. Пашкина
«Экспрессия рецепторов NKG2 на цитотоксических
лимфоцитах у пациентов с множественной миеломой»
// Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29,
№ 4. С. 1179–1186.
doi: 10.46235/1028-7221-17532-EON

© Скачков И.П. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.P. Skachkov, A.A. Aktanova, V.V. Denisova,
G.Yu. Ushakova, S.A. Sizikova, E.A. Pashkina
“Expression of NKG2 receptors on cytotoxic lymphocytes
in patients with multiple myeloma”, Russian Journal of
Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 4, pp. 1179–1186.
doi: 10.46235/1028-7221-17532-EON

© Skachkov I.P. et al., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17532-EON

результатов требует учета небольшого объема выборки и клинической неоднородности ММ. Таким образом, ось HLA-E/NKG2 представляет интерес для дальнейшего изучения иммунопатогенеза гемобластозов и разработки иммунотерапевтических подходов, направленных на восстановление функции эффекторных лимфоцитов.

Ключевые слова: множественная миелома, NK-клетки, NKG2, чекпойнт-молекулы, опухолевое микроокружение, проточная цитометрия

EXPRESSION OF NKG2 RECEPTORS ON CYTOTOXIC LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Skachkov I.P.^a, Aktanova A.A.^{a, b}, Denisova V.V.^a, Ushakova G.Yu.^a, Sizikova S.A.^a, Pashkina E.A.^{a, b}

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

^b Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. This study assessed the expression of NKG2 family receptors (NKG2A, NKG2C, NKG2D) on cytotoxic T lymphocytes and NK cells from peripheral blood of patients with multiple myeloma (MM) compared to healthy donors. The relevance of this work is due to the important role of the HLA-E/NKG2 axis in the mechanisms of tumor immune evasion in MM, as well as the potential for therapeutic blockade of these receptors. The study included 10 patients with MM (stage II-III according to Durie–Salmon, in remission) and 9 conditionally healthy donors. Flow cytometry was used to determine the relative abundance of NK cell subpopulations (CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁻) and CD3⁺CD4⁻ cytotoxic T lymphocytes expressing NKG2A, NKG2C, and NKG2D. It was found that, compared to donors, MM patients had a significantly higher proportion of NKG2A⁺ cells among mature CD16⁺CD56⁺ NK cells (median 23.8% vs. 7.5%) and among CD16⁺CD56⁻ NK cells (10.7% vs. 2.1%). At the same time, the proportion of CD3⁺CD4⁻ cytotoxic T lymphocytes expressing the activating receptor NKG2C was reduced in MM (1.9% vs. 4.6% in donors). The relative abundance of cells expressing NKG2D did not differ between groups for either NK cells or T lymphocytes. These data indicate a shift in balance toward predominance of the inhibitory receptor NKG2A in the NK cell compartment and a reduction of the activating receptor NKG2C in the T cell compartment in multiple myeloma. This may reflect suppression of adaptive cellular immunity and contribute to tumor immune evasion. Thus, the HLA-E/NKG2 axis represents a promising target for further study of the immunopathogenesis of hematologic malignancies and for the development of immunotherapeutic approaches aimed at restoring the function of effector lymphocytes.

Keywords: multiple myeloma, NK cells, NKG2, checkpoint molecules, tumor microenvironment, flow cytometry.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области (соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023 г.).

Введение

За последние 20 лет наблюдается увеличение темпа роста заболеваемости опухолями крови, которые опережают общую онкологическую заболеваемость в 4,5 раза. Так, одним из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний является множественная миелома (ММ), в основе которой лежит злокачественная пролиферация плазматических клеток, инфильтрирующих костный мозг и продуцирующих патоло-

гические моноклональные иммуноглобулины (парапротеины). На долю заболевания приходится 10–15% всех злокачественных заболеваний крови у взрослых, что делает ММ вторым по распространенности гемобластозом [15]. Несмотря на существенный прогресс в лечении, у большинства пациентов неизбежно развивается рецидив болезни. Одним из факторов, приводящих к рецидиву заболевания является способность трансформированных клеток в ряде случаев избегать противоопухолевого надзора со стороны иммунной системы. Существенную роль в этом процессе играет опухолевое микроокружение, которое не только поддерживает жизнеспособность рако-

вых клеток, но также выступает индуктором иммуносупрессии, обеспечивая «ускользание» опухоли. Опухолевое микроокружение формируется из элементов, создающих гипоксическую нишу, частью которой являются ассоциированные с опухолью фибробласты, остеобласты, эндотелиоциты, создающие клеточный компартмент. Другим типом клеток, взаимодействие с которыми играет очень важную роль для прогрессирования ММ являются иммунные клетки, включающие цитотоксические Т и НК. В норме все эти клетки являются важным звеном противоопухолевого иммунитета, участвующим в элиминации злокачественного клона. Однако функция иммунных клеток, оказавшихся в опухолевой нише, может подавляться под действием супрессорного микроокружения, что обеспечивает дальнейшее прогрессирование заболевания [1].

Одним из механизмов иммунного ускользания опухолевых клеток является гиперэкспрессия молекул, подавляющих функцию эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета. Так, при ММ патогенетически значимую роль в этом процессе, по всей видимости, играет молекула HLA-E, поскольку было обнаружено увеличение ее экспрессии злокачественными плазматическими клетками. Кроме того, у пациентов с высоким уровнем HLA-E было продемонстрировано, как увеличение количества CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, экспрессирующих высокие уровни PD-1 и TIM-1 [10], так и ассоциация с клинически агрессивным течением заболевания [14].

HLA-E представляет собой неклассическую молекулу МНС I-го класса с ограниченным полиморфизмом, структурно практически идентичную классическим молекулам семейства МНС Ia. Однако в отличие от классических молекул МНС, основная функция HLA-E заключается в ингибировании NK-зависимого лизиса. Это происходит при взаимодействии со специфичным для HLA-E рецептором CD94/NKG2A посредством представления ограниченного числа пептидов, полученных в норме из лидерных последовательностей МНС I [4]. Взаимодействие HLA-E с NKG2A на НК-клетках приводит к передаче тормозного сигнала через ITIM, а также нарушает образование актина в иммунологическом синапсе, что негативно влияет на их функцию. Вместе с другими ингибирующими рецепторами, такими как KIR, CD94/NKG2A предотвращает реакцию на клетки с нормальной экспрессией молекул HLA-I. Помимо NKG2A, молекула HLA-E способна взаимодействовать и с другими членами семейства лектиноподобных рецепторов NKG2, экспрессирующимися НК- и некоторыми Т-клетками. Так, несмотря на преимущественно супрессорную роль, молекула

HLA-E способна связываться с активирующим рецептором NKG2C, к которому, тем не менее, имеет сродство в шесть раз ниже, чем к ингибирующему рецептору NKG2A [8]. Интересно, что согласно данным исследований, NKG2C⁺ НК-клетки демонстрируют свойства адаптивного иммунитета, распознавая различные пептиды цитомегаловирусов, презентируемые молекулой HLA-E, и избирательно пролиферируют при взаимодействии со специфическими пептидами в комплексе с HLA-E. [7]. Другим важным активирующим НК-клетки рецептором является NKG2D, который также может экспрессироваться на цитотоксических Т-лимфоцитах. Лиганды для NKG2D представлены белками аларминами, такими как MICА/B — структурными гомологами HLA I, повышенными в инфицированных, стрессовых и опухолевых клетках [3]. Хотя от 20 до 50% циркулирующих в периферической крови НК-клеток экспрессируют NKG2A/CD94, примечательно, что NKG2A в основном экспрессируется незрелыми CD16⁺CD56⁺НК-клетками, тогда как NKG2C экспрессируется только на поздних стадиях созревания НК-клеток [5]. Несмотря на то, что информация о роли NKG2A при ММ ограничена, эксперименты *in vitro* показали, что повышенный уровень HLA-E на клетках миеломы может снижать цитотоксическую функцию CD16⁺CD56^{dim}NKG2A^{low}НК-клеток, при этом, сама доля зрелых NKG2A^{low}НК-клеток возрастала, как в костном мозге, так и в периферической крови у пациентов с ММ [2]. Таким образом, если активация Т-клеток в большей степени зависит от таких молекул как PD-1, LAG-3, то иммунный ответ, опосредуемый НК клетками, зависит от баланса активирующих и ингибирующих NKG рецепторов, которые экспрессия которых во многом зависит от фенотипа.

НК-клетки составляют от 5% до 15% от всех лимфоцитов периферической крови. В зависимости экспрессии CD16 и CD56 выделяют несколько субпопуляций: 1) CD16⁺CD56⁺, 2) CD16⁺CD56⁺, 3) CD16⁺CD56⁻. У здоровых людей популяции (1) и (3) немногочисленны в периферической крови (до 10%) и представляют из себя менее зрелые фенотипы характерные для лимфоузлов. Более зрелые клетки (2) CD16⁺CD56⁺ составляют не менее 90% всех циркулирующих НК-клеток крови, являясь, таким образом, основной субпопуляцией [11]. Цитотоксическая активность зрелых НК-клеток значительно выше, чем у незрелых фенотипов, и они содержат гораздо больше перфорина, гранзимов и цитолитических гранул. Вместе с тем именно юные фенотипы являются наиболее эффективными продуцентами цитокинов — прежде всего IFN γ , который они синтезируют в 20-30 раз ак-

тивнее, чем зрелые NK-клетки. Так, было описано, что именно немногочисленная популяция CD16⁺CD56⁺NK-клеток проявляла наибольшую активность при ММ по сравнению с CD16⁺CD56⁺ клетками [13].

Таким образом, дальнейшее исследование эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета с учетом их фенотипа и экспрессии рецепторов представляет важную задачу при множественной миеломе. В частности, учитывая, что доклинические исследования блокады NKG2A монолизумабом при других злокачественных новообразованиях продемонстрировали терапевтический потенциал, можно предположить значимость оси HLA-E/NKG2A и при множественной миеломе. [12]. В данном исследовании мы поставили целью оценить относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, экспрессирующих рецепторы семейства NKG2, при множественной миеломе.

Материалы и методы

Пациенты

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИФКИ. Пациенты включались в группы после подписания формы информированного добровольного согласия. В исследовании приняли участие 10 пациентов с ММ в возрасте $61,10 \pm 6,64$ в полной или частичной ремиссии, проходящих лечение в гематологическом отделении с блоком трансплантации костного мозга клиники иммунопатологии «НИИФКИ». Гендерный состав пациентов включал в себя 5 мужчин и 5 женщин. У всех пациентов, которых брали в исследование стадия заболевания соответствовала II или III клинической стадии по системе Durie–Salmon. В ходе лечения пациенты получали стандартные бортезомиб-содержащие протоколы лечения: VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон). Контрольную группу составили условно здоровые доноры ($n = 9$); средний возраст $52,0 \pm 7,29$ года) после подписания добровольного информирования согласия. Критерии включения участников в контрольную группу: здоровые доноры мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, не имеющие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, онкологических патологий, а также хронических или рецидивирующих вирусных инфекций.

Цитометрия

В работе использовали МКПК (мононуклеарные клетки периферической крови) пациентов с ММ и условно здоровых доноров. МКПК были получены стандартным методом в градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл). Затем клетки были окрашены моноклональными антителами, конъюгированными с флуорохромом. Относительное содержание клеточных популя-

ций анализировали методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител: анти-CD3 (BV650), анти-CD4 (PE/Cy7), анти-16 (BV605), анти-56 (BV711), анти-NKG2A (PerCP/Cy5,5), анти-NKG2C (PE), анти-NKG2D (BV421), анти-HLA-E (PerCP/Cy5,5). Фенотипы NK-клеток определяли при помощи маркеров CD3, CD16, CD56. Фенотип клеток анализировали на проточном цитофлуориметре LongCyte (Challenbio, Китай). Анализ проводился с помощью GraphPad Prism 9.3.1, с использованием Манна–Уитни, значение $p < 0,05$ считалось минимальным критерием для статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Нами было получено, что при оценке относительного количества NKG2A⁺ клеток среди NK клеток доля CD16⁺CD56⁺NKG2A⁺ была большей у пациентов с ММ по сравнению с донорами (рис. 1Б) (медианное значение, равное 23,8% (19,44–29,98) у пациентов vs 7,5% (4,36–13,02) у доноров), также как и доля CD16⁺CD56⁺NKG2A⁺ (рис. 1В) (медианное значение, равное 10,7% (3,6–22,45) у пациентов vs 2,1% (1,13–4,97) у доноров). Между тем при сравнении доли CD3⁺CD4⁺NKG2A⁺ клеток были получены различия на уровне тенденции ($p = 0,5$) между группами пациентов с ММ и доноров (рис. 1А). Результаты демонстрируют увеличение доли CD3⁺CD4⁺NKG2A⁺ при ММ (медианное значение, равное 7,5% (2,39–18,59) у пациентов vs 2,9% (0,52–6,77) у доноров). При оценке относительного числа CD16⁺CD56⁺NKG2A статистически значимых различий получено не было (рис. 1Г).

При оценке относительного количества клеток среди популяций NKG2C NK не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с ММ и донорами (рис. 2Б, В, Г). В то же время, при сравнении доли NKG2C⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺), были получены различия на между группами пациентов с ММ и доноров (рис. 2А). Результаты демонстрируют снижение доли CD3⁺CD4⁺NKG2C⁺ при ММ (медианное значение, равное 1,9% (1,12–3,12) у пациентов vs 4,6% (2,14–15,36) у доноров).

После проведения статистического анализа доли среди NKG2D⁺ популяций Т- (CD3⁺CD4⁺) и NK-клеток (рис. 3А, Б, В, Г) между группами пациентов с ММ и доноров не было выявлено достоверно значимых отличий.

В ходе данного исследования был проведен сравнительный анализ популяций цитотоксических клеток, экспрессирующих различные рецепторы NKG2 у доноров и пациентов с ММ. Согласно литературным данным NKG2A может играть значительную роль при опухолевых пато-

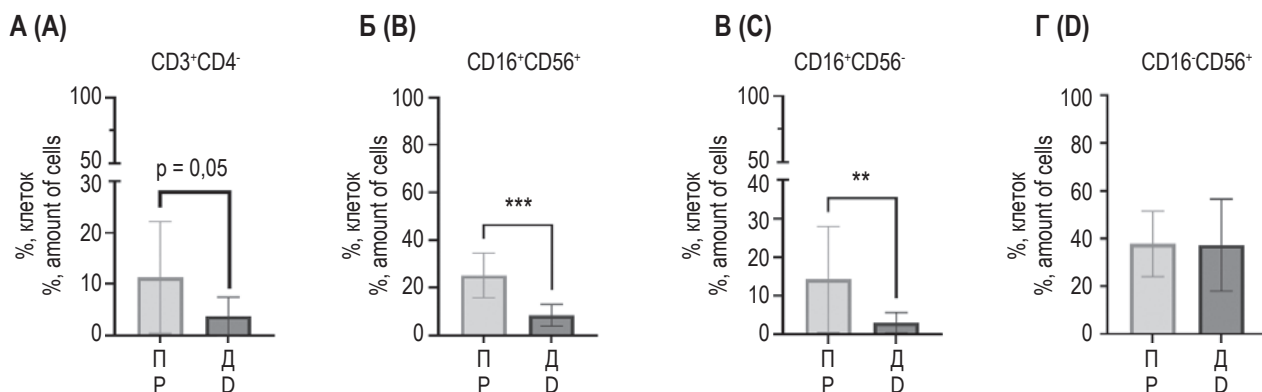


Рисунок 1. Доля цитотоксических клеток экспрессирующих NKG2A: CD3⁺CD4⁻ (А), CD16⁺CD56⁺ (Б), CD16⁺CD56⁻ (В), CD16⁻CD56⁺ (Г) среди одноименных популяций клеток в периферической крови у пациентов с множественной миеломой (П) по сравнению с донорами (Д)

Примечание. Критерий Манна–Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). ** – статистически значимые различия ($p < 0,005$), *** – статистически значимые различия ($p < 0,0005$).

Figure 1. Proportion of cytotoxic cells expressing NKG2A: CD3⁺CD4⁻ (A), CD16⁺CD56⁺ (B), CD16⁺CD56⁻ (C), and CD16⁻CD56⁺ (D) within the corresponding cell populations in peripheral blood from patients with multiple myeloma (P) compared to donors (D)

Note. * Data are presented as medians with interquartile ranges ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); Mann–Whitney U test. *, statistically significant differences ($p < 0.005$); ***, statistically significant differences ($p < 0.0005$).

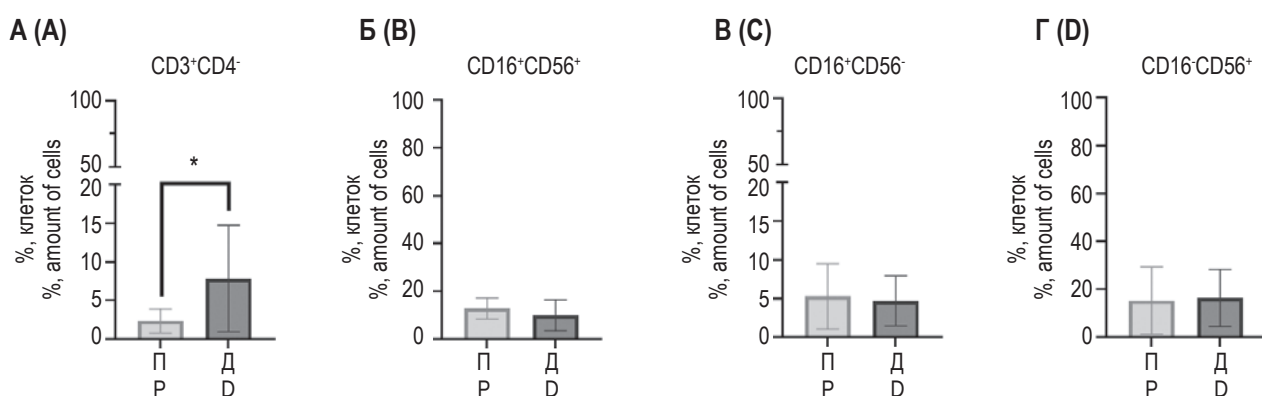


Рисунок 2. Доля цитотоксических клеток экспрессирующих NKG2C: CD3⁺CD4⁻ (А), CD16⁺CD56⁺ (Б), CD16⁺CD56⁻ (В), CD16⁻CD56⁺ (Г) среди одноименных популяций клеток в периферической крови у пациентов с множественной миеломой (П) по сравнению с донорами (Д)

Примечание. Критерий Манна–Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Figure 2. Proportion of cytotoxic cells expressing NKG2C: CD3⁺CD4⁻ (A), CD16⁺CD56⁺ (B), CD16⁺CD56⁻ (C), and CD16⁻CD56⁺ (D) within the corresponding cell populations in peripheral blood from patients with multiple myeloma (P) compared to donors (D)

Note. Data are presented as medians with interquartile ranges ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$); Mann–Whitney U test. *, statistically significant differences ($p < 0.05$).

логиях, так его повышенная экспрессия уже была описана ранее, как предиктор неблагоприятного прогноза при ряде опухолей, включая рак печени и головы. При В-клеточных лимфомах и остром миелоидном лейкозе NKG2A также имеет более высокую экспрессию на периферических НК-клетках по сравнению со здоровыми донорами, а экспрессия NKG2A коррелирует с прогрессированием заболевания [6]. Ранее было показано, что NKG2A экспрессируется преимущественно незрелыми CD16⁺CD56⁺НК-клетками, однако при ММ увеличения их относительного содер-

жания выявлено не было, что позволяет предположить их малосущественный вклад в патогенез заболевания [5]. С другой стороны, увеличение процентного содержания CD16⁺CD56⁻NKG2A⁺ клеток может свидетельствовать о вовлечении НК-клеток в патогенез заболевания начиная с этого этапа дифференцировки. Ранее сообщалось, что при ряде патологических состояний, таких как инфекционные заболевания, возрастает популяция NKG2C⁺CD8⁺T-лимфоцитов. Примечательно, что возможность активации таких клеток через NKG2C была описана независимо

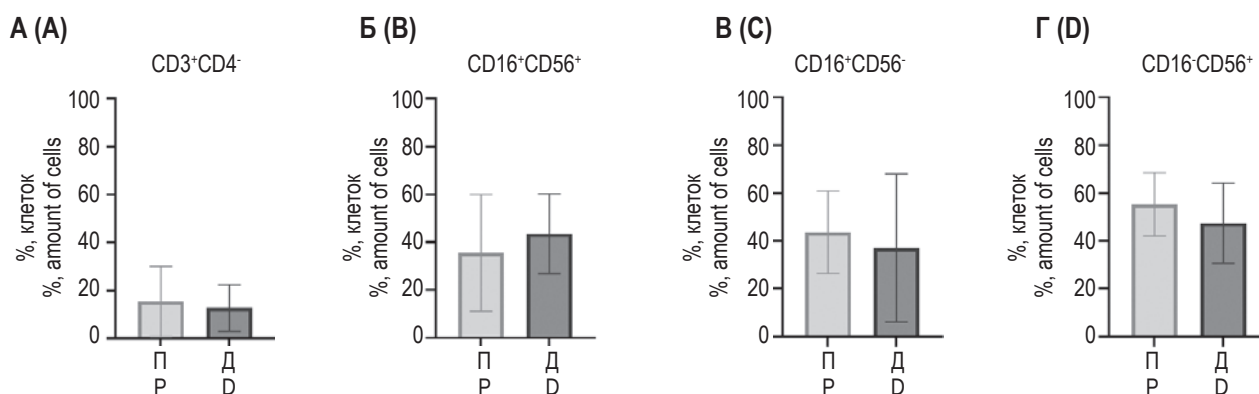


Рисунок 3. Доля цитотоксических клеток экспрессирующих NKG2D: CD3⁺CD4⁻ (А), CD16⁺CD56⁺ (Б), CD16⁺CD56⁻ (В), CD16⁺CD56⁺ (Г) среди одноименных популяций клеток в периферической крови у пациентов с множественной миеломой (П) по сравнению с донорами (Д)

Примечание. Критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Q_{0.25}$ – $Q_{0.75}$)

Figure 3. Proportion of cytotoxic cells expressing NKG2D: CD3⁺CD4⁻ (A), CD16⁺CD56⁺ (B), CD16⁺CD56⁻ (C), and CD16⁺CD56⁺ (D) within the corresponding cell populations in peripheral blood from patients with multiple myeloma (P) compared to donors (D)

Note. Data are presented as medians with interquartile ranges ($Q_{0.25}$ – $Q_{0.75}$); Mann–Whitney U test

от стимуляции TCR [9]. Следовательно, уменьшение доли NKG2C⁺ цитотоксических Т-клеток при множественной миеломе можно рассматривать как супрессию адаптивного клеточного иммунитета. Таким образом, у пациентов с ММ наблюдается сдвиг баланса с увеличением доли NKG2A⁺ в НК-клеточном звене и снижение доли NKG2C⁺ в Т-клеточном звене. Дальнейшее изучение оси HLA-E/NKG2 может не только прояснить механизмы ускользания опухоли от иммунного надзора, но и указать на потенциальные мишени для иммунотерапии, направленной на восстановление функций эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета.

Выводы

Таким образом, у пациентов с множественной миеломой наблюдается изменение доли цитотоксических Т- и НК-клеток, экспрессирующих NKG2 рецепторы по сравнению с донорами. Увеличение доли NKG2A⁺CD16⁺CD56⁺ и CD16⁺56⁻ НК-клеток вместе с уменьшением доли NKG2C⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов может говорить об участии данных молекул в патогенезе множественной миеломы. Перспективной задачей остается изучение влияния оси HLA-E/NKG2 на иммунопатогенез гемобластозов, включая роль данного сигнального пути в ускользании опухолевых клеток от иммунного надзора и модуляции активности НК-клеток.

Список литературы / References

1. Anderson N.M., Simon M.C. The tumor microenvironment. *Curr. Biol.*, 2020, Vol. 30, no. 16, pp. 921–925.
2. Barberi C., De Pasquale C., Allegra A., Sidoti Migliore G., Oliveri D., Loiacono F., Innao V., Musolino C., Pende D., Cantoni C., Carrega P., Mingari M.C., Campana S., Ferlazzo G. Myeloma cells induce the accumulation of activated CD94low NK cells by cell-to-cell contacts involving CD56 molecules. *Blood Adv.*, 2020, Vol. 4, no. 10, pp. 2297–2307.
3. Bauer S., Groh V., Wu J., Steinle A., Phillips J.H., Lanier L.L., Spies T. Pillars Article: Activation of NK Cells and T Cells by NKG2D, a Receptor for Stress-Inducible MICA. *Science*, 1999, Vol. 285, pp. 727–729. *J. Immunol.*, Vol. 200, no. 7, pp. 2231–2233.
4. Braud V.M., Allan D.S., O'Callaghan C.A., Söderström K., d'Andrea A., Ogg G.S., Lazetic S., Young N.T., Bell J.I., Phillips J.H., Lanier L.L., McMichael A.J. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature*, 1998, Vol. 391, pp. 795–799.
5. Della Chiesa M., Pesce S., Muccio L., Carlomagno S., Sivori S., Moretta A., Marcenaro E. Features of Memory-Like and PD-1(+) Human NK Cell Subsets. *Front Immunol.*, 2016, Vol. 7, 351. doi: 10.3389/fimmu.2016.00351.
6. Fisher J.G., Doyle A.D.P., Graham L.V., Khakoo S.I., Blunt M.D. Disruption of the NKG2A:HLA-E Immune Checkpoint Axis to Enhance NK Cell Activation against Cancer. *Vaccines*, 2022, Vol. 10, no. 12, 1993. doi: 10.3390/vaccines10121993.

7. Hammer Q., Rückert T., Borst E.M., Dunst J., Haubner A., Durek P., Heinrich F., Gasparoni G., Babic M., Tomic A., Pietra G., Nienen M., Blau I.W., Hofmann J., Na I.K., Prinz I., Koenecke C., Hemmati P., Babel N., Arnold R., Walter J., Thurley K., Mashreghi M.F., Messerle M., Romagnani C. Peptide-specific recognition of human cytomegalovirus strains controls adaptive natural killer cells. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no. 5, pp. 453-463.
8. Kaiser B.K., Pizarro J.C., Kerns J., Strong R.K. Structural basis for NKG2A/CD94 recognition of HLA-E // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, Vol. 105, pp. 6696-6701.
9. Koh J.Y., Kim D.U., Moon B.H., Shin E.C. Human CD8+T-Cell Populations That Express Natural Killer Receptors. *Immune Netw.*, 2023, Vol. 23, no. 1, e8. doi: 10.4110/in.2023.23.e8.
10. Lagana A., Ruan D.F., Melnekoff D., Leshchenko V., Perumal D., Rahman A., Kim-Schultze S., Song Y., Keats J.J., Yesil J., Auclair D., Madduri D., Richter J., Chari A., Cho J.H., MD, Barlogie B., Jagannath S., Dudley J., Horowitz A., Parekh S. Increased HLA-E Expression Correlates with Early Relapse in Multiple Myeloma. *Blood*, 2018, Vol. 132, p. 59.
11. Poli A., Michel T., Thérésine M., Andrès E., Hentges F., Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset. *Immunology*, 2009, Vol. 26, no. 4, pp. 458-465.
12. Tinker A.V., Hirte H.W., Provencher D., Butler M., Ritter H., Tu D., Azim H.A. Jr, Paralejas P., Grenier N., Hahn S.A., Ramsahai J., Seymour L. Dose-Ranging and Cohort-Expansion Study of Monalizumab (IPH2201) in Patients with Advanced Gynecologic Malignancies: A Trial of the Canadian Cancer Trials Group (CCTG): IND221. *Clin. Cancer Res.*, 2019, Vol. 25, no. 20, pp. 6052-6060.
13. Vulpis E., Stabile H., Soriani A., Fionda C., Petrucci M.T., Mariggio' E., Ricciardi M.R., Cippitelli M., Gismondi A., Santoni A., Zingoni A. Key Role of the CD56lowCD16low Natural Killer Cell Subset in the Recognition and Killing of Multiple Myeloma Cells. *Cancers*, 2018, Vol. 10, no. 12, 473. doi: 10.3390/cancers10120473.
14. Yang Y., Liu Z., Wang H., Zhang G. HLA-E Binding Peptide as a Potential Therapeutic Candidate for High-Risk Multiple Myeloma. *Front. Oncol.*, 2021, Vol. 11, 670673. doi: 10.3389/fonc.2021.670673.
15. Zhuge L., Lin X., Fan Z., Jia M., Lin C., Zhu M., Teng H., Chen G. Global, regional and national epidemiological trends of multiple myeloma from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Front. Public Health*, 2025, Vol. 13, 1527198. doi: 10.3389/fpubh.2025.1527198.

Авторы:

Скачков И.П. — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

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:

Skachkov I.P., Postgraduate Student, Laboratory Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

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

Денисова В.В. — к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением гематологии с блоком трансплантологии костного мозга Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Ушакова Г.Ю. — к.м.н, врач-гематолог отделения гематологии с блоком трансплантологии костного мозга Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Сизикова С.А. — к.м.н, врач-гематолог отделения гематологии с блоком трансплантологии костного мозга Клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

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

Denisova V.V., PhD (Medicine), Head, Hematology Department with the Bone Marrow Transplantation, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Ushakova G. Yu., PhD (Medicine), Hematologist, Hematology Department with Bone Marrow Transplantation, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Sizikova S.A., PhD (Medicine), Hematologist, Hematology Department with Bone Marrow Transplantation, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Pashkina E.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Head, Laboratory of Immune Response Regulation, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Associate Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 30.04.2026
Принята к печати 22.07.2026

Received 30.04.2026
Accepted 22.07.2026

МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO* СИНТЕТИЧЕСКОГО ТИМИЧЕСКОГО ГЕКСАПЕПТИДА НА СУБПОПУЛЯЦИИ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ И CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕПСИСОМ

Чудилова Г.А., Сафонцева А.Д., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия

Резюме. Нарушения функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) могут способствовать развитию тяжелого течения гнойно-воспалительных заболеваний. Воздействие иммуномодулирующих субстанций способно изменить уровень экспрессии рецепторов НГ и улучшить их функциональную активность. Исследование нарушений в субпопуляциях НГ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ и оценка эффекторных функций НГ, а также влияния на них иммуномодулирующих субстанций, могут послужить основой для разработки диагностических инструментов и новых иммунотерапевтических подходов. Цель исследования — уточнить эффекты модулирующих влияний синтетического тимического гексапептида на субпопуляции НГ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ в системе *in vitro* у условно здоровых детей и детей с острой деструктивной пневмонией, осложненной сепсисом (ОДПс). Исследованы образцы периферической крови (ПК) детей 2-5 лет: с ОДПс (n = 12) — группа исследования (ГИ), условно здоровых детей (n = 17) — группа сравнения (ГС). Образцы инкубировали с ГП (10⁻⁶ г/л, 60 мин, T 37 °C) — ГИ1, ГС1. Определяли: количество НГ субпопуляций CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺, плотность экспрессии молекул по MFI, NADPH-оксидазную активность в НСТ-тесте, количество NETs в мазках ПК. В ПК ГС и ГИ выявлено две субпопуляции НГ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺. В ГИ показано увеличение в 4,5 раза доли субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺НГ и снижение в 5,5 раза доли субпопуляции

Адрес для переписки:

Чудилова Галина Анатольевна
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
Тел.: 8 (918) 410-22-14.
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

Address for correspondence:

Galina A. Chudilova
Kuban State Medical University
4 Mitrofan Sedin St
Krasnodar
350063 Russian Federation
Phone: +7 (918) 410-22-14.
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

Образец цитирования:

Г.А. Чудилова, А.Д. Сафонцева, В.Н. Чапурина, Л.В. Ломтатидзе «Модулирующие влияния в эксперименте *in vitro* синтетического тимического гексапептида на субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ нейтрофильных гранулоцитов у условно здоровых детей и детей с острой деструктивной пневмонией, осложненной сепсисом» // Российский иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1187-1196.
doi: 10.46235/1028-7221-17521-IVM
© Чудилова Г.А. и соавт., 2026
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

G.A. Chudilova, A.D. Safontseva, V.N. Chapurina, L.V. Lomtadidze "In vitro modulatory effects of synthetic thymic hexapeptide upon subsets CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ and CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ of neutrophilic granulocytes from healthy children and children with acute destructive pneumonia complicated by sepsis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1187-1196.
doi: 10.46235/1028-7221-17521-IVM
© Chudilova G.A. et al., 2026
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17521-IVM

CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻НГ ($p_{1,2} < 0,05$). НГ обеих изучаемых субпопуляций в ГИ характеризовались более низкой MFI рецепторов относительно ГС. Также в ГИ установлено повышение %ФПКсп и СЦИсп и снижение данных показателей при нагрузке *S. aureus*, что свидетельствует об истощении оксидазных резервов ($p_{1,2} < 0,05$). В ПК ГИ установлено наличие NETs. Инкубация с ГП не влияла на количество НГ и фенотип исследуемых субпопуляций в ГС1. В ГИ1 эффекты ГП проявлялись в повышении в 6 раз доли субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻НГ, снижение в 5 раз доли CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺НГ ($p < 0,05$), восстановлении активности оксидаз, снижение количества НГ, сформировавших NETs. Полученные данные *in vitro*, подтверждают иммуномодулирующий эффект ГП, свидетельствуют о положительном воздействии на изучаемые субпопуляции НГ, что сопровождалось восстановлением микробицидной активности НГ у детей с ОДПс и могут быть транслированы в клиническую практику.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, субпопуляции, гексапептид, острая деструктивная пневмония, дети, система *in vitro*

IN VITRO MODULATORY EFFECTS OF SYNTHETIC THYMIC HEXAPEPTIDE UPON SUBSETS CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ AND CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES FROM HEALTHY CHILDREN AND CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA COMPLICATED BY SEPSIS

Chudilova G.A., Safontseva A.D., Chapurina V.N., Lomtatidze L.V.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. Neutrophil granulocyte (NG) functional disorders can lead to the severe or course of purulent-inflammatory diseases (PID). The use of immunomodulatory substances may change the level of NG receptor expression and improve their functional activity. Studies of impaired NG subsets CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ and CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺, NG effector functions and effects of immunomodulatory substances on these cells in children with PID may provide a basis for development of diagnostic tools and new immunotherapeutic approaches. Our objective was to clarify the modulatory effects of a synthetic thymic hexapeptide (HP) on the subsets of CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ and CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ neutrophilic granulocytes by *in vitro* testing in healthy children and children with acute destructive pneumonia complicated by sepsis (ADP-s). Peripheral blood (PB) samples of children aged 2-5 years were studied in two groups: ADP-s patients ($n = 12$) presented the study group (SG); healthy children ($n = 17$) comprised the comparison group (CG). The blood samples were incubated with HP (10^{-6} g/L, 60 min, $T = 37^{\circ}\text{C}$), termed as SG1, CG1. The following parameters were determined: the ratios of CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ and CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺NG subsets, the MFI of molecules, NADPH-oxidase activity in the NBT test, and the number of NETs in PB smears. Two NG subsets CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ and CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ were detected in SG and CG. The SG neutrophils showed 4.5-fold increase in CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺NG subset, 5.5-fold decrease in CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻NG subset ($p_{1,2} < 0,05$), lower MFI of receptors in both subsets, presence of NETs, when compared to CG. Also, the patients with SG exhibited an increase in %PhPCsp and MCIs, as well as a decrease in these indices after *S. aureus* treatment, thus indicating the depletion of oxidase reserves ($p_{1,2} < 0,05$). Incubation with HP did not affect the NG content and phenotype of the studied subsets in CG1 series. Meanwhile, the effects of HP in SG1 patients manifested as 6-fold increased proportion of the CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻NG subset, a 5-fold decreased proportion of the CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺NG subset ($p < 0,05$), restoration of oxidase activity and a decreased number of NETs. The obtained data confirm the immunomodulatory effect of HP *in vitro*, suggesting a positive effect on the studied NG subsets, accompanied by restoration of the microbicidal activity of NG in children with ADP-s and it may be translated into clinical practice.

Keywords: neutrophilic granulocytes, subsets, hexapeptide, acute destructive pneumonia, children, *in vitro* system

Исследование выполнено в рамках государственного задания (номер государственного учета НИОКР 125072208862-7 от 22.07.2025).

Введение

Нейтрофильные гранулоциты образуют первую линию обороны в борьбе с микробными патогенами, в т.ч. с гноеродными бактериями. Адекватный ответ нейтрофильных гранулоцитов (НГ) на внедряющиеся патогены с полноценной реализацией эффекторных функций — залог легкого течения и быстрого выздоровления при гнойно-воспалительных заболеваниях (ГВЗ). Современные исследования показали, что НГ обладают высокой пластичностью, способностью к фенотипической трансформации и участию в регуляции иммунитета [8], быстрой функциональной перестройке в ответ на различные стимулы [2, 3]. Гетерогенность НГ проявляется в существовании различных субпопуляций, отличающихся по функциональному потенциалу и экспрессии поверхностных маркеров [11]. Это имеет особое значение при развитии патологического процесса. Так, на ранних стадиях воспаления преобладают активированные НГ с высокой микробицидной активностью, а чрезмерная активация клеток может привести к повреждению тканей и усугублению воспалительной реакции [12]. Как при тяжелых острых, так и при хроническом течении различных инфекционно-воспалительных заболеваний могут возникать дисфункции НГ, происходит истощение функционального потенциала НГ, что особенно важно при возникновении и развитии в последующем нетипично протекающих ГВЗ, так как может приводить к инвалидизации и снижению качества жизни детей [1,6].

Несмотря на достижение современной медицины, ГВЗ сохраняют ведущую позицию в структуре хирургической патологии детского возраста, что обусловлено их высокой распространенностью, склонностью к хронизации процесса и значительным риском развития осложнений, включая сепсис. С учетом выраженного прогресса в области антибактериальной терапии, эффективность лечения ГВЗ в последние десятилетия снижается, что обусловлено, прежде всего, ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов [7]. В развитии и исходе гнойно-воспалительного процесса ведущая роль принадлежит врожденному иммунитету, центральным звеном которого являются НГ.

Немногочисленные литературные источники описывают новую субпопуляцию НГ, экспрессирующую CD11c-рецептор, являющийся маркером дендритных клеток. Данный рецептор на НГ характеризует зрелость и функциональную

полноценность клеток. CD11c молекула имеет преимущественно внутриклеточное расположение [9]. Описано, что при септическом процессе у взрослых увеличение количества НГ, экспрессирующих рецептор CD11c, может усиливать микрососудистую секвестрацию и способствовать инфильтрации НГ очага воспаления, увеличивая потенциал клеточно-опосредованного повреждения тканей, что обусловлено, в большей мере, выраженной оксидантной активностью [10]. Учитывая возрастные особенности иммунной системы детей и быструю генерализацию гнойно-воспалительного процесса вплоть до сепсиса, наибольшую актуальность представляет оценка возможности регулирования субпопуляций НГ, несущих рецептор CD11c, у детей с ГВЗ раннего возраста.

В последние годы особое внимание уделяется расширению подходов к диагностике и лечению ГВЗ, включая использование методов иммунодиагностики и иммунотерапии [4]. Особое значение имеют исследования, посвященные влиянию иммуномодулирующих факторов на рецепторный аппарат НГ. Показано, что воздействие биологически активных соединений способно изменять уровень экспрессии поверхностных рецепторов НГ и улучшать их функциональную активность [5, 13]. Иммуномодулирующий препарат, действующим субстратом которого является тимический гексапептид (ГП) — синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина, обладает не только способностью модулировать функциональные вторичные нарушения иммунной системы, но помимо иммуномодулирующего эффекта, гепатопротекторным и дезинтоксикационными свойствами, и способствует снижению антибиотикорезистентности.

Принимая во внимание приведенные данные, можно предположить, что дальнейшее исследование нарушений малоизученных субпопуляций НГ, оснащенных или не оснащенных мембранной молекулой CD11c у здоровых детей и у детей с нетипично протекающими ГВЗ в сочетании с оценкой эффекторных функций НГ, могут открыть путь для разработки новых инструментов диагностики и прогноза, а оценка воздействия такой иммунотропной субстанции как ГП на эти субпопуляции может помочь в создании новых иммунотерапевтических подходов, направленных на восстановление функций НГ и разрешение воспалительного процесса.

Цель исследования — уточнить в экспериментальной системе *in vitro* эффекты модулирующих влияний синтетического тимического ГП на субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ НГ у условно здо-

ровых детей и детей с острой деструктивной пневмонией, осложненной сепсисом (ОДПс).

Материалы и методы

Проведено сравнительное экспериментальное *in vitro* исследование образцов периферической крови (ПК) 29 детей 2–5 лет. Для этого были сформированы две группы: группа исследования (ГИ) – ПК 12 детей (5 мальчиков и 7 девочек) с диагнозом ОДПс, и группа сравнения (ГС) – ПК 17 условно здоровых детей (7 мальчиков и 10 девочек). Образцы ПК обеих групп инкубировали с ГП в концентрации 10^{-6} г/л, при 37 °С в течение 60 минут – группа исследования 1 (ГИ1) и группа сравнения 1 (ГС1).

С использованием проточного цитометра Beckman Coulter DxFLEX (США, Китай) до и после инкубации выполнялось определение количества субпопуляций НГ: $CD66b^{+}CD16^{+}CD11b^{+}CD11c^{-}$ и $CD66b^{+}CD16^{+}CD11b^{+}CD11c^{+}$ и плотность экспрессии поверхностных мембранных молекул CD16, CD66b, CD11b, CD11c, ориентируясь на значение индекса флуоресценции MFI (mean of fluorescence index).

Рецептор CD66b (CEACAM8) – GPI-заякоренный гликопротеин суперсемейства Ig, специфический маркер НГ. Участвует в адгезии, дегрануляции, прикреплении к эндотелию, отражает функциональную активность НГ, а также обладает иммуномодулирующими свойствами: способен костимулировать В-лимфоциты и подавлять воспалительный ответ на эпителиальных клетках дыхательных путей, обусловленный TLR2-зависимым воспалением. Отмечается роль CD66b в индукции и поддержании антигенпрезентирующей функции НГ за счет способности функционировать как рецептор для галектина-3, который конститутивно экспрессируется Т клетками памяти.

Рецептор CD16 (FcγIII) представляет собой низкоаффинный рецептор иммуноглобулина G, способствует распознаванию опсонизированных микроорганизмов и является ключевым элементом в механизме антителозависимой клеточной цитотоксичности. Количество рецептора CD16 может меняться при различных патологических состояниях. Увеличение рецептора CD16 свидетельствует об активации клетки. Напротив, снижение CD16 наблюдается у незрелых форм НГ, указывая на нарушения в процессе образования гранулоцитов и на общую дисфункцию иммунной системы.

Рецептор CD11b (интегрин αM, Mac-1 или CR3) играет центральную роль в прикреплении НГ к эндотелию и их последующей трансэндотелиальной миграцией в очаг воспаления, а взаимодействуя с молекулами межклеточной адгезии

обеспечивает прочную фиксацию клеток и их выход из кровотока. Функционируя как рецептор комплемента, способствует распознаванию опсонизированного микроорганизма и запускает его поглощение. Участвует в передаче сигналов внутрь клетки, регулируя активацию цитоскелета, выживание НГ и продукцию медиаторов воспаления.

Рецептор CD11c (интегрин αXβ2, CR4) – представляет собой одну из α-субъединиц β2-интегринов и формирует гетеродимер с CD18, известный как CR4. Особенностью данного рецептора является преимущественно внутриклеточная локализация. CD11c обеспечивает клеточную адгезию, сигнальную трансдукцию, участвует в регуляции созревании, способствует образованию активных форм кислорода и формированию NETs

NADPH-оксидазную активность тестировали в НСТ-тесте (спонтанном и стимулированном *S. aureus*) по доле формазан-позитивных НГ (%ФПК) и среднему цитохимическому индексу (СЦИ)». В мазках ПК, окрашенных по Романовскому–Гимзе, на 100 НГ подсчитывали %НГ сформировавшие NETs.

Обработка эмпирических данных проводилась посредством статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Оценка нормальности распределения изучаемых переменных осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты исследования представлены в формате медианы и межквартильного интервала – Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Анализ зависимых выборок проводился с применением критерия Вилкоксона. Статистическая значимость выявленных различий определялась при уровне вероятности $p < 0,05$. Проведение исследования было санкционировано локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 145 от 28.05.2025). Методология полностью соответствовала принципам Хельсинкской декларации. Получено добровольное письменное информированное согласие родителей детей-участников исследования.

Результаты и обсуждение

В ПК условно здоровых детей в циркуляции выявлено две субпопуляции НГ: $CD66b^{+}CD16^{+}CD11b^{+}CD11c^{-}$ и $CD66b^{+}CD16^{+}CD11b^{+}CD11c^{+}$. Субпопуляция $CD66b^{+}CD16^{+}CD11b^{+}CD11c^{-}$ НГ составила 76,1 (66,1–81,9) % с плотностью экспрессии по MFI CD66b – 28,9 (20,7–36,2) $\times 10^4$, CD16 – 708,0 (571,5–759,6) $\times 10^4$ и CD11b – 125,0 (107,5–152,6) $\times 10^4$. Доля субпопуляции

ТАБЛИЦА 1. ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ГЕКСАПЕПТИДА НА СОДЕРЖАНИЕ И ФЕНОТИП СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ И CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕПСИСОМ, И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ 2-5 ЛЕТ В СИСТЕМЕ *IN VITRO*

TABLE 1. EFFECTS OF HEXAPEPTIDE ON THE CONTENT AND PHENOTYPE OF SUBSETS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ И CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ IN CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA COMPLICATED BY SEPSIS AND HEALTHY CHILDREN AGED 2-5 YEARS IN THE *IN VITRO* SYSTEM

Показатели Indicators	Группа сравнения Comparison group		Группа исследования Research group	
	ГС до инкубации с ГП CG before incubation with HP	ГС1 после инкубации с ГП CG1 after incubation with HP	ГИ до инкубации с ГП RG before incubation with HP	ГИ1 после инкубации с ГП RG1 after incubation with HP
	ГС / CG, n = 17		ГИ / RG, n = 12	
	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})
CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻				
НГ / NG, %	76,1 (66,1-81,9)	75,0 (61,4-83,0)	13,9 (7,5-21,2)*	83,6 (74,4-88,8)^
MFI CD66b × 10 ⁴	28,9 (20,7-36,2)	30,3 (21,8-38,1)	22,1 (18,6-32,1)*	45,6 (37,6-54,6)* ^
MFI CD16 × 10 ⁴	708,0 (571,5-759,6)	718,3 (550,2-779,0)	163,8 (97,6-269,0)*	439,7 (286,9-547,9)* ^
MFI CD11b × 10 ⁴	125,0 (107,5-152,6)	123,8 (102,3-146,1)	49,6 (37,2-64,2)*	89,7 (74,2-140,9)* ^
CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺				
НГ / NG, %	18,8 (17,1-24,5)	18,1 (16,8-25,3)	84,6 (80,1-92,0)*	16,3 (11,3-24,6)^
MFI CD66b × 10 ⁴	34,1 (26,9-51,2)	48,3 (36,1-50,6)	27,8 (26,4-35,3)	54,4 (46,2-60,4)^
MFI CD16 × 10 ⁴	888,7 (722,7-982,4)	870,9 (768,6-929,9)	251,6 (185,4-371,0)*	405,1 (350,7-480,1)*
MFI CD11b × 10 ⁴	217,4 (180,9-247,7)	216,6 (214,4-238,2)	94,3* (91,4-123,6)	187,2 (132,2-272,8)^
MFI CD11c × 10 ⁴	15,0 (13,6-18,8)	14,9 (13,7-19,3)	9,2* (7,2-13,0)	16,3 (11,4-27,1)^

Примечание. * – различия показателей от значений группы сравнения; ^ – различия показателей до и после инкубации с тимическим гексапептидом; p < 0,05 по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

Note. *, differences in indicators from the values of the comparison group; ^, differences in indicators before and after incubation with thymic hexapeptide; p < 0.05 according to the nonparametric Mann–Whitney test.

CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺НГ составила 18,8 (17,1-24,5) %. НГ данной субпопуляции отличались от преобладающей дополнительной экспрессией на поверхностной мембране CD11c с MFI – 15,0 (13,6-18,8) × 10⁴ и повышенной в 1,7 раза MFI CD11b (p < 0,05) рецепторов.

В ГИ при ОДПс выявлены статистически значимые изменения: снижение в 5,5 раза субпопуляции НГ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ (p < 0,05) и увеличение в 4,5 раза субпопуляции НГ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ (p < 0,05) относительно значений ГС (табл. 1).

Перераспределение количества НГ изучаемых субпопуляций сопровождалось изменением их фенотипа.

По сравнению с показателями, регистрируемыми в ГС, для НГ обеих субпопуляций при ОДПс была характерна более низкая оснащенность исследуемыми рецепторами. Так, в субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁻ было выявлено снижение плотности экспрессии в 1,3 раза CD66b (p > 0,05), в 4,3 раза CD16 (p < 0,05) и в 2,5 раза CD11b (p < 0,05) молекул. Наряду с увеличением количества НГ субпопуля-

ции $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^+$ установлено уменьшение MFI $CD66b$ в 1,2 раза ($p > 0,05$), $CD16$ в 3,5 раза ($p < 0,05$), $CD11b$ в 2,3 раза ($p < 0,05$) и $CD11c$ в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно показателей в ГС (табл. 1).

Под влиянием ГП после инкубации ПК ГС не выявлено изменений в количестве и фенотипе исследуемых субпопуляций. Тогда как в ГИ2 с ОДПс эффекты влияния проявлялись в повышении в 6 раз содержания НГ субпопуляции $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^-$ ($p < 0,05$), а также снижение в 5 раз количества НГ субпопуляции $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^+$ ($p < 0,05$) относительно значений ГИ до инкубации, достигающие показателей ГС (рис. 1).

После инкубации с ГП в субпопуляции $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^-$ наблюдалось статистически достоверное увеличение экспрессии $CD66b$ -рецептора в 2 раза ($p < 0,05$) относительно исходного уровня до инкубации, превышающее в 1,6 раза значения установленные в ГС ($p < 0,05$). Также наблюдалось статистически значимое усиление экспрессии молекул $CD16$ и $CD11b$ в 2,7 раза и в 1,8 раза соответственно ($p_{1,2} < 0,05$) относительно показателей ГИ до инкубации, но при этом MFI данных рецепторов оставалась ниже уровня, установленного в ГС (табл. 1).

Сходный характер изменений был отмечен для НГ субпопуляции $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^+$. Выявлено увеличение: $CD66b$ в 2 раза ($p < 0,05$),

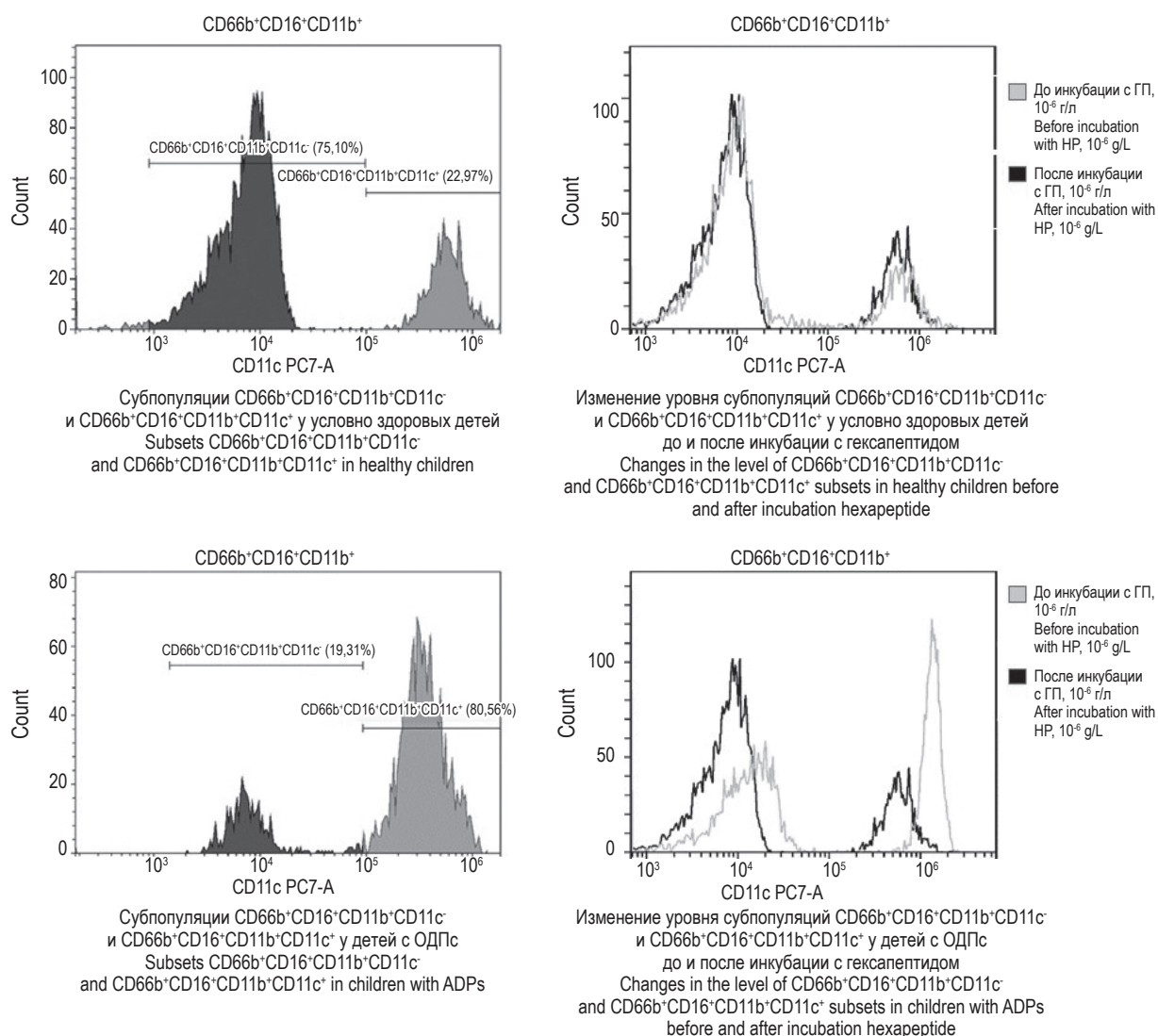


Рисунок 1. Влияние синтетического тимического гексапептида на содержание и фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^-$ и $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^+$ в системе *in vitro* у детей с острой деструктивной пневмонией, осложненной сепсисом, и условно здоровых детей 2-5 лет

Figure 1. Effect of synthetic thymic hexapeptide on the content and phenotype of neutrophilic granulocyte subsets $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^-$ and $CD66b^+CD16^+CD11b^+CD11c^+$ in the *in vitro* system in children with acute destructive pneumonia complicated by sepsis and healthy children aged 2-5 years

ТАБЛИЦА 2. ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ГЕКСАПЕПТИДА НА МИКРОБИЦИДНЫЕ ФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕПСИСОМ, И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ 2-5 ЛЕТ В СИСТЕМЕ *IN VITRO*

TABLE 2. EFFECTS OF HEXAPEPTIDE ON THE MICROBICIDAL FUNCTIONS OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN CHILDREN WITH ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA COMPLICATED BY SEPSIS AND CONDITIONALLY HEALTHY CHILDREN 2-5 YEARS OLD *IN VITRO*

Показатели Indicators		Группа сравнения Comparison group		Группа исследования Research group	
		ГС до инкубации с ГП CG before incubation with HP	ГС1 после инкубации с ГП CG1 after incubation with HP	ГИ до инкубации с ГП RG before incubation with HP	ГИ1 после инкубации с ГП RG1 after incubation with HP
НСТ спонтанный NBT spontaneous	ФПКсп PhPCsp	3,00 (2,00-3,10)	3,50 (3,00-4,80)	9,00 (7,00-12,75)*	5,00 (4,25-5,00)* ^
	СЦИсп ACIsp	0,10 (0,08-0,15)	0,19 (0,12-0,27)	0,36 (0,30-0,45)*	0,24 (0,19-0,30)* ^
НСТ стимулированный NBT stimulated	ФПКст PhPCst	6,00 (5,00-8,00)	9,00 (8,00-12,25)*	7,00 (5,65-7,75)	9,50 (7,00-12,80)^
	СЦИст ACIst	0,25 (0,21-0,29)	0,36 (0,35-0,40)*	0,35 (0,32-0,47)*	0,40 (0,30-0,50)*
Коэффициент мобилизации Mobilization coefficient		2,37 (1,67-3,67)	1,93 (1,78-2,50)	0,77 (0,70-1,06)*	1,91 (1,71-2,51)^
NETs, %		0 (0,00 0,01)	0 (0,00 0,01)	5,00 (2,75-10,00)*	0,50 (0,00-1,25)^

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

CD16 в 1,6 раза ($p < 0,05$) и CD11b в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ГИ до инкубации (табл. 1). Показатели MFI CD66b и CD11b восстанавливались до показателей ГС ($p_{1,2} > 0,05$). В то же время, MFI CD16 оставался в 2 раза ниже значений ГС ($p < 0,05$). Особого внимания заслуживает тот факт, что при воздействии *in vitro* ГП, экспрессия молекул CD11c увеличилась в 1,7 раза по сравнению с ГИ ($p < 0,05$), достигнув при этом уровня ГС ($p > 0,05$) (табл. 1).

С учетом литературных данных о том, что функциональная особенность субпопуляций НГ, экспрессирующих CD11c-рецептор, связана с выраженной активацией клеток, сопровождающейся повышением NADPH-оксидазной активности, образованием NETs были проанализированы эти функции до и после инкубации с ГП.

Анализ параметров, характеризующих NADPH-оксидазную активность, показал отсутствие статистически значимого влияния ГП на показатели спонтанного НСТ-теста (%ФПКсп, СЦИсп) в ГС до инкубации ($p_{1,2} > 0,05$) (табл. 2)

Однако, при дополнительной стимуляции *S. aureus* в НСТ стимулированном тесте, после влияния ГП отмечены более высокие показатели %ФПКст и СЦИст ($p_{1,2} < 0,05$) (табл. 2).

У детей ГИ установлено повышение %ФПКсп и СЦИсп в НСТсп и снижение данных показателей в НСТст тесте, что свидетельствует об истощении оксидных резервов при нагрузке *S. aureus* ($p_{1,2} < 0,05$) (табл. 2).

Влияние ГП в ГИ1 проявлялось в умеренном снижении спонтанной продукции NADPH-оксидаз, что отразилось в показателях %ФПКсп и СЦИсп (табл. 2). Тем не менее после инкубации с ГП при последующей стимуляции *S. aureus* наблюдалось восстановление активности оксидаз с сохранением резервных микробицидных возможностей НГ, что было зафиксировано по повышению %ФПКст и СЦИст ($p_{1,2} < 0,05$) и коэффициенту мобилизации.

В ПК ГС не выявлялись НГ, сформировавших NETs, тогда как у детей с ОДПс в ГИ было установлено наличие 5,00 (2,75-10,00) % NETs

на 100 НГ. При инкубации с ГП отмечалось снижение количества НГ, сформировавших NETs до 0,50 (0,00-1,25) %.

В ПК условно здоровых детей и детей с ОДПс была идентифицирована гибридная субпопуляция НГ, экспрессирующая на поверхностной цитоплазматической мембране молекулы CD66b, CD16, CD11b и маркер дендритных клеток CD11c — CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺. Установлено, что количество данной CD11c-позитивной субпопуляции НГ, статистически значимо увеличивается у детей с ОДПс. Тем не менее функциональная значимость присутствия рецептора CD11c на этих НГ у детей с ОДПс требует дальнейшего изучения. Несмотря на то, что у детей с ОДПс субпопуляция НГ CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ характеризовалась сниженной экспрессией рецепторов по сравнению с ГС, было выявлено повышение спонтанной NADPH-оксидазной активности с последующим истощением продукции NADPH-оксидаз при дополнительной антигенной нагрузке *S. aureus*, и появлялись в ПК НГ, сформировавшие NETs, что, вероятно, связано с высоким количеством НГ данной субпопуляции. Полученные данные свидетельствуют об активации НГ с возможным клеточно-опосредованным повреждении тканей, что согласуется с полученными другими авторами данными об экспрессии CD11c на НГ как потенциальном диагностическом биомаркере сепсиса и системного воспаления у взрослых [9, 10].

ГП системе в *in vitro* не оказывал влияния на изучаемые субпопуляции и микробицидную NADPH-оксидазную активность НГ у условно здоровых детей, что демонстрирует его иммуномодулирующие возможности. При этом системе *in vitro* ГП оказывает модулирующие эффекты влияния на субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺НГ детей с ОДПс, поляризуя ответ в сторону преобладания субпопуляции, не несущей CD11c. Особого внимания заслуживает неожиданный модулирующий эффект с ГП в системе *in vitro*, выражающийся в снижении количества НГ субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺, что, вероятно, связано с шеддингом CD11c-рецептора, на фоне повышения плотности экспрессии других рецепторов — CD66b, CD16, CD11b. Кроме того,

интересно отметить, что для НГ субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺, определяемой после инкубации с ГП, уровень экспрессии CD11c не отличался от значений условно здоровых детей ($p > 0,05$). Этот феномен требует дальнейшего изучения. В то же время, под влиянием ГП в эксперименте *in vitro* при ОДПс происходило восстановление активности NADPH-оксидаз и резервного микробицидного потенциала. Кроме того, отмечено снижение количества НГ, образовавших NETs.

Выводы

1. Экспериментальные исследования *in vitro* продемонстрировали классический иммуномодулирующий эффект ГП на НГ субпопуляций CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ и CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺ условно здоровых детей: количество обеих субпопуляций и уровень экспрессии исследуемых поверхностных мембранных молекул статистически значимо не изменились после инкубации с ГП.

2. При ОДПс выявлено значительное повышение количества НГ субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺, ассоциированное с активацией НГ, повышением микробицидной NADPH-оксидазной активности и появлением в ПК НГ, сформировавших NETs.

3. В системе *in vitro* показано модулирующее влияние ГП, заключающееся в перераспределении количества НГ изучаемых субпопуляций: статистически значимое снижение субпопуляции CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺НГ и повышение CD66b⁺CD16⁺CD11b⁺CD11c⁺НГ, ассоциированные с повышением плотности экспрессируемых рецепторов.

4. Иммуномодулирующий эффект ГП свидетельствует о комплексном положительном воздействии на количество и фенотип изучаемых субпопуляций НГ, сопровождающееся нормализацией микробицидной активности НГ (NADPH-оксидаз, NETs) у детей с ОДПс.

5. Полученные данные, подтверждающие иммуномодулирующие эффекты влияния ГП в системе *in vitro*, в дальнейшем, используя принципы трансляционной медицины “from bench to bedside”, могут быть транслированы в клиническую практику.

Список литературы / References

1. Долгушин И.И., Генкель В.В., Батурина И.Л., Савочкина А.Ю., Минасова А.А., Никушкина К.В., Пыхова Л.Р., Кузнецова А.С., Шапошник И.И. Взаимосвязи иммуносупрессорных нейтрофилов и показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с субклиническим атеросклерозом // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 283-294. [Dolgushin I.I., Genkel V.V., Baturina I.L., Savochkina A.Yu., Minasova A.A., Nikushkina K.V., Pykhova L.R., Kuznetsova A.S., Shaposhnik I.I. Interactions between immunosuppressor neutrophils, innate and adaptive immunity indexes in the patients with subclinical

atherosclerosis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 283-294. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IBI-2463.

2. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Фомина Л.О., Файзуллина А.И., Гриценко В.А. Нейтрофилы как цитокинопродуцирующие клетки // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 22, № 4. С. 1469-1471. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Fomina L.O., Fayzullina A.I., Gritsenko V.A. Neutrophils as the cytokine producing cells. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 22, no. 4, pp. 1469-1471. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210007060-1.

3. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 // Инфекция и иммунитет, 2018. Т. 8, № 1. С. 7-18. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.D.L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 7-18. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.

4. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чичерев Е.А., Ковалева С.В., Чапурина В.Н., Ломтатидзе Л.В., Барова Н.К., Тетерин Ю.В. Эффективность таргетной моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении острого гематогенного остеомиелита у иммунокомпрометированных детей // Эффективная фармакотерапия, 2023. Т. 19, № 51. С. 6-14. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Chicherev E.A., Kovaleva S.V., Chapurina V.N., Lomtadidze L.V., Barova N.K., Teterin Yu.V. Efficiency of Targeted Mono- and Combined Immunotherapy in Complex Postoperative Treatment of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Immunocompromised Children. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2023, Vol. 19, no. 51, pp. 6-14. (In Russ.)]

5. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // Иммунология, 2019. Т. 40, № 5. С. 84-96. [Potapnev M.P., Hushchyna L.M., Moroz L. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunologiya = Immunology*, 2019, Vol. 40, no. 5, pp. 84-96. (In Russ.)]

6. Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Русинова Т.В. Ремоделирование трансформированного фенотипа нейтрофильных гранулоцитов CD16+CD32+CD11b+ пациентов с нетипично протекающей хронической бактериальной инфекцией в системе *in vitro* // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 2018. Т. 22, № 3. С. 332-339. [Chudilova G.A., Nesterova I.V., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Rusinova T.V. Remodeling of the transformed phenotype of neutrophilic granulocytes CD16+CD32+CD11b+ in patients with atypical chronic bacterial infection in the *in vitro* system. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine*, 2018, Vol. 22, no. 3, pp. 332-339. (In Russ.)]

7. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022, Vol. 399, no. 10325, pp. 629-655.

8. Gysemans C., Beya M., Pedace E., Mathieu C. Exploring neutrophil heterogeneity and plasticity in health and disease. *Biomedicines*, 2025, Vol. 13, no. 3, 597. doi: 10.3390/biomedicines13030597.

9. Hou L., Voit R.A., Shibamura-Fujiogi M., Koutsogiannaki S., Li Y., Chen Y., Luo H., Sankaran V.G., Yuki K. CD11c regulates neutrophil maturation. *Blood Adv.*, 2023, Vol. 7, no. 7, pp. 1312-1325.

10. Lewis S.M., Treacher D.F., Edgeworth J., Mahalingam G., Brown C.S., Mare T.A., Stacey M., Beale R., Brown K.A. Expression of CD11c and EMR2 on neutrophils: potential diagnostic biomarkers for sepsis and systemic inflammation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2015, Vol. 182, no. 2, pp. 184-194.

11. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.*, 2016, Vol. 273, pp. 48-60.

12. Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P. Neutrophil diversity in health and disease. *Trends Immunol.*, 2019, Vol. 40, no. 7, pp. 565-583.

13. Song Y., Lei L., Cai X., Wei H., Yu C.Y. Immunomodulatory peptides for tumor treatment. *Adv. Healthc. Mater.*, 2025, Vol. 14, no. 5, e2400512. doi: 10.1002/adhm.202400512.

Авторы:

Чудилова Г.А. — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинко-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

Authors:

Chudilova G.A., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Сафонцева А.Д. — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, младший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Чапурина В.Н. — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, старший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Ломтатидзе Л.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Safontseva A.D., Postgraduate Student of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Junior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Chapurina V.N., PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Senior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Lomtadidze L.V., PhD (Biology), Senior Researcher of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Поступила 29.04.2026
Принята к печати 21.07.2026

Received 29.04.2026
Accepted 21.07.2026

ОСТЕОКАЛЬЦИН И СКЛЕРОСТИН КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Чумаков Н.С.¹, Саркисян Н.Г.^{2,3}, Катаева Н.Н.³

¹ Независимый исследователь, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Репаративный остеогенез при дефектах костной ткани представляет собой сложный, многофазный процесс, регулируемый тесным взаимодействием костной и иммунной систем. В рамках концепции остеоиммунологии особое внимание уделяется молекулярным маркерам, отражающим динамику костного обмена и иммунного микроокружения. Остеокальцин и склеростин рассматриваются как ключевые показатели костного гомеостаза, однако их иммунологическая роль в процессе регенерации костной ткани требует систематизации и углубленного анализа. Целью данной работы являлось обобщение современных представлений о фазоспецифической роли остеокальцина и склеростина в репаративном остеогенезе с позиции остеоиммунологии, а также рассмотрение влияния мезенхимальных стволовых клеток на функциональную активность данных белков. Дополнительной задачей выступало выявление критических временных окон, в которых динамика изучаемых маркеров наиболее тесно коррелирует с благоприятным исходом регенерации. Проблема восстановления костной ткани остается актуальной в фундаментальной и экспериментальной медицине. В статье обобщены данные последних лет о клеточных и иммунологических механизмах костной регенерации, влиянии остеокальцина и склеростина на разные фазы репаративного остеогенеза, а также о прямом и опосредованном влиянии мезенхимальных стволовых клеток на активность остеокальцина и склеростина. По результатам исследования показано, что остеокальцин является не только маркером костного обмена, но и активным иммунорегулятором, участвующим в фенотипическом переключении макрофагов, ограничении воспалительного ответа, а также регуляции остеокластогенеза. Склеростин выступает фазоспецифическим ингибитором остеогенеза, обеспечивая временное ограничение остеобластной активности и переход к ремоделированию костной ткани. Мезенхимальные стволовые клетки как опосредованно регулируют баланс остеокальцина и склеростина, так и напрямую влияют на функциональную активность этих белков путем формирования благоприятного иммунного и сигнального микроокружения. Таким образом, динамическое соотношение остеокальцина и склеростина, модулируемое мезенхимальными стволовыми клетками, может служить прогностиче-

Адрес для переписки:

Катаева Наталья Николаевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
620026, Россия, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, 32.
Тел.: 8 (343) 214-85-11.
E-mail: kataeva.nn@mail.ru

Address for correspondence:

Natalia N. Kataeva
Ural State Medical University
32 Dekabristov St
Yekaterinburg
620026 Russian Federation
Phone: +7 (343) 214-85-11.
E-mail: kataeva.nn@mail.ru

Образец цитирования:

Н.С. Чумаков, Н.Г. Саркисян, Н.Н. Катаева
«Остеокальцин и склеростин как иммунологические
маркеры репаративного остеогенеза» // Российский
иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 4. С. 1197-1202.
doi: 10.46235/1028-7221-17502-OAS

© Чумаков Н.С. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.S. Chumakov, N.G. Sarkisyan, N.N. Kataeva "Osteocalcin
and sclerostin as immunological markers of reparative
osteogenesis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2026, Vol. 29, no. 4, pp. 1197-1202.
doi: 10.46235/1028-7221-17502-OAS

© Chumakov N.S. et al., 2026

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

DOI: 10.46235/1028-7221-17502-OAS

ским критерием эффективности костно-пластических вмешательств. Мониторинг данных маркеров в различные фазы репаративного процесса открывает перспективы для разработки таргетных иммуноориентированных стратегий, направленных на оптимизацию регенерации костной ткани и предотвращение формирования неполноценного костного регенерата. Дальнейшие исследования должны быть направлены на установление референсных интервалов уровней остеокальцина и склеростина в различные фазы остеогенеза, и на оценку эффективности их фармакологической модуляции в экспериментальных моделях и клинической практике.

Ключевые слова: склеростин, остеокальцин, репаративный остеогенез, остеоиммунология, мезенхимальные стволовые клетки, Wnt/ β -катенин-сигнальный путь

OSTEOCALCIN AND SCLEROSTIN AS IMMUNOLOGICAL MARKERS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS

Chumakov N.S.^a, Sarkisyan N.G.^{b, c}, Kataeva N.N.^c

^a Independent researcher, St. Petersburg, Russian Federation

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^c Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Reparative osteogenesis in bone tissue defects is a complex and multiphase process regulated by the close interaction between the bone and immune systems. Within the concept of osteoimmunology, particular attention is paid to molecular markers reflecting the dynamics of bone metabolism and the immune microenvironment. Osteocalcin and sclerostin are considered key indicators of bone homeostasis, but their immunological role in bone regeneration requires systematization and in-depth analysis. The aim of this study was to summarize current understanding of the phase-specific role of osteocalcin and sclerostin in reparative osteogenesis from an osteoimmunological perspective, as well as to examine the influence of mesenchymal stem cells on the functional activity of these proteins. To achieve this goal, a literature review was conducted of scientific papers devoted to the cellular and immunological mechanisms of bone regeneration, the influence of osteocalcin and sclerostin on different phases of reparative osteogenesis, and the direct and indirect effects of mesenchymal stem cells on osteocalcin and sclerostin activity. The analysis included experimental and clinical studies from recent years. The results of this review demonstrate that osteocalcin is not only a marker of bone turnover but also an active immunoregulator involved in the phenotypic switching of macrophages, limiting the inflammatory response, and regulating osteoclastogenesis. Sclerostin acts as a phase-specific inhibitor of osteogenesis, temporarily limiting osteoblastic activity and promoting bone remodeling. Mesenchymal stem cells both indirectly regulate the balance of osteocalcin and sclerostin and directly influence the functional activity of these proteins by creating a favorable immune and signaling microenvironment, which may serve as a prognostic criterion for the effectiveness of bone grafting interventions. Further research should be aimed at establishing reference intervals for osteocalcin and sclerostin levels during various phases of osteogenesis and assessing the effectiveness of their pharmacological modulation in experimental models and clinical practice.

Keywords: sclerostin, osteocalcin, reparative osteogenesis, osteoimmunology, mesenchymal stem cells, Wnt/ β -catenin signaling pathway

Введение

Достижения современной регенеративной медицины позволяют успешно восстанавливать как незначительные, так и объемные дефекты костной ткани, используя различные материалы и методы [1, 5]. Среди них можно выделить как остеопластические методики направленной костной регенерации [4], так и использование ауто- и ал-

логенных трансплантатов [2, 3]. Вариабельность техник восстановления структуры и функции костной ткани обусловлена, прежде всего, высоким регенераторным потенциалом самой кости. Однако их реализация зависит от множества факторов, включая характер повреждения, состояние микроциркуляции, механическую стабильность и иммунный статус организма.

Регенерация костной ткани при дефектах различного генеза представляет собой многофакторный биологический процесс, в основе которого лежит координированное взаимодействие клеток костной и иммунной систем. В последние годы концепция остеоиммунологии существенно расширила представление о механизмах репаративного остеогенеза, показав, что фаза регенерации, наряду с воспалительным процессом, регулируется более широким спектром иммунологических реакций. Иммунные механизмы формируют воспалительное микроокружение, определяют судьбу мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и последующую интенсивность ангиогенеза и остеорепарации [9]. Ключевыми молекулярными регуляторами костного гомеостаза являются остеокальцин (BGP) — неколлагеновый белок костного матрикса, синтезируемый остеобластами и остеоцитами, и склеростин (SOST) — белок, кодируемый геном SOST. BGP рассматривается как гормоноподобная молекула с системным действием, а SOST является антагонистом Wnt/ β -катенин-сигнального пути и мощным ингибитором остеобластной активности [7].

Цель работы — обобщение современных представлений о фазоспецифической роли остеокальцина и склеростина в репаративном остеогенезе с позиции остеоиммунологии, а также рассмотрение влияния MSC на функциональную активность данных белков.

Материалы и методы

Систематизация данных проводилась на основе анализа отечественных и зарубежных литературных источников за последние 18 лет. Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах PubMed, Web of Science, Scopus и eLIBRARY.RU. Отбор материалов проводился на основе критериев релевантности тематике исследования, с преимущественным включением тем, раскрывающих фазоспецифическую регуляцию остеогенеза и иммунологические аспекты взаимодействия изучаемых маркеров.

Результаты и обсуждение

Регенерация кости — сложный и многоступенчатый механизм, который вовлекает большое количество регуляторных систем организма, каждая из которых отвечает за тот или иной процесс в очаге регенерации. Их можно разделить на несколько последовательных фаз.

Острая воспалительная фаза (1-3-и сутки)

Формирование костного дефекта сопровождается развитием острого иммунного ответа. В течение 1-х суток в зоне дефекта происходит инфильтрация нейтрофилов и моноцитов, активация системы комплемента и высвобождение

провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-6. Остеоциты, находящиеся в зоне повреждения, подвергаются апоптозу, что сопровождается резким снижением уровня BGP. Одновременно подавляется экспрессия SOST, что рассматривается как адаптивный механизм снятия ингибирующего контроля над Wnt-сигналингом и подготовкой к репаративному остеогенезу. Иммунологически данный этап характеризуется доминированием M1-макрофагов, которые с одной стороны, обеспечивают санацию зоны дефекта, а с другой — могут тормозить регенерацию [14].

Фаза ранней репарации (3-7-е сутки)

К 3-7-м суткам происходит постепенное снижение острого воспаления и переход у регенеративному типу иммунного ответа. Макрофаги претерпевают фенотипическое переключение в сторону M2, сопровождающееся секрецией IL-10, TGF- β и факторов роста. В этот период наблюдается активация остеобластов и MSC, что отражается увеличением уровня BGP. Низкая экспрессия SOST способствует поддержанию активного Wnt/ β -катенин-сигнального пути и усиленной дифференцировке остеогенных клеток [12].

Фаза активного остеогенеза (14-21-е сутки)

На 14-21-е сутки формируется первичный костный регенерат. Уровень остеокальцина достигает максимальных значений, что отражает интенсивную минерализацию матрикса. Иммунное микроокружение характеризуется снижением провоспалительных сигналов и доминированием регуляторных Т-клеток, ограничивающих избыточный иммунный ответ. SOST начинает постепенно возрастать, что указывает на переход от фазы роста к фазе структурной организации регенерата [6].

Фаза ремоделирования (30-60-е сутки)

В отдаленные сроки происходит организация костной ткани. Экспрессия BGP стабилизируется, отражая баланс между костеобразованием и резорбцией. SOST достигает физиологического уровня, ограничивая избыточную остеобластную активность и участвуя в формировании оптимальной архитектоники кости. Иммунная система возвращается к состоянию относительного гомеостаза, однако сохраняется регуляция ремоделирования через ось RANK/RANKL/OPG (лиганд-рецепторная система, контролирующая образование, функцию и гибель остеокластов) [8].

Иммунорегуляторная роль остеокальцина в регенерации костной ткани

В последние годы BGP рассматривается не только как маркер костеобразования, но и как активный регулятор межклеточных взаимодействий. Его участие в регенерации костной ткани носит фазоспецифический характер и тесно свя-

зано с динамикой воспалительного ответа и активацией адаптивного иммунитета. В 1-е сутки после формирования костного дефекта наблюдается резкое снижение уровня BGP, что связано как с гибелью остеоцитов в зоне повреждения, так и с подавлением синтетической активности остеобластов под действием провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β . Данное снижение отражает адаптивный механизм, направленный на предотвращение преждевременной минерализации и не является исключительно следствием тканевого повреждения.

Важно отметить, что уровень BGP тесно коррелирует с фенотипическими изменениями макрофагов и активностью NF- κ B-сигнального пути. Низкий уровень BGP связан с доминированием M1-макрофагов, высокой активностью NF- κ B-сигналинга, а также высокой продукцией IL-6 и MCP-1, что способствует дополнительному рекрутингу моноцитов в зону дефекта. Повышение концентрации BGP совпадает с фенотипическим переключением макрофагов из M1 в M2, на которые он может влиять путем снижения активации NF- κ B-сигнального пути и усиливать экспрессию Arg1, CD163 и IL-10. Это приводит к снижению уровня воспаления и созданию микроокружения, благоприятного для миграции и остеогенной дифференцировки МСК [11].

Также BGP опосредованно влияет на активность Th1- и Th17-клеток, способствуя расширению популяции регуляторных Т-клеток (Treg), ограничивая избыточный иммунный ответ в зоне регенерации. В фазе активного остеогенеза и последующего ремоделирования BGP отражает баланс между костеобразованием и резорбцией, что связано со снижением экспрессии RANKL остеобластами и остеоцитами, повышением уровня остеопротергина, что ограничивает дифференцировку остеокластов.

Склеростин как фазоспецифический регулятор репаративного остеогенеза

В отличие от BGP, SOST рассматривается как ингибитор остеогенеза. Однако в контексте регенерации костной ткани его роль является более сложной и строго зависит от фазы заживления и иммунного статуса микроокружения. Раннее снижение экспрессии SOST после формирования костного дефекта обеспечивает активацию Wnt/ β -катенин-сигнального пути. Его подавление связано как с гибелью остеоцитов, так и с воздействием провоспалительных медиаторов, включая TNF α и простагландины. Кроме того, с точки зрения остеоиммунологии, снижение SOST сопровождается усилением продукции факторов роста и цитокинов, стимулирующих рекрутирование стволовых клеток.

В фазе активного остеогенеза начинается постепенное восстановление экспрессии SOST. Этот процесс адаптивный и направлен на ограничение чрезмерной пролиферации остеобластов и неконтролируемого роста костной ткани. Иммунологически повышение уровня SOST коррелирует с изменением цитокинового профиля и усилением сигналов, связанных с остеокластогенезом. Показано, что SOST может усиливать экспрессию RANKL и повышать чувствительность предшественников остеокластов к RANK-сигналам, тем самым участвуя в формировании первичного ремоделирования регенерата. Данные механизмы играют ключевую роль в стабилизации баланса ремоделирования и формировании оптимальной архитектуры и механической прочности кости. Следует учитывать, что при избыточной экспрессии SOST возможно подавление остеобластной активности, что подчеркивает необходимость временного контроля экспрессии SOST и снижение его уровня к физиологической норме [10].

Влияние мезенхимальных стволовых клеток на функциональную активность остеокальцина и склеростина

МСК являются главным клеточным компонентом регенерации костной ткани, обеспечивая координацию процессов воспаления, остеогенеза и костного ремоделирования. Их роль не ограничивается функцией предшественников остеобластов, поскольку МСК активно формируют микроокружение и опосредуют функциональную активность ключевых регуляторов костного метаболизма [13].

Наиболее интересным фактором влияния МСК на данные белки является участие в регулировании их функциональной активности. Паракринная секреция TGF- β , IL-10 и простагландина E₂ способствует подавлению NF- κ B-зависимой активации макрофагов и снижению продукции провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-1 β [15]. В этих условиях BGP способствует переключению макрофагов в фенотип M2 и ограничивает дифференцировку остеокластов через регуляцию оси RANKL/OPG. Кроме того, высокая численность и функциональная активность МСК сопровождается подавлением сигнальных эффектов SOST. Это связано с активной секрецией МСК Wnt-лигандов (Wnt3a, Wnt10b), оксида азота и простагландина E₂, которые поддерживают активность Wnt/ β -катенин-сигнального пути и снижают чувствительность остеобластов к ингибирующему действию SOST. По мере прогрессирования регенерации и перехода к фазе ремоделирования кости наблюдается истощение пула МСК, вследствие чего происходит ослабление их паракринного влияния, по-

степенное снижение уровня подавления SOST и усиление действия BGP. В этих условиях остециты становятся доминирующим источником регуляторных сигналов, а SOST реализует свое физиологическое действие, направленное на ограничение остеобластической активности. Таким образом, МСК выступают в роли временного регулятора баланса между BGP и SOST, способствуя подавлению SOST-зависимого торможения остеогенеза и одновременно создания условий для функциональной активности BGP.

Выводы

1. С позиции остеоиммунологии ось МСК-BGP-SOST представляет собой ключевой регуляторный контур репаративного остеогенеза, нару-

шение компонентов которого может приводить к формированию структурно или функционально неполноценной костной ткани. Это касается как снижения пула МСК или задержки их остеогенной дифференцировки, снижением экспрессии BGP и преждевременной активации экспрессии SOST.

2. BGP и SOST являются информативными маркерами костного обмена, а также регуляторами процессов регенерации костной ткани, поскольку их функциональная активность определяется фазой репаративного процесса и состоянием микроокружения. МСК же в свою очередь выступают интегрирующим элементом, способным регулировать синтез BGP и временные параметры активации SOST.

Список литературы / References

1. Болонкин И.В. Дентальная имплантация с костной пластикой комбинированным имплантатом // Уральский медицинский журнал, 2011. № 5. С. 98-99. [Bolonkin I.V. Dental implantation with the bone plasticity combined implantatis. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2011, no. 5, pp. 98-99. (In Russ.)]
2. Болонкин В.П., Меленберг Т.В., Болонкин И.В. Реабилитация больных при значительной атрофии костной ткани альвеолярного отростка (Самара) // Уральский медицинский журнал, 2009. № 5. С. 12-17. [Bolonkin V.P., Melenberg T.V., Bolonkin I.V. Rehabilitation of patients at the significant atrophy of the bone fabric of the alveolar shoot. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2009, no. 5, pp. 12-17. (In Russ.)]
3. Сельский Н.Е., Мусина Л.А., Кожемякина Е.С. Клинико-экспериментальное исследование эффективности закрытия перфорации слизистой оболочки при операции синус-лифтинг с использованием аллотрансплантата для направленной тканевой регенерации // Уральский медицинский журнал, 2014. № 7. С. 100-103. [Selskiy N.E., Musina L.A., Kozhemjakina E.S. Clinical and experimental study on the effectiveness of the closure of perforation of the mucous membrane of the sinus-lifting using allotransplantant for designed for tissue regeneration. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2014, no. 7, pp. 100-103. (In Russ.)]
4. Столбов И.Ю., Петренко В.А., Бурдин В.В., Туманов И.А., Кузнецова Н.Л., Виноградова Н.Г. Остеосинтез осложненных повреждений нижней челюсти на костной пластине // Уральский медицинский журнал, 2008. № 5. С. 107-108. [Stolbov I.Yu., Petrenko V.A., Burdin V.V., Tumanov I.A., Kuznetsova N.L., Vinogradova N.G. Osteosynthesis of complex mandibular fractures using a bone plate. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2008, no. 5, pp. 107-108. (In Russ.)]
5. Шевцов В.И. Дефекты длинных костей – краткая история развития технологии их возмещения // Уральский медицинский журнал, 2022. № 2. С. 43-46. [Shevtsov V.I. Defects of long bones – a brief history of the development of technology of their compensation. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2022, no. 2, pp. 43-46. (In Russ.)]
6. Adu-Berchie K., Obuseh F.O., Mooney D.J. T Cell Development and Function. *Rejuvenation Res.*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 126-138.
7. Chen M., Li W., Lei L., Zhang L. Role of SOST in response to mechanical stimulation in bone and extraosseous organs. *Biomolecules*, 2025, Vol. 15, no. 6, 856. doi: 10.3390/biom15060856.
8. de Leon-Oliva D., Barrera-Blázquez S., Jiménez-Álvarez L., Fraile-Martínez O., García-Montero C., López-González L., Torres-Carranza D., García-Puente L.M., Carranza S.T., Álvarez-Mon M.Á., Álvarez-Mon M., Díaz R., Ortega M.A. The RANK-RANKL-OPG system: a multifaceted regulator of homeostasis, immunity, and cancer. *Medicina (Kaunas)*, 2023, Vol. 59, no. 10, 1752. doi: 10.3390/medicina59101752.
9. Duda G.N., Geissler S., Checa S., Tsitsilonis S., Petersen A., Schmidt-Bleek K. The decisive early phase of bone regeneration. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2023, Vol. 19, no. 2, pp. 78-95.
10. Huang J., Ma T., Wang C., Wang Z., Wang X., Hua B., Jiang C., Yan Z. SOST/Sclerostin impairs the osteogenesis and angiogenesis in glucocorticoid-associated osteonecrosis of femoral head. *Mol. Med.*, 2024, Vol. 30, no. 1, 167. doi: 10.1186/s10020-024-00933-5.
11. Karsenty G. Osteocalcin: A Multifaceted Bone-Derived Hormone. *Annu. Rev. Nutr.*, 2023, Vol. 43, pp. 55-71.
12. Luo M., Zhao F., Cheng H., Su M., Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1352946. doi: 10.3389/fimmu.2024.1352946.
13. Shang F., Yu Y., Liu S., Ming L., Zhang Y., Zhou Z., Zhao J., Jin Y. Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration. *Bioact. Mater.*, 2020, Vol. 6, no. 3, pp. 666-683.

14. Schlundt C., El Khassawna T., Serra A., Dienelt A., Wendler S., Schell H., van Rooijen N., Radbruch A., Lucius R., Hartmann S., Duda G.N., Schmidt-Bleek K. Macrophages in bone fracture healing: their essential role in endochondral ossification. *Bone*, 2018, Vol. 106, pp. 78-89.
15. Watanabe M., Asawa Y., Riu D., Sakamoto T., Hoshi K., Hikita A. Identification of mesenchymal stem cell populations with high osteogenic potential using difference in cell division rate. *Regen. Ther.*, 2025, Vol. 28, pp. 498-508.

Авторы:

Чумаков Н.С. — врач-стоматолог, независимый исследователь, Санкт-Петербург, Россия

Саркисян Н.Г. — д.м.н., профессор отдела аспирантуры ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Катаева Н.Н. — к.х.н., доцент, доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Chumakov N.S., Dentist, Independent Researcher, St. Petersburg, Russian Federation

Sarkisyan N.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Postgraduate Department, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Kataeva N.N., PhD (Chemistry), Associate Professor, General Chemistry Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 09.04.2026
Принята к печати 21.07.2026

Received 09.04.2026
Accepted 21.07.2026

Мусаходжаева Д.А.	1103	Кабанчук Н.А.	1047	Румянцева А.Е.	1155
Азизова З.Ш.	1103	Капустина О.А.	1075	Рустамова Н.Б.	1103
Актанова А.А.	1179	Каспаров Э.В.	981	Рыбакова А.Д.	1039
Александров А.В.	1013	Катаева Н.Н.	1197	Рябова Л.В.	981
Александрова Н.В.	1013, 1019	Климов В.В.	1095	Савченко А.А.	981, 1161
Александров В.А.	1013, 1019	Ковалева С.В.	1143	Садовский И.С.	981, 1161
Ангельская О.А.	1039	Козлов В.А.	1039	Саркисян Н.Г.	1197
Андреева И.И.	1173	Козлов К.В.	1025	Сафонцева А.Д.	1187
Анисимова А.А.	981	Кокорина Г.И.	1055	Сварваль А.В.	1055
Анисимова Е.Н.	981, 1161	Колерова А.В.	1039	Свитич О.А.	981
Арсентьева Н.А.	1025	Коняшин М.В.	1087	Семенов А.В.	981, 1137
Бакаева З.В.	1149	Корепапова Д.Е.	1137	Семикина Е.Л.	1087
Белявская В.А.	1095	Коробова З.Р.	1025	Сизиков А.Э.	1039
Бикчантаева Г.Р.	1155	Королев М.А.	1039	Сизикова С.А.	1179
Блинова Е.А.	1039	Косенко Ю.С.	1013	Сизякина Л.П.	1173
Борисов А.Г.	981, 1161	Костевич В.А.	1055	Скачков И.П.	1179
Борисов Р.Н.	981	Коченов Д.А.	981	Скороходкина О.В.	1155
Борисов С.А.	981, 1161	Красильников И.Р.	1079	Смердова М.А.	1067
Борода А.В.	1033	Криволапова И.М.	1137	Смирнов В.С.	1055
Бурцева А.Г.	1055	Кулебина Е.В.	1087	Сновская М.А.	1087
Бутенко А.А.	1025	Курбатова О.В.	1087, 1149	Стахеева М.Н.	1095
Буц Л.В.	1055	Кухарев Я.В.	1095	Сужаева Л.В.	1055
Валикова О.В.	1033	Лазаренко Л.Л.	1079	Сулима Д.Л.	1025
Веретенникова В.К.	1111	Литвинова Л.С.	1047	Тетерин Ю.В.	1143
Волкова Д.А.	1155	Ломтатидзе Л.В.	1187	Тихонова Е.П.	981
Воронина Г.А.	1039	Магзумова Н.М.	1103	Топтыгина А.П.	1067
Газатова Н.Д.	1047	Малашенко В.В.	1047	Тотоян Арег А.	1025, 1055
Гончаров А.Г.	1047	Маркелова Е.В.	1033	Ушакова Г.Ю.	1179
Горбунов Н.П.	1055	Маслов С.А.	1025	Фаткулина Г.Р.	1155
Гриценко В.А.	1075	Мелашенко О.Б.	1047	Фисенко А.П.	1087, 1149
Давиденко А.М.	1137	Миличкина А.М.	1055	Фрейдлин Е.В.	1087
Денисова В.В.	1179	Михалев А.С.	1161	Фролова К.А.	1055
Добрынина М.А.	981	Мовсисян Г.Б.	1087, 1149	Хабибуллоева Б.Р.	1131
Дробышевская В.Г.	1055	Морозов В.Е.	1119	Хазиахматова О.Г.	1047
Егорова С.А.	1055	Найдёнкина С.Н.	1111	Харитоновна М.В.	1173
Ермакова М.К.	1111	Нестерова И.В.	1119	Царькова Е.А.	981
Ермолаева Д.Е.	1067	Новик А.В.	981	Чапурин В.Н.	1187
Жахов А.В.	1055	Нурматова Н.Ф.	1131	Черданцев Д.В.	981
Жердева П.Е.	1067	Омельченко В.О.	1039	Чердынцева Н.В.	1095
Жимбаева О.Б.	1055	Пашкина Е.А.	1179	Чойнзонов Е.Л.	1095
Жужула А.А.	1087	Пашкова Т.М.	1075	Чудилова Г.А.	1187
Затрускина И.С.	1047	Пашнина И.А.	1137	Чумаков Н.С.	1197
Зверев В.В.	981	Петричук С.В.	1087, 1149	Чумасова О.А.	1039
Здзитовецкий Д.Э.	981	Пиктурно С.Н.	1119	Чуракова А.В.	1111
Здор В.В.	1033	Пирогова А.И.	1119	Шершнева Н.Н.	1067
Зурочка А.В.	981	Поеджаев Е.А.	1143	Шилова Л.Н.	1013
Зурочка В.А.	981	Потапов А.С.	1087, 1149	Шкаруба Н.С.	1039
Ильина Н.А.	1039	Прохорова М.В.	1149	Шуплецова В.В.	1047
Исмаилова Д.У.	1103	Радыгина Т.В.	1087, 1149		
Ищенко А.М.	1055	Ришняк О.Ю.	1025		

25(ОН) витамин D.....	1034	острая деструктивная пневмония.....	1188
аденомиоз.....	1104	острый пиелонефрит.....	1131
аллергические заболевания.....	1112	пародонтит.....	1080
ангиопозтин-подобный белок 2-го типа.....	1020	персонализация.....	1096
антиоксидант.....	1080	персонализированная медицина.....	982
антитела.....	1068	полость рта.....	1080
антицитокиновая активность.....	1076	популяционный иммунитет.....	1056
аутоиммунный гепатит.....	1088, 1150	поствакцинальный иммунитет.....	1056
беременность.....	1034	постинфекционный синдром.....	982
бесплодие.....	1104	постковидный синдром.....	1162
бронхиальная астма.....	1112	прогноз.....	1096
вакцинация.....	1056	пролиферация.....	1040
вакциноуправляемые инфекции.....	1056	противовоспалительное средство.....	1080
вирус простого герпеса.....	1156	проточная цитометрия.....	1180
вирусы семейства герпесвирусов.....	1156	псориаз.....	1040
врожденный иммунитет.....	1174	псориатический артрит.....	1040
выживаемость.....	1096	рак.....	1096
гексапептид.....	1120, 1188	ревматоидный артрит.....	1020
гематологические маркеры воспаления.....	1014	рекомбинантный человеческий интерлейкин-2....	1162
гиалуроновая кислота.....	1088	репаративный остеогенез.....	1198
гипертоническая болезнь.....	1096	репродуктивное здоровье.....	1104
гуморальный иммунитет.....	1068	респираторные инфекции.....	1112
двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.....	1020	сeropревалентность.....	1056
дети.....	1088, 1112, 1131, 1138, 1150, 1188	синдром иммунологической недостаточности.....	1156
дифтерия.....	1056	синдром поликистозных яичников.....	1034
донорская кровь.....	1048	система <i>in vitro</i>	1188
заместительная терапия.....	1174	склеростин.....	1198
иммунная дисрегуляция.....	1162	скорость оседания эритроцитов.....	1014
иммуновоспалительный механизм.....	1104	соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.....	1014
иммунодефицит.....	1120	сопоставление ИФА-наборов.....	1068
иммунологические маркеры.....	1131	сравнение платформ.....	1150
иммунологический мониторинг.....	1156	стимуляция <i>in vitro</i>	1138
иммуномодулятор.....	1080	субпопуляции.....	1144, 1188
иммунореабилитация.....	982, 1162	субпопуляции В-клеток.....	1026
иммуностарение.....	1120, 1144	транзиторные В-клетки.....	1026
иммунотерапия.....	1120	фагоцитоз.....	1156
иммунофенотипирование.....	1040	факторы персистенции.....	1076
иммуоферментный анализ.....	1068	фенотипы.....	1014
интерфероны.....	1156	фибриновый гель.....	1048
инфекционные заболевания.....	1138	фиброгенез.....	1088
инфекция мочевых путей.....	1131	фиброз.....	1150
кандидоз.....	1076	фиброз печени.....	1088
клеточные культуры.....	1048	фолликулярная жидкость.....	1034
коклюш.....	1056	хемокины.....	1104
комедикация.....	1096	хроническая обструктивная болезнь легких.....	1120
коморбидность.....	1096	хронический гепатит В.....	1026
корь.....	1068	хронический гепатит С.....	1026, 1138
лекарственный электрофорез.....	1080	хроническое воспаление.....	982, 1020, 1112
лизат тромбоцитов.....	1048	цитокины.....	1048, 1076, 1088, 1104, 1131, 1138, 1150
ликопид.....	1174	часто болеющие дети.....	1112
лиофилизация.....	1048	чекпойнт-молекулы.....	1180
лихорадка.....	1112	эксперимент <i>in vitro</i>	1144
лица пожилого и старческого возраста.....	1144	эффекторы иммунитета.....	1076
маркеры.....	1096	В-лимфоциты.....	1026, 1162
медицинская иммунология.....	982	В1-клетки.....	1026
мезенхимальные стволовые клетки.....	1198	<i>Candida</i> spp.....	1076
минеральная плотность кости.....	1020	IgG.....	1068
миома.....	1096	IL-2.....	1104
множественная миелома.....	1180	IL-6.....	1034, 1104, 1131
молекулярный сигналинг.....	1144	IL-8.....	1131
молочная железа.....	1096	IL-21.....	1088
моноциты.....	1174	IP-10.....	1104
мультиплексный анализ.....	1150	MCP-1.....	1104
недавние тимические мигранты.....	1040	NK-клетки.....	1180
неинвазивные маркеры.....	1088	NKG2.....	1180
нейтрофильные гранулоциты.....	1120, 1144, 1174, 1188	PDGF-BB.....	1088
общая вариабельная иммунная недостаточность.....	1174	Т-клеточный рецептор.....	1138
общий анализ крови.....	1014	Т-лимфоциты.....	1162
определение С-реактивного белка.....	1014	Т-регуляторные клетки.....	1040
опухолевое микроокружение.....	1180	TGF-β1.....	1088
остеоартрит.....	1014	TNFα.....	1034
остеоиммунология.....	1198	Wnt/β-катенин-сигнальный путь.....	1198
остеокальцин.....	1198		
остеопороз.....	1020		

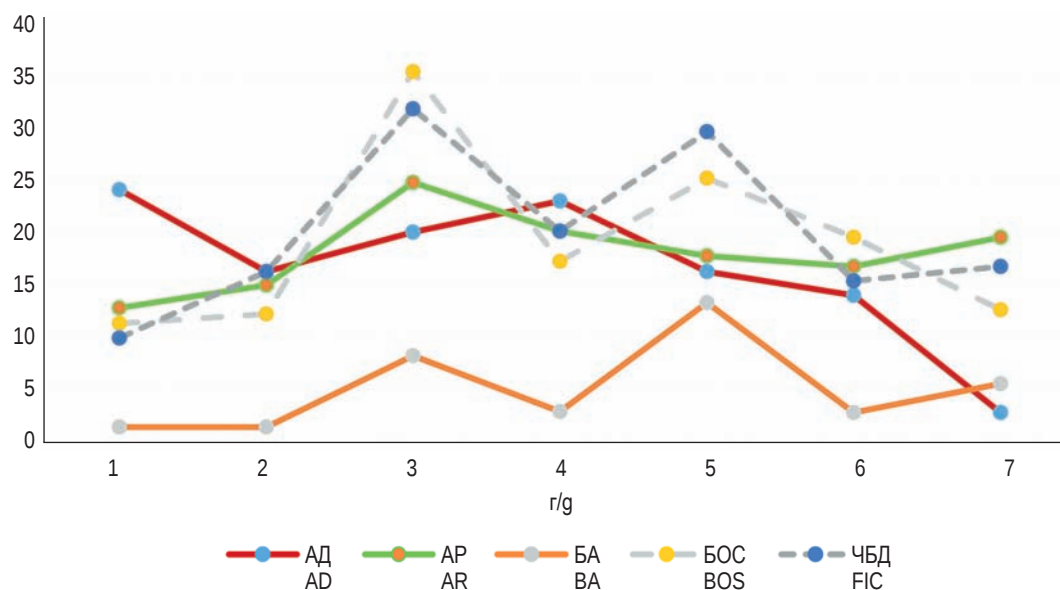


Рисунок 1. Возрастная характеристика аллергических заболеваний в исследуемой группе

Примечание. АД – атопический дерматит; АР – аллергические заболевания верхних дыхательных путей; БА – бронхиальная астма; БОС – эпизоды бронхообструкции; ЧБД – группа часто болеющих детей.

Figure 1. Age characteristics of allergic diseases in the study group

Note. AD, atopic dermatitis; AR, allergic diseases of the upper respiratory tract; BA, bronchial asthma; BOS, episodes of bronchial obstruction; FIC, group of frequently ill children.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:
ПРЕССА РОССИИ – 15590**

ISSN 1028-7221



9 771234 567898