

Оригинальная статья

УДК 612.017.11:616-097:355

https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-172-178

Клиническая значимость изменений экспрессии Toll-подобных рецепторов 2, 4 и 9 типа в формировании синдрома вторичной иммунной дисфункции у военнослужащих

Н. С. Зайцева, Л. П. Сизякина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Зайцева Наталья Сергеевна, n.zaitseva@list.ru

Аннотация. Цель: изучить динамические изменения содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типа у военнослужащих в условиях профессионального стресса. **Материалы и методы:** обследованы 37 военнослужащих (средний возраст — $37,3 \pm 4,8$ лет), участвовавших в спецоперациях (служба в зонах с неблагоприятной оперативной обстановкой продолжительностью 3 мес.), которые были разделены на две группы: в I группу вошли военнослужащие ($n=27$), у которых во время участия в спецоперациях и в течение 6 мес. наблюдения после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой отмечены клинические проявления инфекционного процесса любой этиологии; критерием включения во II группу наблюдения было отсутствие манифестации инфекционного процесса. Фенотипирование моноцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). **Результаты:** у всех обследуемых военнослужащих в течение 6 мес. наблюдения отмечено стойкое значительное снижение содержания моноцитов экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 4 типа и отсутствие изменения содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 9 типа. В группе с манифестацией инфекционного синдрома отмечено достоверное уменьшение числа моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 типа, максимально выраженное к 6-му месяцу наблюдения. **Выводы:** нарушение процессов антигенного распознавания на уровне структур врожденного иммунитета у военнослужащих в течение полугода после участия в спецоперациях позволяет отнести этих лиц в группу риска развития стойкой иммунной дисфункции.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, стресс, военнослужащие, иммунная дисфункция

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Клиническая значимость изменений экспрессии Toll-подобных рецепторов 2, 4 и 9 типа в формировании синдрома вторичной иммунной дисфункции у военнослужащих. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):172-178. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-172-178.

Clinical significance of changes in the expression of Toll-like receptors of type 2, 4 and 9 in the formation of secondary immune dysfunction syndrome in military personnel

N. S. Zaitseva, L. P. Sizyakina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Natalya S. Zaitseva, n.zaitseva@list.ru

Abstract. Objective: to study the dynamic changes in the content of monocytes expressing Toll-like receptors of type 2, 4 and 9 in military personnel under occupational stress. **Materials and methods:** 37 servicemen (average age 37.3 ± 4.8 years), who participated in special operations (service in areas with an unfavorable operational situation lasting 3 months) have been examined and divided into two groups: group I included military personnel ($n=27$) who had clinical manifestations of an infectious process of any etiology during participation in special operations and during 6 months of observation after returning from an area with an unfavorable operational situation; the criterion for inclusion in group II of observation was the absence of manifestation of the infectious process. Phenotyping of peripheral blood monocytes was performed by flow cytometry. Statistical data processing was carried out using the STATISTICA 12 software package (StatSoft Inc., USA). **Results:** during 6 months of follow-up, all the examined servicemen had a persistent significant decrease in the content of monocytes expressing Toll-like receptors of type 4 and no change in the content of monocytes expressing Toll-like receptors of type 9. In the group with the manifestation of the infectious syndrome, there was a significant decrease in the number of monocytes expressing Toll-like type 2 receptors, most pronounced by the 6th month of follow-up. **Conclusions:** violation of antigenic recognition processes at the level of innate immunity structures in military personnel within six months after participating in special operations, allows these individuals to be classified as at risk of developing persistent immune dysfunction.

Keywords: innate immunity, stress, military personnel, immune dysfunction

Financing: The study did not have sponsorship.

For citation: Zaitseva N. S., Sizyakina L. P. Clinical significance of changes in the expression of Toll-like receptors of type 2, 4 and 9 in the formation of secondary immune dysfunction syndrome in military personnel. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):172-178. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-172-178.

Введение

Взаимодействие между нервной, эндокринной и иммунной системами играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма, и к настоящему времени описаны клеточные и молекулярные основы таких межсистемных связей [1]. Воздействие стрессорных факторов вызывает изменение параметров функциональной активности физиологических систем организма, в том числе различные адаптивные изменения в системе иммунитета. Независимо от природы стресса реакции иммунной системы носят дозозависимый характер: острый стресс оказывает стимулирующее влияние, в то время как хронический стресс приводит к снижению иммунного реагирования и развитию клинически значимых нарушений иммунной защиты [2, 3]. Эти реакции также определяются не только характером стрессорных факторов, но и индивидуальными особенностями организма, в частности, динамической трансформацией активности иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих систему врождённого и адаптивного иммунитета [4, 5].

Изучение структурно-функционального потенциала системы Toll-подобных рецепторов в условиях различных адаптационных реакций представляет значительный интерес и имеет большое клиническое значение как потенциальная мишень для лечебного и профилактического воздействия как при иммуноопосредованной, так и при различной соматической патологии [6]. В настоящее время известно, что именно от состояния сигнальных молекул, в частности Toll-подобных рецепторов, зависит продукция основных цитокинов, регулирование иммунных клеток, выживание и пролиферация в очаге воспаления [7]. Многие экспериментальные и клинические исследования подтверждают центральную роль Toll-подобных рецепторов в развитии тяжёлых инфекционных заболеваний, а Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типов рассматривают как потенциально перспективную мишень с точки зрения терапии тяжёлых инфекционных осложнений [8-10]. Снижение экспрессии на моноцитах Toll-подобных рецепторов 2 типа отражает гипореактивность, снижение иммунного ответа на бактериальное повреждение и свидетельствует о неблагоприятном течении генерализованного воспаления, а также негативно сказывается на исходе заболевания [11]. Доказано, что изменения экспрессии Toll-подобных рецепторов 4 типа при инфекционной патологии даже в первые сутки после заражения является прогностическим маркером течения патологического процесса: мощная их активация в ранние сроки после заражения и сохраняющийся повышенный уровень в течение нескольких суток способствуют сдерживанию возбудителя во «входных воротах» инфекции и его эффективной элиминации в кратчайшие сроки [12]. В настоящее время изучена роль Toll-подобных рецепторов 9 типа не только в формировании противoinфекционного ответа на различные вирусные агенты, в частности представителей герпетической группы, но и на

эффективность проводимого терапевтического воздействия при данной патологии [13]. Формирование иммунного ответа на вирус гриппа и введение протогогриппозной вакцины идет также через участие Toll-подобных рецепторов 9 типа [14].

Однако, в настоящее время остаются не до конца изученными трансформации экспрессии Toll-подобных рецепторов при стрессовых реакциях, а имеющиеся данные противоречивы и получены в основном в экспериментах на животных [15, 16].

Цель исследования — изучить динамические изменения содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типа у военнослужащих в условиях профессионального стресса.

Материал и методы

Обследованы 37 военнослужащих (средний возраст — $37,3 \pm 4,8$ лет), участвовавших в спецоперациях (служба в зонах с неблагоприятной оперативной обстановкой продолжительностью 3 мес.). Сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, исследование параметров иммунного статуса осуществляли до участия в спецоперациях, сразу после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой, а также спустя 3 и 6 мес. наблюдения. Обследуемые были разделены на две группы: в I группу вошли военнослужащие ($n=27$), у которых во время участия в спецоперациях и в течение 6 мес. наблюдения после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой отмечены клинические проявления инфекционного процесса любой этиологии; критерием включения во II группу наблюдения было отсутствие манифестации инфекционного процесса.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Забор крови из вены выполнялся строго натощак в отсутствие обострения инфекционных и соматических заболеваний. Фенотипирование моноцитов CD14+CD282+ (TLR2), CD14+CD284+ (TLR4), CD14+CD289+ (TLR9) периферической крови, проводили методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, Beckman Coulter, США) с использованием наборов моноклональных антител с двух и трехцветной меткой производства Beckman Coulter (США). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). Количественные значения параметров представлены в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля) и обозначены как Me [LQ; UQ]. Анализ изменений медиан в группах осуществляли

с помощью теста Манна-Уитни. Средние уровни в группах сравнивались с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок. Изменения признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Динамическое наблюдение за военнослужащими, анализ жалоб, анамнеза, изучение медицинской документации выявили, что во время участия в спецоперациях и в течение 6 мес. после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой у 73% наблюдаемых диагностирована клиническая манифестация инфекционной патологии различной этиологии и степени тяжести. В течение вышеуказанного периода наблюдения у 11 военнослужащих зарегистрированы клинические проявления острых респираторных заболеваний, при этом у 1 пациента течение осложнилось развитием внегоспитальной пневмонии, что потребовало курса стационарного лечения с применением антибиотиков; 9 человек предъявляли жалобы на рецидивирующие герпетические высыпания различной локализации; у 5 диагностировано обострение очагов хронической инфекции; 2 пациента отмечали учащение стула с повышением температуры тела до субфебрильных значений, не потребовавшее назначения медикаментозной терапии. Вышеописанные изменения в состоянии здоровья военнослужащих явились критерием для выделения их в отдельную группу наблюдения (I). У 10 военнослужащих в течение 6 мес. после участия в спецоперациях отсутствовала клиническая манифестация инфекционной патологии различного генеза, что стало критерием включения их в группу сравнения (II).

Сопоставительный анализ содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2, 4 и 9 типов у военнослужащих с клинической манифестацией инфекционного синдрома, документировал статистически достоверные изменения в динамике наблюдения по сравнению с исходными данными: в течение первого месяца после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой выявлено снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов 4 типа на моноцитах (CD14+CD284+), что сохранялось в течение всего периода наблюдения (6 мес.) с наименьшей величиной показателя на третьем месяце контрольного обследования. Статистически значимые различия в значении показателей касались как относительно, так и абсолютного количества моноцитов периферического кровотока, экспрессирующих на своей поверхности Toll-подобные рецепторы 4 типа. Тенденция к снижению содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 типа на моноцитах (CD14+CD282+), отмечена в течение всего времени наблюдения у военнослужащих с клинической манифестацией инфекционного синдрома после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой. На 6-м месяце наблюдения эти различия достигли достоверных значений в сравнении с исходным уровнем для абсолютных значений параметра. Количество моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 9 типа на моноцитах (CD14+CD289+), в течение всего времени наблюдения оставалось неизменным. Результаты проведенного динамического наблюдения представлены в табл. 1.

В группе военнослужащих-участников спецопераций без манифестации инфекционного синдрома (II) в течение

Таблица / Table 1

Экспрессия Toll-подобных рецепторов на моноцитах у военнослужащих-участников спецопераций с манифестацией инфекционного синдрома
Expression of Toll-like receptors on monocytes in military personnel participating in special operations with the manifestation of infectious syndrome

Показатель / Parameter	Время относительно участия военнослужащих в спецоперациях / Time, regarding the participation of military personnel in special operations			
	До / Before	1 месяц спустя / 1 month later	3 месяца спустя / 3 months later	6 месяцев спустя / 6 months later
CD14+CD282+, % / CD14+CD282+, %	74[61,9;81,2]	69[60;82,2]	62[55;79]	61[51;72,5]
CD14+CD282+, $\times 10^9/\text{л}$ / CD14+CD282+, $\times 10^9/\text{л}$	1,58[1,1;1,8]	1,3[1,05;1,7]	1,3[0,85;1,5]	0,9[0,7;1,2]*
CD14+CD284+, % / CD14+CD284+, %	30[20;33,5]	12[8,2;21]*	7,4[6,1;13]*	13,5[6;19]*
CD14+CD284+, $\times 10^9/\text{л}$ / CD14+CD284+, $\times 10^9/\text{л}$	0,5[0,3;0,7]	0,06[0,01;0,1]*	0,1[0,08;0,2]*	0,2[0,14;0,3]*
CD14+CD289+, % / CD14+CD289+, %	7,5 [4;9,5]	8[7,5;10]	7[4,8;10]	6,6[5;10,5]
CD14+CD289+, $\times 10^9/\text{л}$ / CD14+CD289+, $\times 10^9/\text{л}$	0,14 [0,1;0,2]	0,18[0,13;0,2]	0,15[0,09;0,2]	0,13[0,1;0,19]

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между группами ($p < 0,05$) рассчитанная с учетом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note. * — the statistical significance of the differences in indicators between the groups ($p < 0.05$) calculated taking into account the Wilkinsons U-test; in the table, the average values are presented as: Median [Lower quartile; Upper quartile].

Таблица / Table 2

Экспрессия Toll-подобных рецепторов на моноцитах у военнослужащих-участников спецопераций без манифестации инфекционного синдрома
Expression of Toll-like receptors on monocytes in military personnel participating in special operations without the manifestation of infectious syndrome

Показатель / Parameter	Время относительно участия военнослужащих в спецоперациях / Time, regarding the participation of military personnel in special operations			
	До / Before	1 месяц спустя / 1 month later	3 месяца спустя / 3 months later	6 месяцев спустя / 6 months later
CD14+CD282+, % / CD14+CD282+, %	73[63;80]	62[58;76]	63[55;77]	63[52;71]
CD14+CD282+, $\times 10^9$ /л / CD14+CD282+, $\times 10^9$ /л	1,4[1,1;1,9]	1,3[1;1,7]	1,3[0,9;1,5]	1,3[0,9;1,6]
CD14+CD284+, % / CD14+CD284+, %	30[19;33]	19,2[10;28]	14[9,6;20]*	13[8;20]*
CD14+CD284+, $\times 10^9$ /л / CD14+CD284+, $\times 10^9$ /л	0,5[0,3;0,8]	0,3[0,1;0,7]	0,2[0,09;0,3]*	0,2[0,1;0,3]*
CD14+CD289+, % / CD14+CD289+, %	7 [4;10]	8[6;10]	6[4;9]	6,5[4;9,2]
CD14+CD289+, $\times 10^9$ /л / CD14+CD289+, $\times 10^9$ /л	0,14 [0,1;0,2]	0,15[0,1;0,21]	0,15[0,09;0,2]	0,13[0,1;0,19]

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между группами ($p < 0,05$) рассчитанная с учетом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note. * — the statistical significance of the differences in indicators between the groups ($p < 0.05$) calculated taking into account the Wilcoxon U-test; in the table, the average values are presented as: Median [Lower quartile; Upper quartile].

6 мес. после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой содержание моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 и 9 типа периферической крови не отличались. При этом статистически значимое снижение содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 4 типа как в абсолютных, так и в относительных значениях отмечено с 3-го месяца наблюдения ($p < 0,05$). Результаты проведенного динамического наблюдения представлены в табл. 2.

Обсуждение

Интерес к изучению системы врожденного иммунитета при различных клинических ситуациях обусловлен описанным свойством формирования памяти для этих структур, которая получила название «тренированная память врожденного иммунитета» [17]. Механизм формирования памяти, вероятно, обусловлен изменениями в эпигеноме клеток врожденного иммунитета и трансформацией их функционального потенциала [18]. Нарушение регуляции противомикробного потенциала организма проявляется в хронизации воспалительных процессов, переходе воспаления из нормергического в гипо- или гиперергическую форму и формированию стойкой иммунной дисфункции [19]. Поэтому процессы регуляции воспаления, причины, механизмы и последствия дисрегуляции продолжают быть предметом изучения.

В представленном исследовании впервые изучена экспрессия Toll-подобных рецепторов на моноцитах периферической крови у практически здоровых военнослужащих, находившихся в условиях экстремального стрессового воздействия. Известно, что центральным механизмом воспалительной реакции и реакции на стресс является деятельность

моноцитарно-макрофагального звена, причем стойкость воспалительных стимулов с течением времени представляет собой биологический фон, благоприятствующий развитию хронического воспаления, более высокой частотой возникновения инфекций и хронических заболеваний [20].

Эффективность иммунного ответа зависит от TLR-опосредованного распознавания патогена и дальнейшей TLR опосредованной активации внутриклеточных сигнальных путей. Показано, что нарушение функционирования TLRs и их сигнальных путей может повышать риск развития не только инфекционных, но и аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Также установлено, что гиперактивация TLRs при действии эндогенных лигандов может приводить к развитию чрезмерного воспалительного ответа [22].

В ходе динамического наблюдения снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов 4 типа выявлено у всех военнослужащих-участников спецопераций даже без клинической манифестации инфекционной патологии. Среди военнослужащих основной группы наблюдения, перенёсших за время наблюдения инфекционные заболевания различной этиологии, регистрировалось нарушение начальных этапов распознавания неспецифических патоген-ассоциированных молекулярных паттернов за счёт снижения экспрессии Toll-подобных рецепторов не только 4, но и 2 типа. Известно, что эти типы рецепторов распознают наибольшее количество РАРМ грам-положительных и грам-отрицательных бактерий и соответственно играют ключевую роль в системном реагировании на бактериальное повреждение [9]. Также имеются исследования, констатирующие снижение экспрессии

Toll-подобных рецепторов 4 типа на моноцитах периферического кровотока у первокурсников военных студентов-медиков при адаптации к обучению в военном учебном центре, что авторами расценено как настораживающий фактор возможного срыва адаптационных резервов системы иммунного реагирования [23]. Острые и хронические стрессы влияют на иммунную систему за счёт секреции гормонов, что в свою очередь влияет на способность формировать эффективный иммунный ответ [24]. Возможно, именно функциональное состояние системы врожденного иммунитета в условиях адаптации становится основой для инициации формирования в дальнейшем иммуноопосредованной патологии.

Заключение

Комплексное влияние факторов профессионального стресса у военнослужащих даже в отсутствие

клинической манифестации приводит к нарушению функциональной активности клеточных структур врожденного иммунитета в виде угнетения антигенного распознавания через систему Toll-подобных рецепторов. Наиболее чувствительными к стресс-индуцированным адаптационным преобразованиям оказались Toll-подобные рецепторы 4 типа, нарушение экспрессии которых на моноцитах регистрируется у всех обследуемых. Дополнительное снижение содержания моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 2 типа, возможно, значительно усугубляет нарушения иммунного надзора и приводит к развитию клинической картины различной инфекционной патологии. Вышеописанные изменения регистрируются у военнослужащих в течение полугода после участия в спецоперациях, что позволяет отнести этих лиц в группу риска развития стойкой иммунной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2020;22(3):405-418. DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974
2. Лавров О.В., Пятин В.Ф., Широлапов И.В. Стресс-индуцированные особенности иммунологических показателей у людей дифференцированных вегетативно-гормональных кластеров. *Медицинская иммунология*. 2013;15(3):283-288. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-3-283-288
3. Нагорнова А.Ю., Азарных Т.Д., Каяшева О.И., Александрова Н.В., Доница И.А. и др. *Стресс и эмоциональное выгорание: методы профилактики*. Ульяновск: издательство «Зебра», 2019. eLIBRARY ID: 41716647.
4. Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Возможности адаптивных ресурсов иммунной системы у военнослужащих, участвующих в спецоперациях. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(S1):57-59. eLIBRARY ID: 41514181.
5. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:783-812. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158.
6. Kalyuzhin O. The mechanisms of action of non-specific immunostimulants through the prism of the «trained immunity» concept. In: Sepiashvili R, eds. *Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies*. Bologna: Filodiritto Proceedings; 2016.
7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129
8. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Врожденные дисфункции паттерн-распознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(2):229-238. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
9. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(3):221-228. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228

REFERENCES

1. Korneva E.A. Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(3):405-418. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974
2. Lavrov O.V., Pyatin V.F., Shirolapov I.V. Stress-induced characteristics of immune parameters in humans differentiated for their autonomic nervous responses and hormonal clusters. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(3):283-288. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2013-3-283-288
3. Nagornova A.Yu., Azarnykh T.D., Kayasheva O.I., Aleksandrova N.V., Donina I.A. et al. *Stress i emotsional'noe vygoranie: metody profilaktiki*. Ul'yanovsk : izdatel'stvo «Zebra»; 2019. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41716647.
4. Zaitseva N.S., Siziakina L.P. Capabilities of adaptive resources of the immune system in military personnel involved in special operations. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(S1):57-59. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41514181.
5. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:783-812. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158.
6. Kalyuzhin O. The mechanisms of action of non-specific immunostimulants through the prism of the «trained immunity» concept. In: Sepiashvili R, eds. *Allergy, Asthma & Immunophysiology: Innovative Technologies*. Bologna: Filodiritto Proceedings; 2016.
7. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-129. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129
8. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V. Congenitally impaired pattern-recognition receptors in pathogenesis of pediatric invasive and recurrent pneumococcal infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):229-238. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2019-2-229-238
9. Lazanovich V.A., Markelova E.V., Smirnov G.A., Smolina T.P. Clinical significance of Toll2, Toll4, CD14, and HLA-DR expression on the monocytes in patients with sepsis. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(3):221-228. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2015-3-221-228

10. Chatzi M, Papanikolaou J, Makris D, Papathanasiou I, Tsezou A, et al. Toll-like receptor 2, 4 and 9 polymorphisms and their association with ICU-acquired infections in Central Greece. *J Crit Care*. 2018;47:1-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.05.012.
11. Zheng W, Xu Q, Zhang Y, E X, Gao W, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity against herpesviridae infection: a current perspective on viral infection signaling pathways. *Virology*. 2020;17(1):192. DOI: 10.1186/s12985-020-01463-2.
12. Буданова Е.В., Свитич О.А., Шуленкина Е.А., Зверев В.В. Ассоциация экспрессии генов врожденного иммунитета TLR2, TLR4, TLR9 с течением острой респираторной инфекции, вызванной *Klebsiella Pneumoniae* in vivo. *Медицинская иммунология*. 2018;20(3):425-430. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-425-430
13. Лядова Т.И., Огнивенко О.В., Волобуева О.В., Гололобова О.В., Маланчук С.Г. Распространенность полиморфизма гена типа TLR-9 у пациентов с хронической инфекцией вируса Эпштейна-Барра. *Вестник Харьковско-го национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина*. 2018;(35):37-45.
14. Маркушин С.Г. Особенности врожденного иммунитета при вирусных инфекциях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;62(1):72-81. eLIBRARY ID: 17333313
15. Orsatti CL, Sforzin JM. Propolis immunomodulatory activity on TLR-2 and TLR-4 expression by chronically stressed mice. *Nat Prod Res*. 2012;26(5):446-53. DOI: 10.1080/14786419.2010.482049.
16. Aguirre A, Maturana CJ, Harcha PA, Sáez JC. Possible involvement of TLRs and hemichannels in stress-induced CNS dysfunction via mastocytes, and glia activation. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:893521. DOI: 10.1155/2013/893521.
17. Netea MG, van der Meer JW. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3):297-300. DOI: 10.1016/j.chom.2017.02.003.
18. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. DOI: 10.3389/fmed.2018.00061.
19. Балабекова М. К., Тухватшин Р. Р., Нурмухамбетов А. Н., Рыспекова Н. Н., Токушева А. Н. и др. Роль врожденного иммунитета в регуляции воспаления. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017;(1):252-255. eLIBRARY ID: 35016373
20. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
21. Понасенко А.В., Кутихин А. Г., Хуторная М. В., Южалин А.Е., Рутковская Н. В. и др. Связь полиморфизмов генов системы TLR с риском развития инфекционного эндокардита. *Медицина в Кузбассе*. 2015;14(4):4-10. eLIBRARY ID: 26604588
22. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Мирошниченкова А.М., Ганковский В.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. 2012;(2):147-153. eLIBRARY ID: 18098640
23. Сизыкина Л.П., Андреева И.И., Уразмамбетов Р.Т., Чеботов С.А. Характеристика параметров врожденного и приобретенного иммунного ответа в период адаптации к обучению в медицинском вузе. *Медицинская иммунология*. 2021;23(5):1191-1196. DOI: 10.15789/1563-0625-COT-2393.
10. Chatzi M, Papanikolaou J, Makris D, Papathanasiou I, Tsezou A, et al. Toll-like receptor 2, 4 and 9 polymorphisms and their association with ICU-acquired infections in Central Greece. *J Crit Care*. 2018;47:1-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.05.012.
11. Zheng W, Xu Q, Zhang Y, E X, Gao W, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity against herpesviridae infection: a current perspective on viral infection signaling pathways. *Virology*. 2020;17(1):192. DOI: 10.1186/s12985-020-01463-2.
12. Budanova E.V., Svitich O.A., Shulenina E.A., Zverev V.V. Association of TLR2, TLR4, TLR9 gene expression related to innate immunity with in vivo acute respiratory infections caused by *Klebsiella Pneumoniae*. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(3):425-430. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-425-430
13. Lyadova T.I., Ognivenko O.V., Volobueva O.V., Gololobova O.V., Malanchuk S.G. Prevalence of polymorphism of the TLR-9 type gene in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *Vestnik KhNU im. V.N. Karazina. Seriya Meditsina*. 2018;(35):37-45. (In Russ.)
14. Markushin S.G. Features of innate immunity in virus infections. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2012;62(1):72-81. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17333313
15. Orsatti CL, Sforzin JM. Propolis immunomodulatory activity on TLR-2 and TLR-4 expression by chronically stressed mice. *Nat Prod Res*. 2012;26(5):446-53. DOI: 10.1080/14786419.2010.482049.
16. Aguirre A, Maturana CJ, Harcha PA, Sáez JC. Possible involvement of TLRs and hemichannels in stress-induced CNS dysfunction via mastocytes, and glia activation. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:893521. DOI: 10.1155/2013/893521.
17. Netea MG, van der Meer JW. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3):297-300. DOI: 10.1016/j.chom.2017.02.003.
18. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. DOI: 10.3389/fmed.2018.00061.
19. Balabekova M. K., Tukhvatshin R. R., Nurmukhambetov A. N., Ryspekova N. N., Tokusheva A. N. et al. The role of innate immunity in the regulation of inflammation. *Vestnik KazNMU*. 2017;(1):252-255. (In Russ.) eLIBRARY ID: 35016373
20. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
21. Ponasenko A.V., Kutikhin A. G., Khutoraya M. V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N. V. et al. Polymorphisms within the genes encoding toll-like receptors and risk of infective endocarditis. *Medicine in Kuzbass*. 2015;14(4):4-10. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26604588
22. Kovalchuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Miroshnichenkova A.M., Gankovskii V.A. The role of TOLL-like receptors in pathogenesis of human infection. *Kursk scientific and practical bulletin man and his health*. 2012(2):147-153. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18098640
23. Sizyakina L.P., Andreeva I.A., Urazmambetov R.T., Chebotov S.A. Characteristics of the parameters of the innate and acquired immune response during the period of adaptation to training at a Medical University. *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*. 2021;23(5):1191-1196. DOI: 10.15789/1563-0625-COT-2393.

24. Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique [Aging of the immune system: From fundamental to clinical data]. *Rev Med Interne*. 2019;40(2):105-111. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2018.07.005.
24. Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique [Aging of the immune system: From fundamental to clinical data]. *Rev Med Interne*. 2019;40(2):105-111. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2018.07.005.

Информация об авторах

Зайцева Наталия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, n.zaitseva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Вклад авторов

Н. С. Зайцева, Л. П. Сизякина — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Н. С. Зайцева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalya S. Zaitseva, PhD, assistant professor in Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, n.zaitseva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Ludmila P. Siziakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Authors contribution

N. S. Zaitseva, L. P. Siziakina — research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

N. S. Zaitseva — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 09.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 30.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.04.2022