

Оригинальная статья

УДК 612.017.11:616.1-089.168.1-06

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-125-134>

Адаптивный иммунный ответ у пациентов с атеросклерозом до и после коронарного шунтирования

И.Ф. Шлык¹, Л.П. Сизякина¹, И.В. Евсегнеева², С.В. Шлык¹, Д.Ю. Беседина¹, И.В. Макаrchук¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Шлык Ирина Федоровна, sushkinaif@mail.ru

Аннотация. Цель: оценить изменения иммунного статуса до и после проведения коронарного шунтирования. **Материалы и методы:** включены 70 пациентов мужского пола с коронарным атеросклерозом (I группа) и 30 добровольцев (II группа) без признаков ИБС, сопоставимых по возрасту с I группой. Исследование показателей иммунитета проводили до операции, через 4–5, 9–10 и 28–30 суток методом фенотипирования популяций CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD45⁺, CD3⁺CD95⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺CD154⁺, CD19⁺, CD19⁺CD40⁺. Уровни Ig A, M, G оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле. Для определения циркулирующих иммунных комплексов применяли метод преципитации сыворотки в полиэтиленгликоле. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Статистическая значимость считалась достоверной при $p < 0,05$. **Результаты:** у пациентов группы ИБС отмечено разобщение процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза, супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации. После АКШ в динамике данные процессы отражают разнонаправленность изменений. **Выводы:** у пациентов с коронарным атеросклерозом наблюдается дискоординация процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза. Супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации. В динамике после АКШ показатели иммунитета отличаются разнонаправленными характеристиками в различные сроки наблюдения и демонстрируют разную степень вовлеченности адаптивных механизмов иммунной защиты.

Ключевые слова: адаптивный иммунитет, коронарное шунтирование, коронарный атеросклероз, гранзим В, аннексин.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Евсегнеева И.В., Шлык С.В., Беседина Д.Ю., Макаrchук И.В. Адаптивный иммунный ответ у пациентов с атеросклерозом до и после коронарного шунтирования. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):125–134. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-125-134

Adaptive immune response in patients with atherosclerosis before and after coronary bypass surgery

I.F. Shlyk¹, L.P. Sizyakina¹, I.V. Evsegneeva², S.V. Shlyk¹, D.Yu. Besedina¹, I.V. Makarchuk¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Irina F. Shlyk, sushkinaif@mail.ru

Abstract. Objective: to assess changes in the immune status before and after coronary bypass surgery. **Materials and methods:** included 70 male patients with coronary atherosclerosis (group 1) and 30 volunteers (group 2) without signs of coronary artery disease comparable in age to group 1. Immunity parameters were studied before surgery, after 4–5, 9–10 and 28–30 days by the method of phenotyping of CD3⁺ populations; CD3⁺CD4⁺; CD3⁺CD8⁺; CD3⁺CD25⁺; CD3⁺CD45⁺; CD3⁺CD95⁺; CD4⁺CD25⁺; CD4⁺CD154⁺; CD19⁺, CD19⁺CD40⁺. The levels of Ig A, M, G were assessed by the method of radial immunodiffusion in the gel. Serum precipitation in polyethylene glycol was used to determine circulating immune complexes. Statistical analysis of the study results was performed using the Statistica 12.0 program (StatSoft, USA). Statistical significance was considered significant at $p < 0.05$. **Results:** in patients of the IHD group, uncoupling of the processes of T-lymphocyte activation, their maturation and apoptosis was noted; suppression of immunoregulation and activation of intercellular cooperation. After CABG, in dynamics, these processes reflect the multidirectional changes. **Conclusions:** in patients with coronary atherosclerosis, there is a discoordination of the processes of T-lymphocyte activation, their maturation and apoptosis. Suppression of immunoregulation and activation of intercellular cooperation. In the dynamics after CABG, immunity parameters differ in different directions in different periods of observation and demonstrate different degrees of involvement of adaptive mechanisms of immune defense.

Keywords: adaptive immunity, coronary artery bypass grafting, coronary atherosclerosis, granzyme B, annexin

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Shlyk I.F., Siziakina L.P., Evsegneeveva I.V., Shlyk S.V., Besedina D.Yu., Makarchuk I.V. Adaptive immune response in patients with atherosclerosis before and after coronary bypass surgery. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023; 14(1):125-134. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-125-134

Введение

Атеросклероз в настоящее время является одной из значимых проблем. Опираясь на данные Фрамингемского исследования, авторы предположили, что смертность от клинических проявлений атеросклероза к 2030 г. достигнет 22 млн в год [1]. В данном вопросе поражает то, что, несмотря на десятилетия исследований, патологические механизмы развития атеросклероза всё ещё не изучены. Мультифокальность атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов сопровождается разнообразием клинической симптоматики. При этом 60% приходится на долю коронарного атеросклероза, вследствие чего развивается ишемическая болезнь сердца [2]. Атеросклероз — это воспалительное заболевание, которое сопровождается миграцией иммунокомпетентных клеток в субэндотелиальную выстилку сосудов с формированием атеросклеротической бляшки. Как и в любом воспалительном ответе, при атеросклерозе наблюдается не только активация врожденного иммунитета (первой линии защиты), но и адаптивного с его антигенспецифическими свойствами [3].

В литературе встречается значительное количество публикаций, оценивающих вовлечённость адаптивного иммунного ответа у пациентов с атеросклерозом, однако работ, которые раскрывали бы изменения иммунного статуса после проведения аортокоронарного шунтирования, — единицы.

Цель исследования — оценить изменения иммунного статуса до и после проведения коронарного шунтирования.

Материалы и методы

Данное исследование было открытым, поперечным. Проводилось в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2017–2019 гг. В исследование были включены пациенты с коронарным атеросклерозом кардиохирургического отделения, лабораторная диагностика выполнялась в НИИ и Иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации ВМА и был одобрен локальным этическим комитетом. В исследовании приняли участие 70 пациентов с коронарным атеросклерозом (I группа), которым показано выполнение аортокоронарного шунтирования, согласно клиническим рекомендациям по ведению стабильной ишемической болезни сердца на основании данных прямой коронароангиографии. Коронарное шунтирование выполнялось на работающем сердце. С целью сравнительной оценки показателей адаптивного иммунного ответа обследованы 30 добровольцев (II группа), у которых нет клинических и инструментальных признаков ИБС. Обе группы составили пациенты мужского пола, сопоставимые по возрасту ($57,02 \pm 1,7$ и

$54,9 \pm 1,3$ соответственно, $p=0,33$). Критерием исключения для группы ИБС было наличие как активных инфекционных процессов, так и в анамнезе. Не допускались к участию в исследовании лица, имеющие сахарный диабет, ревматологические и болезни соединительной ткани, онкопатологию, пациенты, имеющие вредные привычки. Исследование показателей иммунитета проводили до операции, через 4–5, 9–10 и 28–30 суток, что составило ранний послеоперационный период. Для определения количественного состава лимфоцитов с помощью метода проточной лазерной цитофлуориметрии проводили фенотипирование следующих популяций $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD45^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD4^+CD154^+$. Для исследования Foxp3 и Гранзим В⁺ из периферической крови с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина выделяли мононуклеарные клетки, которые пермеабелизовали Intra Prep Permeabilization Reagent (Immunotech) с последующим окрашиванием моноклональными антителами к Foxp3, (eBioscience) и Гранзим В (Serotec). На проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter) выполняли анализ образцов.

Исследование В-лимфоцитов ($CD19^+$, $CD19^+CD40^+$) проводили с помощью проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, Beckman Coulter) с использованием соответствующих моноклональных антител. Количественное определение уровня Ig A, M, G проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием наборов моноспецифических антисывороток, содержащих антитела к тяжелым цепям соответствующих иммуноглобулинов (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, Россия). Результаты выражали в г/л.

Для определения циркулирующих иммунных комплексов применяли метод преципитации сыворотки в полиэтиленгликоле. Учёт результатов осуществляли на спектрофотометре при длине волны 450 нм, выражали в условных единицах. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При этом использовали модуль описательной статистики с расчётом средней величины (M) и её ошибки (m). Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна-Уитни, в динамике хирургического лечения использовали критерий Вилкоксона. Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро Уилка. Статистическая значимость считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение количественных показателей Т-лимфоцитов в группах ИБС выявило статистически значимое повышение относительного числа $CD3^+$ -лимфоцитов в группе ИБС по сравнению с группой контроля. При изучении экспрессии маркеров ранней активации ($CD3^+CD25^+$)

Таблица / Table 1

Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов у пациентов с ИБС
Quantitative and functional parameters of T-lymphocytes in patients with coronary heart disease (CHD)

Показатель Indicator	ИБС, (n=70) CHD, (n=70)	Группа контроля, (n=30) Control group, (n=30)	p
CD3 ⁺ , %	72,7±0,8	66,2±0,77	0,0002
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , 10 ⁹ /l	1,5±0,09	1,14±0,05	0,07
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,1±0,68	1,8±0,15	0,02
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /l	0,06±0,01	0,03±0,001	0,002
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,7±0,8	7,8±0,14	0,00005
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /l	0,07±0,01	0,13±0,001	0,0001
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,7±0,6	5,1±0,08	0,00005
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /l	0,03±0,01	0,07±0,001	0,02
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,3±0,4	6,1± 0,11	0,0004
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /l	0,04±0,01	0,1±0,01	0,0005
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	34,4±2,1	21,4± 0,4	0,00006
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /l	0,61±0,04	0,57±0,06	0,17
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	23,0±1,8	30,2±0,43	0,04
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /l	0,40±0,07	0,33±0,04	0,36

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. Значение p получено при сравнении между групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. The p value obtained by comparing between groups among themselves. Data are presented as $M \pm m$.

отмечено увеличение количества активированных Т-лимфоцитов в группе ИБС, с параллельным снижением экспрессии на Т-лимфоцитах HLA DR. Содержание клеток, экспрессирующих маркер регуляции апоптоза, как и клеток, содержащих аннексин, также было значительно ниже в группе ИБС. Анализ циркулирующих в кровотоке Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих CD45RO⁺, выявил значительное повышение в группе ИБС по сравнению с группой контроля. В то время как пул наивных Т-лимфоцитов (CD45RA⁺) у пациентов с ИБС был ниже (табл. 1).

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов был неоднозначным и выявил повышение относительно числа CD4⁺-лимфоцитов в группе ИБС. Не выявлено различий в содержании CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов, и закономерным является отсутствие изменения ИРИ между группами. Количество клеток с внутриклеточным содержанием Гранзима В и CD4⁺лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации (CD25⁺), в группе ИБС было достоверно выше, как и пул CD4⁺-клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD154⁺ (CD40L), необходимый для взаимодействия с В- клетками, но количество

иммунорегуляторных лимфоцитов CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ характеризовалось значительным снижением (табл. 2).

В гуморальном звене адаптивного иммунного ответа в группе ИБС отмечается увеличение пула CD19⁺ лимфоцитов и количества циркулирующих В-клеток, несущих корецептор межклеточного взаимодействия CD40, а также усиление продукции основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) (табл. 3).

Сопоставляя показатели иммунного ответа в обеих группах, мы отметили следующие различия между ними. Так, у пациентов группы ИБС наблюдается разобщение процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза, супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации.

Известно, что АКШ является «золотым стандартом» лечения ИБС, но, как и любое хирургическое вмешательство, оказывает влияние на все системы, поддерживающие гомеостаз, в том числе и иммунную. Учитывая, что иммунная система играет решающую роль на всех этапах атерогенеза, целесообразным является детальное изучение механизмов иммунного реагирования при проведении АКШ у пациентов с ИБС и сопоставление их с

Таблица / Table 2

Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов в группе ИБС
Characteristics of T-lymphocyte subpopulations in patients in the CHD group

Показатель <i>Indicator</i>	ИБС, (n=70) <i>CHD, (n=30)</i>	Группа контроля, (n=30) <i>Control group, (n=30)</i>	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,1±1,0	40,82±0,33	0,008
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD4⁺, 10⁹/l</i>	0,83±0,05	0,76±0,04	0,56
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,15±0,9	25,0±0,94	0,56
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD8⁺, 10⁹/l</i>	0,53±0,03	0,48±0,01	0,06
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	18,7±1,0	8,2±0,68	0,00002
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD8⁺Gr⁺, 10⁹/l</i>	0,33±0,03	0,08±0,02	0,00002
ИРИ (IRI)	1,87±0,1	1,69±0,07	0,88
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,5±0,1	1,83±0,1	0,02
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD4⁺CD25⁺, 10⁹/l</i>	0,04±0,007	0,025±0,001	0,04
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,85±0,3	3,11±0,4	0,008
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, 10⁹/l</i>	0,03±0,007	0,10±0,001	0,009
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,9±0,02	0,41±0,01	0,0002
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD4⁺CD154⁺, 10⁹/l</i>	0,006±0,003	0,002±0,001	0,03

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. Значение p полученное при сравнении между групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. The p value obtained by comparing between groups among themselves. Data are presented as $M \pm m$.

Таблица / Table 3

Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с ИБС
Indicators of the humoral link of adaptive immunity in patients with coronary heart disease

Показатель <i>Indicator</i>	ИБС, (n=70) <i>CHD, (n=30)</i>	Группа контроля, (n=30) <i>Control group, (n=30)</i>	p
CD19 ⁺ , %	13,15±0,4	8,35±0,47	0,002
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺, 10⁹/l</i>	0,18±0,01	0,17±0,02	0,9
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,8±0,7	6,58±0,11	0,02
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺CD40⁺, 10⁹/l</i>	0,2±0,01	0,09±0,01	0,03
IgA г/л <i>IgA g/l</i>	2,2±0,05	1,6±0,08	0,0001
IgM г/л <i>IgM g/l</i>	1,4±0,03	1,19±0,02	0,04
IgG г/л <i>IgG g/l</i>	11,75±0,12	10,72±0,26	0,0006
ЦИК, у.е. <i>CIC, c.u.</i>	70,76±2,5	59,18±2,22	0,04

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. Значение p полученное при сравнении между групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. The p value obtained by comparing between groups among themselves. Data are presented as $M \pm m$.

Таблица / Table 4

Динамика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ
Dynamics of quantitative and functional parameters of T-lymphocytes in patients after CABG

Показатель <i>Indicator</i>	До операции <i>Before surgery</i>	4–5-е сутки <i>4th–5th days</i>	9–10-е сутки <i>9th–10th days</i>	1 месяц <i>1 month</i>	p
CD3 ⁺ , %	72,7±0,8	70,7±1,2	71,5±1,6	69,7±1,5	1-0,3 2-0,8 3-0,1
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺, 10⁹/l</i>	1,5±0,09	1,2±0,1	1,7±0,1	1,3±0,1	1-0,1 2-0,3 3-0,2
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,1±0,68	5,7±1,4	3,1±0,5	5,3±1,9	1-0,3 2-0,8 3-0,4
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD25⁺, 10⁹/l</i>	0,06±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,05±0,001	1-0,3 2-0,1 3-0,5
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,7±0,8	3,6±0,8	5,2±1,5	4,9±1,2	1-0,9 2-0,4 3-0,3
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺HLA DR⁺, 10⁹/l</i>	0,07±0,01	0,06±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	1-0,2 2-0,5 3-0,1
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,7±0,6	0,4±0,05	0,2±0,01	2,5±0,09	1-0,01 2-0,01 3-0,4
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD95⁺, 10⁹/l</i>	0,03±0,01	0,003±0,001	0,001±0,0001	0,03±0,01	1-0,01 2-0,02 3-0,7
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,3±0,4	1,1±0,04	0,8± 0,1	3,6±0,2	1-0,009 2-0,01 3-0,06
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺An⁺, 10⁹/l</i>	0,04±0,01	0,04±0,01	0,01±0,001	0,05±0,01	1-0,4 2-0,2 3-0,2
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	34,4±2,1	36,2±1,5	30,8±1,2	28,5± 1,3	1-0,06 2-0,9 3-0,4
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD45RO⁺, 10⁹/l</i>	0,61±0,04	0,65±0,04	0,71±0,07	0,5±0,06	1-0,17 2-0,6 3-0,08
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	23,0±1,8	17,1±1,5	16,2±1,6	22,2±1,7	1-0,04 2-0,05 3-0,7
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺ CD45RA⁺, 10⁹/l</i>	0,40±0,07	0,23±0,07	0,18±0,04	0,33±0,04	1-0,03 2-0,02 3-0,2

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. 1 — сравнение между показателями до операции и 4–5-ми сутками; 2 — сравнение между показателями до операции и 10–12-ми сутками; 3 — сравнение между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. 1 — comparison between indicators before surgery and 4–5 days; 2 — comparison between between preoperative and 10–12 days; 3 — comparison between values before surgery and 1 month after surgery. Data are presented as $M \pm m$.

группами в зависимости от наличия неблагоприятных повторных событий.

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

Анализ параметров Т-лимфоцитов пациентов в течение месяца после АКШ выявил незначительное колебание в содержании CD3⁺-лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих маркер ранней (CD3⁺CD25⁺) и поздней (CD3⁺HLA DR⁺) активации. Однако эти колебания статистически не значимы. Интересной представляется характеристика лимфоцитов, экспрессирующих регуляторный маркер апоптоза CD95: относительное количество CD3⁺CD95⁺-клеток, а также абсолютные значения достоверно снижались к 4–5-м суткам и через 12 дней после операции, с возвратом к исходным значениям через месяц после вмешательства. Аналогичным образом изменялось количество клеток, окрашиваемых аннексином. Не отмечено значимой динамики, в содержании Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RO⁺, в то время как количество CD45RA⁺ наивных Т-лимфоцитов статистически значимо уменьшалось в аналогичный период и через 12 суток после операции с восстановлением до исходных значений через месяц (табл. 4).

Изучение динамики субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов в течение месяца после АКШ не выявило значимого изменения CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов. При этом содержание CD3⁺CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов статистически достоверно было снижено к 4–5-м суткам и через 10–12 суток после операции. Указанные изменения привели к значимому увеличению ИРИ, соответственно, к 4–5-м и 12-м суткам после вмешательства. Функциональная активность CD8⁺-лимфоцитов, выраженная в содержании Гранзима В (CD8⁺Gr⁺), имела лишь тенденцию к снижению на 4–5-е сутки и 12-е сутки после операции. В содержании пула CD3⁺CD4⁺-клеток, имеющих маркер ранней активации (CD25⁺), в количестве CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ лимфоцитов, клеток экспрессирующих CD154⁺ (CD 40L), в течение месяца наблюдения, изменений не отмечено (табл. 5).

В гуморальном звене адаптивного иммунного ответа наблюдалось повышение содержания В-клеток, начиная с 12-х суток и через месяц после вмешательства. Отмечалось увеличение пула В-лимфоцитов, несущих ко-рецептор межклеточного взаимодействия CD40, начиная с 4–5-х суток и сохранялось значимо повышенным через 1 месяц наблюдения. Следует отметить, что функциональная активность В-клеток в виде продукции иммуноглобулинов классов А, М и G не претерпела значимых изменений в течение месяца наблюдения. Существенная динамика отмечена лишь в содержании ЦИК увеличением их уровня на 4–5-е сутки после операции с постепенным снижением к концу месяца наблюдения (табл. 6).

Таким образом, результаты иммунологического мониторинга в динамике после АКШ отличаются разнонаправленными характеристиками в различные сроки наблюдения и демонстрируют различную степень вовлеченности адаптивных механизмов иммунной защиты.

Обсуждение

Отличительной особенностью пациентов с ИБС в нашем исследовании является снижение в периферическом

кровотоке пула наивных Т-лимфоцитов, которые при взаимодействии с АПК дифференцируются в Т-хелперные субпопуляции различного порядка. Следует подчеркнуть, что у больных ИБС в нашей работе, наряду со снижением количества циркулирующих наивных Т-клеток, отмечено повышение по сравнению с данными контрольной группы доли субпопуляции CD4⁺CD45RO⁺ Т-лимфоцитов памяти. Полученные результаты согласуются с мнением авторов, показавших взаимосвязь уровня Т-лимфоцитов памяти и тяжестью коронарного атеросклероза, продемонстрировавшие наибольшее содержание CD4⁺CD45RO⁺ у пациентов с острыми формами ИБС [4,5].

Неоднозначные результаты, отражающие дисрегуляторные процессы иммуногенеза, получены при характеристике активационных ресурсов Т-лимфоцитов. Так, отмечается повышение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер CD25⁺, и снижение Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний активационный маркер HLA DR⁺. Результаты, полученные в нашей работе, согласуются с выводами Гольдериной А.С. и соавт. (2011), отметившими повышение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, у пациентов с мультифокальным коронарным атеросклерозом и отсутствие изменений в группе с однососудистым поражением коронарного русла [6].

Повышение экспрессии данного маркера свидетельствует о возможности активной реализации эффекторных механизмов клеточными субпопуляциями Тхелперов, что подтверждается в наших результатах повышением экспрессии рецептора к ИЛ-2 (CD25) на CD4⁺ Т-клетках. Наши данные не противоречат результатам других авторов, показавших повышение экспрессии данного маркера у пациентов с более тяжёлыми формами ИБС (острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия) и ассоциацию с повышением в сыворотке крови ИЛ-6 и ИФН-γ [7,8]. Снижение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний активационный маркер HLA DR, возможно, объясняется тем, что на разных стадиях атеросклероза CD3⁺HLADR⁺лимфоциты обнаруживаются при морфологических исследованиях в атероме, но не в периферическом кровотоке [9]. В литературе встречаются работы, показавшие снижение экспрессии HLA DR на лимфоцитах в периферическом кровотоке у пациентов со стабильными формами ИБС и повышение её при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии [8,10].

В полученных нами результатах, несмотря на повышение количества CD4⁺ Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер CD 25⁺, отмечено снижение клеток фенотипа CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, выполняющих иммунорегуляторную роль. Снижение периферического пула данных лимфоцитов является одним из факторов, обеспечивающих развитие аутоиммунной агрессии [11]. Оно ассоциировано с более выраженным коронарным атеросклерозом [12]. Свой супрессорный потенциал Трег клетки осуществляют путем синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-35 и ТФР-1β [5]. Более того, выявлено, что окисленные ЛПНП ингибируют экспрессию регуляторной субъединицы Foxp3 в CD4⁺CD25⁺-лимфоцитах, что приводит

Таблица / Table 5

Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ
Characterization of T-lymphocyte subpopulations in patients after CABG

Показатель <i>Indicator</i>	До операции <i>Before surgery</i>	4–5-е сутки <i>4th-5th days</i>	9–10-е сутки <i>9th-10th days</i>	1 месяц <i>1 month</i>	Р
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,1±1,0	48,7±1,58	52,0±1,92	46,3±1,67	1-0,4 2-0,06 3-0,7
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,83±0,05	0,83±0,07	1,21±0,14	0,84±0,08	1-0,1 2-0,08 3-0,2
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,15±0,9	21,7±1,18	19,4±1,15	23,6±1,34	1-0,04 2-0,001 3-0,3
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,53±0,03	0,38±0,04	0,40±0,04	0,40±0,03	1-0,05 2-0,1 3-0,1
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	18,7±1,0	15,3±1,43	15,9±1,05	16,9±1,4	1-0,3 2-0,4 3-0,8
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33±0,03	0,24±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	1-0,2 2-0,8 3-0,9
ИРИ <i>IRI</i>	1,87±0,1	2,44±0,1	2,91±0,26	2,03±0,15	1-0,05 2-0,001 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,5±0,1	3,9±0,1	2,3±0,6	3,84±0,1	1-0,4 2-0,6 3-0,5
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,007	0,06±0,003	0,04±0,006	0,06±0,001	1-0,2 2-0,7 3-0,2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,85±0,3	2,9±0,7	2,0±0,5	2,6±0,8	1-0,5 2-0,6 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,007	0,04±0,005	0,03±0,005	0,05±0,001	1-0,5 2-0,6 3-0,8
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,9±0,02	0,8±0,04	0,7±0,06	0,8±0,02	1-0,06 2-0,1 3-0,9
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,006±0,003	0,01±0,001	0,009±0,001	0,008±0,001	1-0,06 2-0,2 3-0,3

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. 1 — сравнение между показателями до операции и 4–5-ми сутками; 2 — сравнение между показателями до операции и 10–12-ми сутками; 3 — сравнение между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. 1 — comparison between indicators before surgery and 4–5 days; 2 — comparison between between preoperative and 10–12 days; 3 — comparison between values before surgery and 1 month after surgery. Data are presented as $M \pm m$.

Таблица / Table 6

Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов после АКШ
Dynamics of indicators of the humoral link of adaptive immunity in patients after CABG

Показатель <i>Indicator</i>	До операции <i>Before surgery</i>	4–5-е сутки <i>4th–5th days</i>	9–10-е сутки <i>9th–10th days</i>	1 месяц <i>1 month</i>	p
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺, 10⁹/l</i>	0,18±0,01	0,22±0,02	0,31±0,04	0,34±0,03	1-0,9 2-0,07 3-0,06
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,8±0,7	13,4±0,4	12,8±0,7	11,7±0,1	1-0,01 2-0,02 3-0,01
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺CD40⁺, 10⁹/l</i>	0,2±0,01	0,18±0,01	0,17±0,02	0,16±0,01	1-0,03 2-0,02 3-0,79
IgA г/л <i>IgA g/l</i>	2,2±0,05	2,17±0,08	2,29±0,09	2,36±0,10	1-0,5 2-0,6 3-0,3
IgM г/л <i>IgM g/l</i>	1,4±0,03	1,35±0,08	1,30±0,06	1,33±0,07	1-0,4 2-0,7 3-0,5
IgG г/л <i>IgG g/l</i>	11,75±0,12	11,8±0,2	11,7±0,20	11,4±0,26	1-0,4 2-0,7 3-0,5
ЦИК, у.е. <i>CIC, c.u.</i>	70,76±2,5	107,0±10,8	91,2±8,2	79,9±7,41	1-0,01 2-0,1 3-0,06

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. 1 — сравнение между показателями до операции и 4–5 сутками; 2 — сравнение между показателями до операции и 10–12 сутками; 3 — сравнение между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. 1 — comparison between indicators before surgery and 4–5 days; 2 — comparison between between preoperative and 10–12 days; 3 — comparison between values before surgery and 1 month after surgery. Data are presented as $M \pm m$.

к утрате их иммунорегуляторной функции [13]. Отмечается также снижение иммуносупрессивной активности CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ на фоне повышения концентрации ФНО-α в сыворотке крови у пациентов с атеросклерозом [14]. Следует подчеркнуть, что аналогичная закономерность нашла отражение в нашей работе и согласуется с данными авторов, которые отметили снижение CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ клеток у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST [15] и стенокардией напряжения [16]. Восприятие активационных стимулов Т-лимфоцитами обеспечивает дальнейшие пути иммунопатогенеза ИБС с реализацией их в пролиферацию либо апоптоз. У пациентов с ИБС, обусловленной атеросклерозом, нами выявлена дискоординация этих процессов в сопоставлении с данными контрольной группы. Так, отмечено существенное снижение популяции CD3⁺ -лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу (CD95⁺) и CD3⁺клеток, содержащих аннексин, то есть вступивших в процесс программированной гибели [6]. Данное предположение отражено в работе Pasqui A.L. и соавт. (2003), которые показали эту взаимосвязь у пациентов с инфарктом миокарда и отсутствие её у пациентов со

стабильной стенокардией [8]. Наличие дисбаланса в процессах апоптоза/пролиферации в сторону угнетения апоптоза, соответственно, усиления пролиферативной активности Т-лимфоцитов, поддерживает прогрессирующее воспаление у пациентов с атеросклерозом и может быть проявлением аутоиммунного ответа, в том числе на эндогенные антигены [17,18].

Повышение экспрессии CD154 на CD4⁺ лимфоцитах, а также CD40 на В-лимфоцитах, отмеченные в нашем исследовании, указывают на усиление процессов Т-В взаимодействия, приводящее к активации последних. Присутствие корецепторной молекулы на Т-лимфоцитах и рецептора на В-лимфоцитах превращает популяцию В-клеток в плазматические, активно синтезирующие иммуноглобулины различных классов, но в большей мере Ig G, в то время как при отсутствии такого взаимодействия продуцируются в основном Ig класса М. Кроме того, данное корецепторное взаимодействие способствует активации и цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливая их эффекторный потенциал [19]. Представленное утверждение согласуется с результатами нашего исследования, которое демонстрирует повышение не только абсолютного числа CD8⁺-лимфоцитов, но и их цитолитической

активности, опосредованной содержанием внутриклеточного Гранзима В [20].

Анализ свойств CD3⁺-лимфоцитов показал, что в группе ИБС после проведения АКШ регистрируется ещё большее угнетение процессов апоптоза и снижение количества клеток с внутриклеточным содержанием аннексина и наивных Т-лимфоцитов, которые возможно связаны с применением глюкокортикостероидов в раннем послеоперационном периоде и хирургическим стрессом. Количество Трег. лимфоцитов, волнообразно, незначимо меняясь в течение раннего послеоперационного периода, возможно, служит отражением снижения провоспалительной направленности иммунного ответа, о чём свидетельствуют и снижение пула цитотоксических Т-лимфоцитов, и повышение ИРИ. Известно, что CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоциты контролируют процессы пролиферации/апоптоза, а снижение количества Трег. сопряжено с дисрегуляцией данного соотношения [11]. Подобное утверждение демонстрируется снижением относительно контрольных значений как числа

CD3⁺CD95⁺-клеток, так и Т-лимфоцитов, вошедших в процесс программированной гибели.

Т-лимфоциты, экспрессирующие CD154 в течение раннего послеоперационного периода, значимо не меняются, сохраняясь на исходно повышенном уровне и наряду с увеличением содержания В-лимфоцитов и количества В-клеток, экспрессирующих CD40. Эти изменения, возможно, обусловлены сохраняющимся повышенным аутоиммунным ответом на окисленные ЛПНП.

Заключение

Таким образом, у пациентов с коронарным атеросклерозом наблюдается дискоординация процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза, супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации. В динамике после АКШ показатели иммунитета отличаются разнонаправленными характеристиками в различные сроки наблюдения и демонстрируют разную степень вовлечённости адаптивных механизмов иммунной защиты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(13):794. PMID: 25139896. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu299>
3. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2010;134(1):33-46. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.002>
4. Ammirati E, Cianflone D, Vecchio V, Banfi M, Vermi AC, et al. Effector Memory T cells Are Associated With Atherosclerosis in Humans and Animal Models. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(1):27-41. <https://doi.org/10.1161/JAHA.111.000125>
5. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(6):348-58. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.62>
6. Гольдерова, А.С., Николаева И.Н., Романова А.Н., Козлов В.А. Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови при коронарном и мультифокальном атеросклерозе. *Бюллетень СО РАМН*. 2011;31(3):27-32. Golderova A.S., Nikolaeva I.N., Romanova A.N., Kozlov V.A. The phenotypic characteristic of peripheral blood lymphocytes at the coronary and multifocal atherosclerosis. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(3):27-31. (In Russ.). eLibrary ID:17752578
7. Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г., Гажа А.К., Смолина Т.П., Звягинцева Т.Н. Роль Т-клеточной дисфункции в развитии атеросклероза сосудов нижних конечностей и возможности ее коррекции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009;(3):110-115. Zaporozhets T.S., Maistrovskiy K.V., Rapovka V.G., Gazha A.K., Smolina T.P., Zvyagintseva T.N. Role of T-cell dysfunction in the development of lower limb atherosclerosis and treatment opportunities. *Pacific medical journal*. 2009;(3):110-115. (In Russ.)
8. Pasqui AL, Di Renzo M, Bova G, Bruni F, Puccetti L, Pompella G, Auteri A. T cell activation and enhanced apoptosis in non-ST elevation myocardial infarction. *Clin Exp Med*. 2003;3(1):37-44. <https://doi.org/10.1007/s102380300014>
9. Пигаревский П.В. Морфометрическое исследование клеток иммунорегуляторного и эффекторного звеньев иммунитета в аорте и парааортальных лимфатических узлах при атерогенезе у человека. Цитокины и воспаление. 2002;1(4):21-26. Pigarevsky P.V. Morphometric investigation of immunoregulatory and effector cells in aorta and paraaortic lymph nodes in human atherogenesis. *Cytokines and inflammation*. 2002;1(4):21-26. (In Russ.). eLibrary ID:9124341
10. Czyz A, Kołacz E, Angerer D, Zawilska K. Expression of activation antigens on lymphocyte surface and circulating platelet-leukocyte aggregates in ischaemic heart disease. *Kardiol Pol*. 2005;62(3):189-200; discussion 201. PMID: 15830013.
11. Козлов В.А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):7-17. Kozlov V.A. Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of the modern man. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):7-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>
12. Maganto-García E, Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, Lichtman AH. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*. 2011;124(2):185-95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006411>
13. Mor A, Philips MR, Pillinger MH. The role of Ras signaling in lupus T lymphocytes: biology and pathogenesis. *Clin Immunol*. 2007;125(3):215-23. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.08.008>
14. Wang J, van Dongen H, Scherer HU, Huizinga TW, Toes RE. Suppressor activity among CD4⁺, CD25⁺⁺ T cells is

- discriminated by membrane-bound tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1609-18.
<https://doi.org/10.1002/art.23460>
15. Ammirati E, Cianflone D, Banfi M, Vecchio V, Palini A, et al. Circulating CD4+CD25hiCD127lo regulatory T-Cell levels do not reflect the extent or severity of carotid and coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1832-41.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.206813>
16. Ji QW, Guo M, Zheng JS, Mao XB, Peng YD, et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res.* 2009;40(4):285-93.
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.04.002>
17. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А., Ломтатидзе Л.В. Апоптоз в иммунологических процессах. *Аллергология и иммунология.* 2015;16(1):101-107.
Sepiashvili R.I., Shubich M.G., Kolesnikova N.V., Slavjanskaja T.A., Lomtadze L.V. Apoptosis in immunological processes. *Allergologija i imunologija.* 2015;16(1):101-107. (In Russ.).
eLibrary ID:23561301
18. Virtue A, Mai J, Wang H, Yang X. Lymphocytes and Atherosclerosis. *Atherosclerosis: Cellular, Molecular & Biochemical Mechanism and Novel Therapy.* John Wiley & Sons, Inc.; 2015.
19. Rouwet E, Lutgens E. 2016 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1678-1688.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.307742>
20. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(7):101-111.
Shevchenko O.P., Prirodova O.F., Shevchenko A.O. Clinical significance of soluble CD40 ligand in patients with ischemic heart disease. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2006;5(7):101-111. (In Russ.).
eLibrary ID:9954744

Информация об авторах

Ирина Федоровна Шлык, д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; sushkinaif@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>

Людмила Петровна Сизякина, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Ирина Валентиновна Евсегнеева, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия; ivevsegneevea@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6624-1363>

Сергей Владимирович Шлык, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Беседина Дарья Юрьевна, ординатор кафедры терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Макаrchук Ирина Валерьевна, студентка 6 курса, лечебно-профилактического факультета Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Irina F. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; sushkinaif@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; sushkinaif@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina V. Evsegneevea, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, ivevsegneevea@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6624-1363>

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Daria Yu. Besedina, Resident of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Irina V. Makarchuk, 6th year student, Faculty of Preventive Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 03.01.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 21.02.2023