

Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева, М.Ю. Стрекаловская

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.16

УДК [612.017.1:616-006](045)

Проведено обследование лиц с онкологическими заболеваниями различной локализации. Установлено, что иммунные реакции при злокачественных новообразованиях различаются в зависимости от стадии болезни. При начальных стадиях (I-II) развивается цитокиновая реакция, антителообразование с участием IgE на фоне ингибции фагоцитарной активности, которая связана с переориентацией фагоцита на экзоцитоз. При III-IV стадиях рака активность цитокиновой и реагиновой реакций нарастает параллельно аутоенсибилизации. Для этого периода болезни характерно возрастание фагоцитарной активности нейтрофилов.

Ключевые слова: иммунитет, онкология, цитокины, дефицит, натуральные киллеры, фагоцитоз, аутоантитела, IgE.

Patients with oncological diseases of various localization were examined. It has been established that immune responses in malignant neoplasms differ depending on the stage of the disease. At the initial stages (I-II), a cytokine reaction is noted, the antibody formation with IgE against the background of inhibition of phagocytic activity, which is associated with the reorientation of the phagocyte to exocytosis. At III-IV stages of cancer, the activity of cytokine and reagin reactions increases in parallel with auto-sensitization. This period of the disease is characterized by an increase in the phagocytic activity of neutrophils.

Keywords: immunity, oncology, cytokines, deficiency, natural killers, phagocytosis, autoantibodies, IgE.

Введение. Основная защитная роль в организме в борьбе с опухолью принадлежит иммунной системе, нарушение ее функционирования приводит к несостоятельности противоопухолевой защиты. Поэтому понимание особенностей иммунного реагирования при опухолевом процессе лежит в основе разработки эффективной иммунотерапии. Сложность состоит в том, что механизмы, обеспечивающие противоопухолевый иммунитет, ничем не отличаются от таковых при противомикробном иммунитете, аллергии и аутоенсибилизации. Создается впечатление, что именно смещение, формирование в процессе иммунного ответа на опухоль антигенного стресса, наличие большого количества качественно разных аутоантигенов, присоединение реагинового механизма защиты и аутоиммунного повреждения обуславливают неэффективность иммунных реакций при злокачественных новообразованиях [33]. Известно, что на опухолевые клетки формируется иммунный ответ как по клеточному, так и по гуморальному пути, что подтверждается инфильтрацией их лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками и т.д. [34]. В то же время

формирование специфической толерантности иммунной системы к опухоли у многих не вызывает сомнений [19, 30]. Специфичность толерантности к опухоли доказывается еще и тем, что у онкологических пациентов обнаруживают нормальный иммунный ответ на любые другие чужеродные антигены, инфекцию или трансплантат [7, 11, 25]. Однако положительный эффект регрессии опухоли при вакцинации различными специфическими к опухоли вакцинами ничтожно мал и не превышает 2,5% [27].

Цель – изучить особенности иммунных реакций в зависимости от стадии онкологического заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 612 чел. с раком различной локализации, обратившихся в медицинскую компанию «Биокор» (г. Архангельск), из них 103 чел. с раком желудка, 105 с раком толстого кишечника, 112 с раком прямой кишки, 163 с раком молочной железы, 129 с раком матки. В мазках периферической венозной крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, изучены цитогамма и фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов. На лимфоцитах методом непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии («Epics XL», США) определяли экспрессию маркеров Т-хелперных клеток и натуральных киллеров. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание цитокинов IL-6, TNF α (Bender MedSystems, Австрия), анти-dsDNA, анти-RNP, IgE на анализаторах «Multiscan MC» (Финляндия) и «Evolis» (США). Результаты исследова-

ния обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США). Для проверки статистической гипотезы разности значений использовали критерий Шапиро-Уилка. Статистическая значимость различий $p < 0,017$. Корреляционный анализ параметров проводили с учетом ранговой корреляции по Спирмену. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Злокачественные новообразования могут формировать системные иммунные реакции; во всех случаях случайного выявления ещё не леченных опухолей вне зависимости от локализации и типа у больных довольно часто регистрируется повышение концентрации TNF α и IL-6, а также аутоантител к dsDNA и IgE (табл. 1).

Обращает на себя внимание факт наиболее частого повышения в крови интерлейкинов и аутоантител к двухцепочечной ДНК при новообразованиях толстого кишечника и прямой кишки. Что это означает, трудно сейчас сказать, но, возможно, это и есть отражение особенностей или преимуществ иммунокомпетентной ткани кишечника. Известно, что ассоциированная лимфоидная ткань кишечника (gut associated lymphoid tissue – GALT) является одним из крупнейших органов в иммунной системе, содержит более 10^{12} клеток и продуцирует наибольшее количество цитокинов и секреторных IgA и IgE. Кроме диффузно расположенных иммунокомпетентных клеток, фагоци-

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН им. акад. Н.П. Лавёрова РАН, г. Архангельск: **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., директор, гл.н.с., dobrodeevalk@mail.ru, **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., patrakeewa.veronika@yandex.ru, **СТРЕКАЛОВСКАЯ Марина Юрьевна** – аспирант, mary.nesterowa2010@yandex.ru.

Таблица 1

Частота регистрации признаков системной иммунной реакции у больных

Диагноз	Повышено содержание в крови, %			
	TNF α > 20 пг/мл	IL-6> 20пг/мл	анти-dsDNA> 50МЕ/мл	IgE> 100 МЕ/мл
Рак желудка	31,57	26,32	55,26	44,74
Рак толстого кишечника	47,37	57,89	73,68	63,16
Рак прямой кишки	81,82	68,18	77,27	59,09
Рак молочной железы	31,43	22,86	37,14	25,71
Рак матки	36,36	27,27	45,45	54,55

тов, Т- и В- лимфоцитов, плазматических клеток, иммунная ткань кишечника представлена организованными лимфоидными структурами в виде аппендикса, брыжеечных лимфатических узлов и пейеровых бляшек. Пейеровые бляшки представляют собой лимфоидные фолликулы, эпителий которых представлен в основном М-клетками, образующими полость, называемую пакетом, контактирующую с лимфоидной тканью. В пакетах находятся полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки. Особенно богата иммунокомпетентными клетками собственная пластинка слизистой lamina propria, которая состоит из соединительной ткани, расположенной между мышечным слоем слизистой и эпителием. В lamina propria находятся макрофаги, тучные клетки, лимфоциты и плазматические клетки, а также гранулоциты, в том числе эозинофилы. Среди эпителия lamina propria располагаются интраэпителиальные лимфоциты. Установлены статистически значимые положительные связи между концентрациями цитокинов, аутоантител и реагинов ($r = 0,75$, $p < 0,001$), из чего следует только то, что

трансформация и повреждение клетки обуславливает появление аутоантител, что требует усиления иммунной реакции со стороны эозинофилов и тучных клеток.

Неэффективность механизмов противоопухолевой защиты врожденного иммунитета может быть обусловлена несколькими причинами. Опухоль до распада фактически не содержит ничего чужого, не замечается натуральными киллерами и фагоцитами [13, 14, 24]. Во всяком случае при злокачественных новообразованиях дефицит фагоцитарной защиты (<50% активных) со стороны нейтрофильных гранулоцитов регистрировали фактически всегда (93,95 %) за исключением нескольких случаев (табл. 2). Создается впечатление, что с дефицита фагоцитоза все и начинается. Но дефицит фагоцитарной защиты не может быть использован в качестве критерия риска из-за широкого распространения (до 33 %) этого дефекта среди практически здоровых на момент обследования людей [1, 2]. Более чем в половине случаев регистрировали низкие уровни содержания в периферической крови натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+; NK) и Т-хелперов (табл. 2).

Таблица 2

Частота регистрации дефектов иммунной защиты у больных, %

Диагноз	Активных фагоцитов < 50 %	Содержание в крови NK < $0,25 \times 10^9$ кл /л	Содержание в крови CD3+CD4+ < $0,40 \times 10^9$ кл/л
Рак желудка	59,22	56,31	65,52
Рак толстого кишечника	51,43	55,34	61,05
Рак прямой кишки	61,61	60,71	74,29
Рак молочной железы	57,03	52,15	51,53
Рак матки	54,21	61,24	55,81

Таким образом, при злокачественных новообразованиях регистрируется высокая частота дефицита активности фагоцитов, содержания в крови натуральных киллеров и Т-хелперов, а также повышенные уровни содержания IL-6, TNF α , с активизацией реагинового механизма защиты и повышением концентрации аутоантител. Фагоциты, особенно макрофаги, повреждают опухолевую клетку путем антителозависимого цитолиза и последующей утилизации клеточного детрита. Снижение значимости фагоцитарной защиты при опухолевой трансформации может быть за счет дефицита фагоцитарной активности, ингибиции факторов хемотаксиса или продуктов секреции фагоцитов. Натуральные киллеры обеспечивают естественную резистентность организма к опухоли, защищают от метастазирования, участвуют в формировании адаптивного уровня содержания IFN γ . IL-6, как известно, является наиболее чувствительным маркером тканевого повреждения. Лихорадка, лейкоцитоз, содержание острофазовых белков, повышенная сосудистая проницаемость сопоставимы с высвобождением IL-6 [26, 29]. Повышение экспрессии гена IL-6 клетками происходит под влиянием IL-1 β , триптазы, гистамина либо при прямой стимуляции тучными клетками [8]. IL-6 индуцирует транскрипцию генов белков острой фазы и усиливает продукцию кортизола, ингибирующе действующего на экспрессию генов провоспалительных цитокинов [18, 21]. Увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов путем повышения энергетического ресурса клетки на фоне повышенных концентраций IL-6 объясняется его стимулирующим влиянием на продукцию гликогена, на липолиз и окисление жиров и синтез АТФ. По нашим исследованиям, повышение содержания в крови IL-6 ассоциировано с активизацией рециркуляции лимфоцитов и повышением концентрации Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину [3]; это понятно, ибо IL-6 является главным индуктором ключевого регулятора уровня железа - гепцидина.

Не исследован вопрос о возможной роли протективного действия реагинов. Реагиновая реакция является наиболее быстрой и проявляется почти мгновенно. Благодаря высвобождению большого количества хемоаттрактантов происходит привлечение эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, что обеспечивает пролонгирование реакции антителозависимой цитотоксичности. IgE участвуют

в презентации антигена, кроме того, могут непосредственно участвовать в созревании дендритных клеток, активизируют специфическую пролиферацию Т-лимфоцитов [4]. Связывание реагинов с рецепторами на базофилах и эозинофилах способствует выбросу большого количества гистамина и IL-4, IL-5, IL-13 [22]. Создается впечатление, что повышение активности антителозависимых реакций является информативным критерием пролонгирования течения практически любого патологического процесса и имеет прогностическое значение. Можно считать, что увеличение содержания IgE в крови больных со злокачественными новообразованиями усиливает защитные реакции разного плана, в том числе реакции гемодинамики, и может быть использовано в комплексе диагностических признаков.

Неблагоприятный прогноз течения заболевания связан с метастазированием опухоли. Имеются сведения, что неблагоприятное течение ассоциировано с увеличением в периферической крови содержания активированных Т-клеток CD3+CD4+CD25+, CD3-CD4+CD25+ и CD4+CD25+Foxp3+ [10, 12, 28, 31]. Возможно, эти ассоциации возникают, но отражают ли они дальнейшее развитие иммунной реакции на опухоль? Мнение о том, что при иммунной реакции на опухоль активированные клетки не имеют никакого отношения к реакциям цитотоксичности опухоли, довольно сомнительно. Напротив, активированные клетки способны блокировать цитотоксические Т-клетки [23, 26]. Ведь иммунная реакция, сопровождающаяся лимфо-пролиферацией, значительно превосходит тот уровень, который необходим для адекватного иммунного ответа. И далеко не все активированные лимфоциты войдут в число клеток для последующей дифференцировки; более значительная часть их подвергается апоптозу. Но основным вопросом в данной ситуации является вопрос об удельном весе супрессоров в составе дифференцированных Т-клеток. Сохраняется ли и в этом случае пропорциональность степеней активирующей и супрессорной активности? Если эта пропорциональность сохраняется, как в адекватном иммунном ответе, соответственно индукторные клетки, отвечающие за активацию дифференцировки, сами становятся мишенью действия супрессоров. При этом степень супрессорной активности увеличивается пропорционально числу активированных клеток. Цитотоксические

Т-лимфоциты (CD3+CD8+) иммунных доноров в условиях *in vitro* вызывают лизис опухолевых клеток, а в условиях *in vivo* в эксперименте - спонтанный распад опухоли. При этом CD3+CD8+ сохраняют свою специфическую активность в культуре клеток до 6-12 месяцев. Тем не менее, интересным

дованных со злокачественными новообразованиями выявляется в среднем в $49,48 \pm 1,62$ %. При III и IV стадиях болезни концентрации цитотоксических лимфоцитов, % активных фагоцитов и концентрации аутоантител значительно выше, чем при начальных стадиях болезни (табл. 3).

Таблица 3

Частота регистрации повышенных концентраций в крови CD8+, активных фагоцитов и аутоантител у больных, %

Рак, локализация, стадия	CD8+>0,4 ×10 ⁹ кл/л	Активных фагоцитов > 65 %	Анти dsDNA> 50 МЕ/мл	Анти RNP >1,0 МЕ/мл
желудка I-II ст. (n=41)	43,90	31,71	29,26	36,58
желудка III-IV ст.(n=62)	90,32	88,71	90,32	93,55
толстого кишечника I-II ст. (n=48)	47,92	43,75	39,58	35,42
толстого кишечника III-IV ст. (n=57)	89,47	85,96	82,46	71,93

является тот факт, что даже при самом неблагоприятном исходе содержание CD3+CD8+ всегда остается очень высоким, часто значительно превышая концентрации CD3+CD4+ [5, 6, 32].

Нами установлено, что вне зависимости от локализации при III-IV стадиях рака ниже частота регистрации дефицита активно фагоцитирующих нейтрофилов (в среднем $38,54 \pm 0,43$ %) по сравнению с I-II стадиями – $59,68 \pm 0,56$ % ($p < 0,001$) и выше частота выявления повышенных концентраций IgE (соответственно $79,33 \pm 1,29$ % при III-IV стадиях и $65,38 \pm 0,92$ % при I-II стадиях, $p < 0,01$). Оценка значимости этой реакции, вероятно, неоднозначна; может, это сигнал использования альтернативного рискованного механизма защиты, а может быть, это признак использования последнего резерва для борьбы с опухолью. Но, по крайней мере, есть все основания считать, что такая реакция необходима и полезна для усиленного клиренса из организма продуктов распада опухоли. Взаимосвязь содержания сывороточных IgE и провоспалительных цитокинов в крови проявляется довольно постоянно у взрослых людей. Она, как правило, положительная и более сильная при различных патологических процессах, связанных с воспалением и деструкцией. В значительной степени устойчивы и сильны взаимосвязи содержания провоспалительных цитокинов и аутоантител.

Дефицит фагоцитарной защиты при уровне активных в фагоцитозе нейтрофилов крови < 50 % среди всех обследованных со злокачественными новообразованиями выявляется в среднем в $49,48 \pm 1,62$ %.

При воспалительных процессах факты увеличения содержания аутоантител к широкому кругу цитокинов и ядерных протеинов известны [9, 20, 35]. Как видно из представленных данных, частота регистрации повышенных концентраций аутоантител к двуцепочечной ДНК и рибонуклеотидному комплексу заметно выше при III и IV стадиях болезни. Средние концентрации анти dsDNA были невелики и в зависимости от стадии болезни колебались в пределах $41,87 \pm 0,38$ – $57,29 \pm 0,42$ МЕ /мл при I-II стадиях и $48,15 \pm 0,31$ – $86,29 \pm 0,34$ МЕ/мл при III и IV стадиях. Таким образом, ауто-сенсбилизация при распаде опухоли подтверждается не только нарастанием частоты регистрации повышенных уровней аутоантител, но и увеличением их концентрации.

Заключение. Дефицит содержания активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов при злокачественных новообразованиях является известным фактом. Увеличение активности фагоцитов при неблагоприятном течении болезни с метастазами и распадом опухоли требует объяснения. Нейтрофильные гранулоциты выполняют важную эффекторную функцию в иммунном ответе. Нейтрофилы посредством генерации цитокинов, хемокинов, экспрессии рецепторов и др. модулируют функции клеток, регулируя формирование иммунного ответа, а также развитие апоптоза. Литература сегодня стремительно пополняется фактами регуляторной роли нейтрофилов. Ней-

трофильные гранулоциты выделяют различные протеолитические ферменты, активные формы кислорода, а также кислые гидролазы, катепсины и коллагеназы, разрушающие клетки и межклеточные структуры. В литературе имеются многочисленные данные о функции везикулярных структур при воспалении, ангиогенезе, онкопатология [15, 16]. Известно, что нейтрофилы дифференцируются на фагоциты и на клетки с преимущественно секреторными функциями. Функционально различные нейтрофильные гранулоциты отличаются набором мембранных рецепторных структур. Низкая фагоцитарная способность нейтрофильных лейкоцитов совпадает с низкой экстрацеллюлярной активностью и с высокой супероксид-анион-образующей способностью (НСТ-тест), что наиболее часто выявляется при хронических воспалительных процессах. Создается впечатление, что и при злокачественных новообразованиях нейтрофильные гранулоциты ориентированы на экстрацеллюлярную активность и потому регистрируются резкое снижение процента активных фагоцитов и высокая частота его дефицита. Активизация реагинового механизма защиты в этот период, вероятно, необходима для стимуляции миграции, хемотаксиса нейтрофилов и их фагоцитарной способности. Особенностью реагинов является их способность связывать конформационные эпитопы, в то время как остальные иммуноглобулины распознают линейные эпитопы белков [17]. Это обеспечивает формирование реакции антителозависимой цитотоксичности даже при очень малой концентрации антигена. Активность реагиновой реакции значительно усиливается за счет активизации клеток, экспрессирующих на своей поверхности высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI) – эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Данные клетки обладают широким спектром секретируемых цитокинов, вазомоторных аминов и других биологически активных веществ, таким образом, модулируя интенсивность иммунной реакции, приводя к более жесткой реакции антителозависимой цитотоксичности. Концентрация IgE и медиаторов воспаления влияет на степень выраженности защитной реакции. При этом гиперреакция антителозависимой цитотоксичности может стать причиной формирования патологического процесса, связанного с повреждением собственных тканей организма.

Высокие концентрации аутоантител повреждают через активацию системы комплемента и ассоциированы с очень обширным поражением [7]. В свою очередь повреждение клетки обуславливает посредством Toll-like рецепторов запуск каскада реакций, приводящих к синтезу медиаторов воспаления – хемокины, молекулы адгезии, белки острой фазы, цитокины и пр. В индукции реакции превентивного воспаления большую роль играет продукция цитокинов – интерлейкинов, нейромедиаторов, вазомоторных аминов, нейропептидов и гормонов, обеспечивающих миграцию, кооперацию, пролиферацию, дифференцировку и супрессию активности клеток, участвующих в реакциях превентивного и патологического воспаления. Локальное увеличение концентрации цитокинов необходимо, чтобы справиться с возникшими местными проблемами; повышение содержания цитокинов в крови говорит о необходимости системной регуляции. Повреждение клеточной структуры индуцирует выброс наиболее значительных концентраций цитокинов и расширение их спектра активности.

Итак, иммунные реакции при злокачественных новообразованиях различаются в зависимости от стадии болезни. При начальных стадиях болезни развивается цитокиновая реакция, антителообразование с участием IgE на фоне ингибции фагоцитарной активности, которая связана с переориентацией фагоцита на экзоцитоз. При распаде опухоли и метастазировании активность цитокиновой и реагиновой реакций нарастает параллельно аутосенсбилизации. В этот период болезни возрастает активность фагоцитов. Главным вопросом в этой ситуации является узнать, чем обеспечивается дефицит фагоцитарной защиты в период формирования опухоли? Выяснение этой проблемы позволит получить новые знания о патогенезе злокачественных новообразований.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (№ гос. регистрации 122011300377-5).

Литература

1. Балашова С.Н. Состояние иммунитета жителей арктической территории в полярную ночь и полярный день / С.Н. Балашова, Л.К. Добродеева, А.В. Самодова // Биомониторинг

в Арктике. Сборник тезисов докладов участников международной конференции / Отв. Ред. Т.Ю. Сорокина; Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова. – Архангельск, 2020. – С. 72-77

Balashova S.N., Dobrodeeva L.K., Samodova A.V. Immunity state of the inhabitants of the Arctic territory on the Polar night and Polar day / S.N. Balashov, L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova // Biomonitoring in the Arctic. Abstracts of the international conference / Ed. by T. Sorokin; M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University. Arkhangelsk, 2020. – P. 72-77

2. Иммунный фон в период полярного дня у трудоспособного населения, проживающего в климатогеографических условиях архипелага Шпицберген / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова [и др.] // Комплексные исследования природы Шпицбергена и прилегающего шельфа. Тезисы докладов XV Всероссийской научной конференции с международным участием / ФГБУН «Мурманский морской биологический институт Российской академии наук». – Архангельск, 2020. – С. 90-92.

Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Balashova S.N. [et al.]. Immune background in the period of the polar day in the able-bodied population living in climatogeographic conditions of the archipelago Spitsbergen // Integrated studies of the nature of Svalbard and the adjacent shelf. Abstracts of XV All-Russian Scientific Conference with international participation. Murmansk Marine Biological Institute of the Russian Academy of Sciences. Arkhangelsk, 2020. P. 90-92.

3. Патракеева В.П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови / В.П. Патракеева // Экология человека. – 2015. – № 12. – С. 28-33.

Patrakeeva V.P. Cytokine regulation of proliferative activity of peripheral blood cells. Human ecology. 2015. No. 12. P. 28-33.

4. A novel recycling mechanism of native IgE-antigen complexes in human B cells facilitates transfer of antigen to dendritic cells for antigen presentation / Engeroff P., Fellmann M., Yerly D. [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. Vol. 142. Is. 2. pp. 557-568. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.024.

5. CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as markers of improved prognosis in high-grade serous ovarian cancer / Kahn R.M., Matrai C., Quinn A.S. [et al.] // Gynecologic Oncology. 2019. Vol. 154. Supp. pp. 68. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.162.

6. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages / De Nardo D.G., Barreto J.B., Andreu P. [et al.] // Cancer Cell. 2019. Vol. 16. Is. 2. pp. 91-102. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.018.

7. CD4 + CD25 + regulatory T cells in tumor immunity / Chen X., Du Y., Lin X.-Q. [et al.] // International Immunopharmacology. 2016. Vol. 34. Is. 2 B. pp. 244-249. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.009.

8. Central role of IL-6 and MMP-1 for cross talk between human intestinal mast cells and human intestinal fibroblasts / Montier Y., Lorentz A., Krämer S. [et al.] // Immunobiology. 2012. Vol. 217. Is. 9. pp. 912-919. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.003.

9. Characterization of autoantibodies, immunophenotype and autoimmune disease in a prospective cohort of patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia / Cudrici C. D., Boulougour A., Sheikh V. [et al.] // Clinical Immunology. 2021. Vol. 224. pp. 108664. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108664.

10. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T

cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting // *Vaccines*. 2016. Vol. 4. pp. 28. DOI: 10.3390/vaccines4030028.

11. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point // *Nature*. 2017. Vol. 541. Is. 7637. pp. 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.

12. Clinicopathological characteristics of adult T cell leukemia/lymphoma / Chen Y.P., Wu Z.J., Liu W. [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2019. Vol. 48. Is. 1. pp. 11-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.01.003.

13. Endothelial cells express NKG2D ligands and desensitize antitumor NK responses / Thompson T.W., Kim A.B., Li P.J. [et al.] // *Elife*. 2017. Vol. 6. Article e30881. DOI: 10.7554/eLife.30881.

14. Judge S.J., Murphy W.J., Canter R.J. Characterizing the dysfunctional NK cell: assessing the clinical relevance of exhaustion, anergy and senescence // *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. Vol. 10. Is. 49. DOI: 10.3389/fcimb.2020.0004.

15. Host defence against *St.aureus* biofilms by polymorphonuclear neutrophils / Stroth P., Günther F., Meyle E. [et al.] // *Immunobiology*. 2011. Vol. 216. Is. 3. pp. 351-357. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.009.

16. Highlights of new type of intercellular communication / Pap E., Pállinger E., Pásztoi M. [et al.] // *Inflamm. Res*. 2009. Vol. 58. Is. 1. pp. 1-8. DOI: 10.1007/s00011-008-8210-7.

17. IgE versus Ig G4 epitopes of the peanut allergen Ara hi in patients with severe allergy / Bøgh K.L., Nielsen H., Eiwegger T. [et al.] // *Mol. Immunol*. 2014. Vol. 58. Is. 2. pp. 169-176. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.11.014.

18. Interleukin-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involved in body weight in a gender-dependent way / Señaris R. M., Trujillo M. L., Navia B. [et al.] // *J. Neuroendocrinol*. 2011. Vol. 23. Is. 8. pp. 675-686. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02158.x.

19. Keenan B.P., Fong L., Kelley R.K. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: the complex interface between inflammation, fibrosis, and the immune response // *J. Immunother cancer*. 2019. Vol. 7. Is. 1. p. 267. DOI: 10.1186/s40425-019-0749-z.

20. Lee A.Y.S., Reed J.H., Gordon T.P. Anti-Ro60 and anti-Ro52/TRIM21: Two distinct autoantibodies in systemic autoimmune diseases / *Journal of Autoimmunity*. 2021. Vol. 124. pp. 102724. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102724.

21. Ngwa D.N., Pathak A., Agrawal A. IL-6 regulates induction of C-reactive protein gene expression by activating STAT3 isoforms // *Molecular Immunology*. 2022. Vol. 146. P. 50-56. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.04.003.

22. Parasite antigen-driven basophils are a major source of IL-4 in humane filarial infections / Mitre E., Taylor R.T., Kubofcik J. [et al.] // *J. Immunol*. 2004. Vol. 172. Is. 4. pp. 2439-2445. DOI: 10.4049/jimmunol.172.4.2439.

23. Plasmacytoid dendritic cells induce CD8+ regulatory T cells in human ovarian carcinoma / Wei S., Kryczek I., Zou L. [et al.] // *Cancer Res*. 2005. Vol. 65. Is.12. pp. 5020-5026. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4043.

24. Phagocytic function of peripheral monocytes and neutrophils in ovarian cancer / Kovács A.R., Póka R., Szűcs S. [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019. Vol. 234. P. e21-e22. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.198.

25. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo / Chen M.-L., Pittet M.J., Gorelik L. [et al.] // *K. Proc. // Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005. Vol. 102. Is. 2. pp. 419-424. DOI: 10.1073/pnas.0408197102.

26. Role of SOCS3 in enhanced acute-phase protein genes by neonatal macrophages in response to IL-6 / Chen X.-F., Wu J., Zhang Y.-D. [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021. Vol. 54. Is.2. pp. 206-212. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.05.005.

27. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // *Nat. Med*. 2004. Vol. 10. Is. 9. pp. 909-915. DOI: 10.1038/nm1100.

28. Tanaka A., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy // *Cell Res*. 2017. Vol. 1. pp. 109-118. DOI: 10.1038/cr.2016.151.

29. Targeting immunometabolism of neoplasms by interleukins: A promising immunotherapeutic strategy for cancer treatment / Zhu Z., Parikh P., Zhao H [et al.] // *Cancer Letters*. 2021. Vol. 518. pp. 94-101. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.013.

30. The progress of immune checkpoint therapy in primary liver cancer / Zheng Y., Wang S., Cai J. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2021. Vol. 1876. Is.2. 188638. DOI: doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188638.

31. Tumor-associated CD163+ macrophage as a predictor of tumor spread through air spaces and with CD25+ lymphocyte as a prognostic factor in resected stage I lung adenocarcinoma / Yoshida C., Kadota K., Yamada K. [et al.] // *Lung Cancer*. 2022. Vol. 167. pp. 34-40. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.03.016.

32. Tumour infiltrating lymphocytes in early breast cancer: High levels of CD3, CD8 cells and Immunoscore® are associated with pathological CR and time to progression in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy / Rapoport B.L., Galon J., Nayler S. [et al.] // *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. Supp. 4. pp. S1112. DOI: 10.1016/jannonc.2020.08.1290.

33. Walker J.A., McKenzie A.N.J. TH2 cell development and function // *Nat. Rev. Immunol*. 2018. Vol. 18. Is. 2. pp. 121-133. DOI: 10.1038/nri.2017.118.

34. Weinberg R.A. *The Biology of cancer*. N.-Y.: Carl and Since, 2013. 960 p.

35. Xiao Z.X., Miller J.S, Zheng S.G. Autoimmunity Reviews. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases // *Autoimmun Rev*. 2021. Vol. 20. Is. 2. pp. 102743. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102743.

В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, Е.В. Рацина

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.17

УДК 616.98-053.2

Изучены клинико-эпидемиологические характеристики коронавирусной инфекции у госпитализированных детей. Наибольшее число заболевших коронавирусной инфекцией зарегистрировано среди лиц старшего школьного возраста, преимущественно у мальчиков. У детей, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены минимальная туристическая активность, низкий охват вакцинацией против сезонного гриппа; разнообразие клинических проявлений выражено при среднетяжелой форме заболевания.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, дети, клиника, эпидемиология.

Clinical and epidemiological characteristics of coronavirus infection in hospitalized children were studied. The largest number of cases of coronavirus infection was registered among high schoolers, mainly boys. Children infected with SARS-CoV-2 have minimal tourist activity, low vaccination coverage against seasonal influenza; a variety of clinical manifestations is expressed in the moderate form of the disease.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, children, clinic, epidemiology.

Читинская ГМА МЗ РФ: **ПЕРЕГОЕДОВА Валентина Николаевна** – к.м.н., доцент, v.peregoedova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9684-2864>, **БОГОМОЛОВА Ирина Кимовна** – д.м.н., проф., проректор по учебно-воспитательной работе, зав. кафедрой, bogomolova_ik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4668-6071>, **РАЦИНА Екатерина Владимировна** – к.м.н., ассистент, RatsinaK@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5883-791X>.

Введение. Появление новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) привлекло внимание всего мира, и ВОЗ объявила COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественно-

го здравоохранения, имеющей международное значение [13]. По мере распространения эпидемии постепенно подтверждалась информация о том, что коронавирус (SARS-CoV-2) может