

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(31)

2024 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован** Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.24  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 120 экз.  
Усл. печ. л. 19,5. Уч.-изд. л. 12,44.  
Зак. 379.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор  
С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 1(31)

2024

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**  
Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP): современное состояние проблемы 6
- О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**  
Этиология и патогенез дисфункции тазового дна (обзор литературы) 16
- Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева, В.Н. Мартинков**  
Факторы прогрессирования аллергических заболеваний у детей (обзор литературы) 22
- А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, С.Л. Зыблев, Я.Л. Навменова**  
Надпочечниковая недостаточность после оперативного лечения новообразований надпочечников: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика 30

**Медико-биологические проблемы**

- Н.Г. Власова, К.Н. Бuzдалькин, А.Н. Матарас**  
Обоснование референтного уровня облучения граждан Республики Беларусь в ситуации существующего облучения, сложившейся после аварии на Чернобыльской АЭС 40
- Д.Б. Куликович**  
Сравнительный анализ методических подходов оценки накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории в результате аварии на ЧАЭС, за период 1986-1989 гг. 48
- Е.К. Нилова, К.Н. Бuzдалькин, В.Л. Самсонов**  
Оценка активности удаленных источников гамма-излучения 55

**Reviews and problem articles**

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**  
Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): current state of the problem 6
- O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Y. Zakharko**  
Etiology and pathogenesis of pelvic floor dysfunction (literature review) 16
- E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva, V.N. Martinkov**  
Factors of allergic disease progression in children (literature review) 22
- A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, S.L. Zyblev, Ya.L. Navmenova**  
Adrenal insufficiency after surgical treatment of adrenal neoplasms: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention 30

**Medical-biological problems**

- N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, A.N. Mataras**  
Substantiation of the exposure reference level of Belarus citizens in the situation of existing exposure after the Chernobyl accident 40
- D.B. Kulikovich**  
Comparative analysis of methodological approaches to assessing accumulated external exposure doses of persons permanently residing in a contaminated area with radionuclides as a result of the Chernobyl accident for the period 1986-1989 48
- E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin, V.L. Samsonov**  
Assessment of the activity of remote gamma radiation sources 55

**А.В. Рожко, И.В. Веялкин, П.В. Сачек, С.Н. Никонович, В.М. Мицура, С.В. Панкова, О.П. Овчинникова, В.В. Дробышевская**

Анализ показателей состояния здоровья населения, проживающего в 21 районе Республики Беларусь, пострадавшем в результате катастрофы на ЧАЭС

61

**И.С. Соболевская, Е.С. Пашинская, А.К. Пашинская, И.В. Игнатьева, В.В. Побяржин, С.М. Седловская, С.Л. Соболевский, А.В. Яшкина**

Эмбриотоксический эффект экспериментальной темновой депривации

70

**Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, А.Е. Филюстин**

Структура рентгенодиагностических исследований и уровни облучения населения Гомельской области за период 2014-2021 гг.

75

### *Клиническая медицина*

**Т.М. Астабацян, Д.Б. Нижегородова, В. Григорян, З. Карабекян, М.М. Зафранская**

Гуморальные факторы иммунной системы детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Республики Армения

81

**В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.Н. Гаврилюк**

Постковидный синдром с позиции экологической психиатрии

88

**А.В. Величко, Ю.И. Ярец, А.В. Рожко, З.А. Дундаров**

Алгоритм топической диагностики патологии паращитовидных желез с использованием конфокальной лазерной микроскопии

95

**Д.Б. Нижегородова, Г.И. Иванчик, Н.А. Морозова, А.М. Старостин, Ж.В. Колядич, М.М. Зафранская**

Цитокиновое микроокружение слизистых оболочек в условиях иммунопатологии

104

**A.V. Rozhko, I.V. Vejalik, P.V. Sachek, S.N. Nikonovich, V.M. Mitsura, S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, V.V. Drobyshevskaya**

Analysis of some health indicators of the population living in 21 districts of the Republic of Belarus affected by the Chernobyl disaster

**I.S. Sobolevskaya, E.S. Pashinskaya, A.K. Pashinskaya, I.V. Ignateva, V.V. Pobyarzhin, S.M. Sedlovskaya, S.L. Sobolevsky, A.V. Yashkina**

Embryotoxic effect of experimental dark deprivation

**L.N. Eventova, A.N. Mataras, N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, A.E. Filyustin**

Structure of X-ray diagnostic studies and levels of exposure to the population of the Gomel region for the period of 2014-2021

### *Clinical medicine*

**T.M. Astabatsyan, D.B. Nizheharodava, V. Grigoryan, Z. Karabekyan, M.M. Zafranskaya**

Humoral factors of immunity in children living in ecologically unfavorable regions in the Republic of Armenia

**V.I. Bronsky, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.N. Gavrilyuk**

Post-COVID syndrome from the perspective of environmental psychiatry

**A.V. Velichko, Y.I. Yarets, A.V. Rozhko, Z.A. Dundarov**

Algorithm for topical diagnosis of parathyroid gland pathology using confocal laser microscopy

**D.B. Nizheharodava, H.I. Ivanchyk, N.A. Marozava, A.M. Starastsin, J.V. Kolyadich, M.M. Zafranskaya**

Cytokine microenvironment of mucous membranes in immunopathology

**Е.А. Полякова, И.Е. Гурьянова, С.О. Шарпова, И.С. Сакович, М.Г. Шитикова, А.Н. Купчинская, Т.В. Володашчик, Ю.В. Тимохова, Н.В. Агеев, С.Н. Алешкевич, Ю.С. Жаранкова, А.В. Солнцева, М.В. Белевцев**

Диагностическая информативность определения продуктов реаранжировок ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC/KREC при общей варибельной иммунной недостаточности

112

**И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, К.В. Бронская, Ю.С. Кандера**

Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные с ним метаболические нарушения, распространенность среди трудоспособного населения

118

**Н.Д. Пузан, В.Н. Беляковский, И.А. Чешик, И. В. Михайлов**

Структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина пациентов с раком тела матки, проходивших дистанционную гамма-терапию

124

### *Обмен опытом*

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.И. Ковзик, Д.А. Близин**

Экстрamedулярные поражения при плазмоклеточных пролиферациях. Клинический случай

132

**З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев, В.Е. Корелина, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Ю.И. Рожко, И.А. Булах**

Обзор средств растительного происхождения в альтернативном гипотензивном и нейропротекторном лечении глаукомы

136

**А.А. Рожко, И.Р. Газизова**

Совокупность структурных, функциональных офтальмологических и лучевых методов диагностики для дифференциации глаукомы низкого давления: клинический случай

149

**E.A. Polyakova, I.E. Guryanova, S.O. Sharapova, I.S. Sakovich, M.G. Shitikova, A.N. Kupchinskaya, T.P. Volodashchik, Y.V. Tsimokhava, N. Aheyev, S.N. Aleshkevich, Yu.S. Zharankova, A.V. Solntsava, M.V. Belevtsev**

Diagnostic significance of determining products of DNA rearrangements of the T-and-B cell receptor TREC/KREC in common variable immunodeficiency

**I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, K.V. Bronskaya, Yu.S. Kandzera**

Type 2 diabetes mellitus and associated metabolic disorders, prevalence within the working-age population

**N.D. Puzan, V.N. Belyakovskiy, I.A. Cheshik, I.V. Mihailov**

Structural-functional state of serum albumin of uterine body cancer patients undergoing remote gamma therapy

### *Experience exchange*

**Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, N.I. Kovzik, D.A. Blizin**

Extramedullary lesions in plasma cell proliferations. Clinical case

**Z.M. Nagornova, A.V. Seleznev, V.E. Korolina, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, Yu.I. Razhko, I.A. Bulakh**

Review of herbal remedies in alternative antihypertensive and neuroprotective treatment of glaucoma

**A.A. Rozhko, I.R. Gazizova**

Combination of structural and functional ophthalmological and radiological methods for differentiating normal-tension glaucoma: clinical case

## ЦИТОКИНОВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК В УСЛОВИЯХ ИММУНОПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусского государственного медицинского университета», Минск, Беларусь;

<sup>2</sup>Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова УО «Белорусского государственного университета», Минск, Беларусь;

<sup>3</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», а/г Лесной, Беларусь;

<sup>4</sup>УЗ «Минская областная клиническая больница», а/г Лесной, Беларусь

Цитокины регулируют функционирование системы мукозального иммунитета на различных уровнях реализации механизмов врожденного и приобретенного иммунного ответа, поэтому нарушения их баланса может приводить к потере барьерной функции слизистых оболочек, развитию протуморогенного или хронического аутоиммунного микроокружения. Изменение локального микроокружения слизистых оболочек в результате сложной сети взаимодействия цитокинов между собой и клетками-мишенями может являться ключевым этапом на пути к пониманию патогенеза иммуноопосредованных заболеваний мукозальной системы и разработке новых эффективных методов диагностики и терапии. В данной статье проведена оценка *in situ* цитокиновой продукции IL-15, αIFN и Reg3γ, IL-8, IL-17 и TGFβ у 55 пациентов с различными иммунопатологическими процессами в слизистых оболочках (злокачественные и доброкачественные новообразования полости носа и околоносовых пазух, полипозный риносинусит и болезнь Крона), и установлена их взаимосвязь с механизмами врожденного и приобретенного иммунитета в условиях формирования патологической толерантности и хронического аутоиммунного воспаления.

**Ключевые слова:** цитокины, слизистые оболочки, мукозальный иммунитет, воспаление, аутоиммунная патология, новообразования

### Введение

Развитие иммунопатологических процессов в слизистых оболочках организма часто обусловлено измененным тканевым микроокружением, основными составляющими которого являются эпителиальные клетки, иммунные клетки и компоненты внеклеточного матрикса, включая цитокины и факторы роста, профиль которых определяет и регулирует функционирование всех звеньев иммунной системы [1]. Эпителиальные клетки слизистых оболочек представляют собой уникальный клеточный компартмент, выполняющий барьерную функцию и являющийся одним

из основных мест локализации иммунных клеток, который обеспечивает взаимодействие внешней среды с мукозальным иммунитетом [2]. Синтезируя цитокины, эпителий может быть также мишенью для их иммунобиологического действия, в результате чего возможно развитие иммунопатологических реакций, сопровождающихся как гиперактивацией иммунной системы (аутоиммунное воспаление, аллергическое воспаление), так и формированием патологической толерантности [3].

В связи с активным поиском новых иммунобиологических маркеров актуальным является характеристика цитокинового ми-

кроокружения ткани на различных этапах иммунного ответа в условиях патологических процессов. Так, для характеристики врожденного иммунитета и поддержания гомеостаза микробиоты в слизистых оболочках важна оценка интерлейкина-15 (IL-15), регенеративного протеина типа 3 гамма Reg3 $\gamma$ , представляющего собой антимикробный пептид, и  $\alpha$ -интерферона ( $\alpha$ IFN), которые находятся в тесной взаимосвязи между собой. IL-15 является плеiotропным цитокином, конститутивно экспрессирующимся макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками, который регулирует их взаимодействие с интерэпителиальными лимфоцитами и играет важную роль в поддержании гомеостаза врожденного и приобретенного мукозального иммунитета [4]. За счет общих с IL-2  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц цитокинового рецептора IL-15 является ключевым пролиферативным фактором, обеспечивающим функционирование лимфоидных клеток, в том числе, их активацию, пролиферацию, цитолитическую активность и продукцию  $\gamma$ IFN, а также участвует в поддержании долгоживущих высокоавидных опухолевых специфических клонов Т-лимфоцитов [5]. Продукция IL-15 регулируется  $\alpha$ IFN, который играет важную роль на самых ранних стадиях противомикробной и противоопухолевой защиты и, инициируя экспрессию  $\alpha$ -субъединицы рецептора к IL-15, усиливает его эффекты на иммунные клетки [6]. Наряду с  $\alpha$ IFN, в защите мукозального эпителия принимает участие антимикробный пептид Reg3 $\gamma$ , который вместе с sIgA осуществляет регуляцию микробиоты слизистых оболочек [7]. При этом многие патологические реакции сопровождаются миграцией клеток врожденного иммунитета. В частности, хемотаксис нейтрофилов зависит от хемокина IL-8, а его уровень может впоследствии определять нейтрофильную инфильтрацию слизистых оболочек и усиление воспалительной реакции. С другой стороны, функциональная активность нейтрофилов регулируется IL-17, который поддерживает постоянную диффе-

ренцировку Т-хелперов 17-го типа (Th17) и инициирует хронизацию воспалительной реакции. Кроме того, ИЛ-17, наряду с TGF $\beta$  может вовлекаться в формирование протуморогенного микроокружения, приводящего к развитию доброкачественных и злокачественных новообразований [8].

В связи с этим *целью* исследования явилась характеристика цитокинового профиля тканевого микроокружения по локальной продукции *in situ* IL-15, Reg3 $\gamma$ ,  $\alpha$ IFN, IL-8, IL-17 и TGF $\beta$  в слизистых оболочках синоназального и желудочно-кишечного тракта у пациентов с иммунопатологическими состояниями.

### Материал и методы исследования

Материалом исследования явился биопсийный материал слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, полости носа и околоносовых пазух 55 пациентов (38 мужчин и 17 женщин), находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» и в хирургическом отделении УЗ «Минская областная клиническая больница» со следующими диагнозами: злокачественное новообразование полости носа и околоносовых пазух (n=15), инвертированная папиллома (n=15), полипозный риносинусит (n=12) и болезнь Крона (n=13).

В группу злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух вошли пациенты со следующими диагнозами: плоскоклеточный рак верхнечелюстной пазухи (n=8), меланома полости носа (n=3), рак *in situ* (n=2), рабдомиосаркома полости носа (n=1), нейроэндокринный рак (n=1), из которых у 60% определялась 4 стадия, у 7% – 3 стадия, у 7% – 2 стадия, у 13% – 1 стадия, у 13% – 0 стадия (рак *in situ*). Пациенты с болезнью Крона имели следующие особенности локализации патологического процесса: толстокишечное поражение – 3 пациента, тонкокишечное – 7 пациента, тонко-толстокишечное – 3 пациента. Из них у 2-х пациентов определялся воспалительный фенотип заболевания,



у 5-ти пациентов – стенозирующий/стриктурирующий и у 6-ти пациентов – пенетрирующий/свищевой фенотип; у 2-х пациентов диагностировалось перианальное повреждение.

Диагнозы подтверждались морфологическими исследованиями биопсийного материала. Все пациенты предоставили информированное согласие. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

*Получение супернатанта гомогената тканей.* Ткань слизистой оболочки промывали холодным фосфатно-буферным раствором, измельчали на мелкие кусочки, взвешивали и криоконсервировали в жидком азоте с последующим хранением образцов при  $-70^{\circ}\text{C}$ . После размораживания образцы ткани гомогенизировали в холодном фосфатно-буферном растворе (масса ткани (г): объем раствора (мл) = 1:9) и проводили программную механическую диссоциацию в диссоциаторе GentleMACS™ Dissociator (Германия). Для получения супернатанта гомогената тканей центрифугировали в течение 10 мин при  $5000\times g$  и температуре  $2-8^{\circ}\text{C}$ .

*Метод иммуноферментного анализа.* Концентрацию цитокинов IL-15, Reg3 $\gamma$ ,  $\alpha$ IFN, IL-8, IL-17 и TGF $\beta$  в супернатантах тканевых гомогенатов пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием следующих коммерческих наборов: «Human IL-15 ELISA Kit» (E-EL-H0222, Elabscience, диагностическая чувствительность – 9,38 пг/мл), «Human REG3 $\gamma$  ELISA Kit» (E-EL-H1288, Elabscience, диагностическая чувствительность – 0,94 нг/мл), «альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (А-8758, ЗАО «Вектор-Бест», диагностическая чувствительность – 5,0 пг/мл), «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» (А-8762, ЗАО «Вектор-Бест», диагностическая чувствительность – 2,0 пг/мл), «Human IL-17A ELISA Kit» (E-EL-H0105, Elabscience, диагностическая чувствительность – 18,75 пг/мл), «TGF $\beta$ 1 ELISA Kit» (E-EL-0162, Elabscience, диагностическая чувствительность – 0,1 нг/мл).

Все этапы исследований осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы изготовителя. Оптическую плотность исследуемых образцов измеряли на спектрофотометре Sunrise («Tecan», Австрия) при длине волны  $\lambda=450$  нм.

Статистический метод. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Статистически значимые различия определяли при уровне  $p<0,05$ . Для характеристики исследуемых групп использовались показатели медианы, процентилей (25-й процентиль ÷ 75-й процентиль). Сравнение групп и определение статистической значимости различий осуществлялась непараметрическим U-критерием Манна-Уитни для независимых переменных. Корреляционный анализ выполняли по Спирмену с расчетом коэффициентов корреляции (R).

### *Результаты исследования*

#### *Характеристика цитокинового микроокружения слизистых оболочек у пациентов с новообразованиями полости носа и околоносовых пазух*

У пациентов со злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух установлено увеличение продукции IL-15 ( $p=0,02$ ), антимикробного пептида Reg3 $\gamma$  ( $p=0,004$ ), IL-17A ( $p=0,02$ ) и TGF $\beta$  ( $p=0,03$ ) в ткани слизистых оболочек при отсутствии статистически значимых изменений в локальном синтезе  $\alpha$ IFN и IL-8 относительно группы пациентов с доброкачественными новообразованиями (рисунок 1).

Несмотря на то, что IL-15, наряду с IL-2, рассматривается в качестве перспективного иммунотерапевтического агента для лечения злокачественных новообразований, некоторые исследования демонстрируют, что высокая его интратуморальная концентрация как и увеличение сывороточного содержания IL-15 и/или растворимого комплекса с его рецептором могут участвовать в формировании опухолевого микроокружения, благоприятного



**Таблица 1** – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Иммунопатологический процесс	Диагноз	n	Средний возраст, лет	Пол, м/ж
Злокачественные новообразования	Плоскоклеточный рак верхнечелюстной пазухи	8	55,0 [47,0÷62,5]	11/4
	Меланома полости носа	3		
	Рак <i>in situ</i>	2		
	Рабдомиосаркома полости носа	1		
	Нейроэндокринный рак	1		
Доброкачественные новообразования	Инвертированная папиллома	15	54,0 [40,0÷69,0]	10/5
Хроническое полипозное воспаление	Полипозный риносинусит	12	56,0 [47,3÷63,3]	8/4
Хроническое аутоиммунное воспаление	Болезнь Крона	13	26,0 [22,0 ÷ 38,0]	9/4

для прогрессирования новообразования, что подтверждалось корреляцией с плохим прогнозом у пациентов с раком головы и шеи [9]. В частности, IL-15 может стимулировать продукцию протуморогенных цитокинов IL-6 и IL-17, которые подавляют апоптоз опухолевых клеток, инициируют толерогенный фенотип дендритных клеток, стимулируют неоангиогенез и повышают инвазивность опухолевых клеток. В нашем исследовании у пациентов со злокачественными новообразованиями выявлена корреляция локальной продукции IL-15 с IL-17 ( $r=0,9$ ,  $p=0,03$ ) и показано увеличение локальной секреции IL-17 относительно группы пациентов с доброкачественными новообразованиями ( $p=0,02$ , рисунок 1 Д). В связи с этим IL-15 можно рассматривать как амбивалентный цитокин, посредством которого модуляция опухолевого роста зависит от тонкого баланса между противоопухолевой активностью, опосредованной CD8<sup>+</sup>T- и NK-клетками, и протуморогенной активностью за счет усиления продукции провоспалительных цитокинов и генерации Th17.

Повышенная продукция IL-15 может приводить к постоянной стимуляции эпителиальных клеток, которая в совокупности с измененной микробиотой слизистых оболочек, способствует увеличению продукции Reg3 $\gamma$ , что наблюдалось у пациентов со злокачественными новообразованиями

(рисунок 1Б). В литературе отсутствуют данные о протуморогенном эффекте Reg3 $\gamma$  у человека, однако на мышинных моделях *in vivo* показано действие данного фактора как иммуносупрессивного промотора, инициирующего создание благоприятного для опухолевой прогрессии микроокружения за счет активации сигнального пути JAK2/STAT3 в дендритных клетках, поддержания дифференцировки регуляторных T-клеток и привлечения миелоидных супрессивных клеток. В исследованиях *in vitro* также выявлено, что Reg3 $\gamma$  повышал уровень экспрессии рецептора к эпидермальному фактору роста на дендритных клетках, активировал гемоксигеназу-1, участвующую в JAK2/STAT3 сигналинге, повышал уровни Th2-цитокинов, ингибировал созревание дендритных клеток и, тем самым, усиливал пролиферацию опухолевых клеток [10].

В отличие от IL-2, IL-15 не оказывает существенного влияния на регуляторные T-клетки, способствующие развитию и прогрессированию опухоли [11], однако у пациентов со злокачественными новообразованиями выявлено значительное увеличение продукции TGF $\beta$  не только относительно группы с доброкачественными новообразованиями (рисунок 1 Е), но и пациентов с аутоиммунным или хроническим полипозным воспалением ( $p=0,001$ ), что может быть следствием повышенной

продукции  $\text{Reg3}\gamma$  в данной группе пациентов.  $\text{TGF}\beta$  вовлекается в поддержание регуляторных клеток, является основным иммуносупрессивным цитокином, ингибирующим клеточную пролиферацию за счет усиления активности ингибиторов циклин-зависимых киназ и подавления экспрессии МУС, а также способствует эпителиально-мезенхимальному переходу клеток, приводя к опухолевой прогрессии и метастазированию [12].

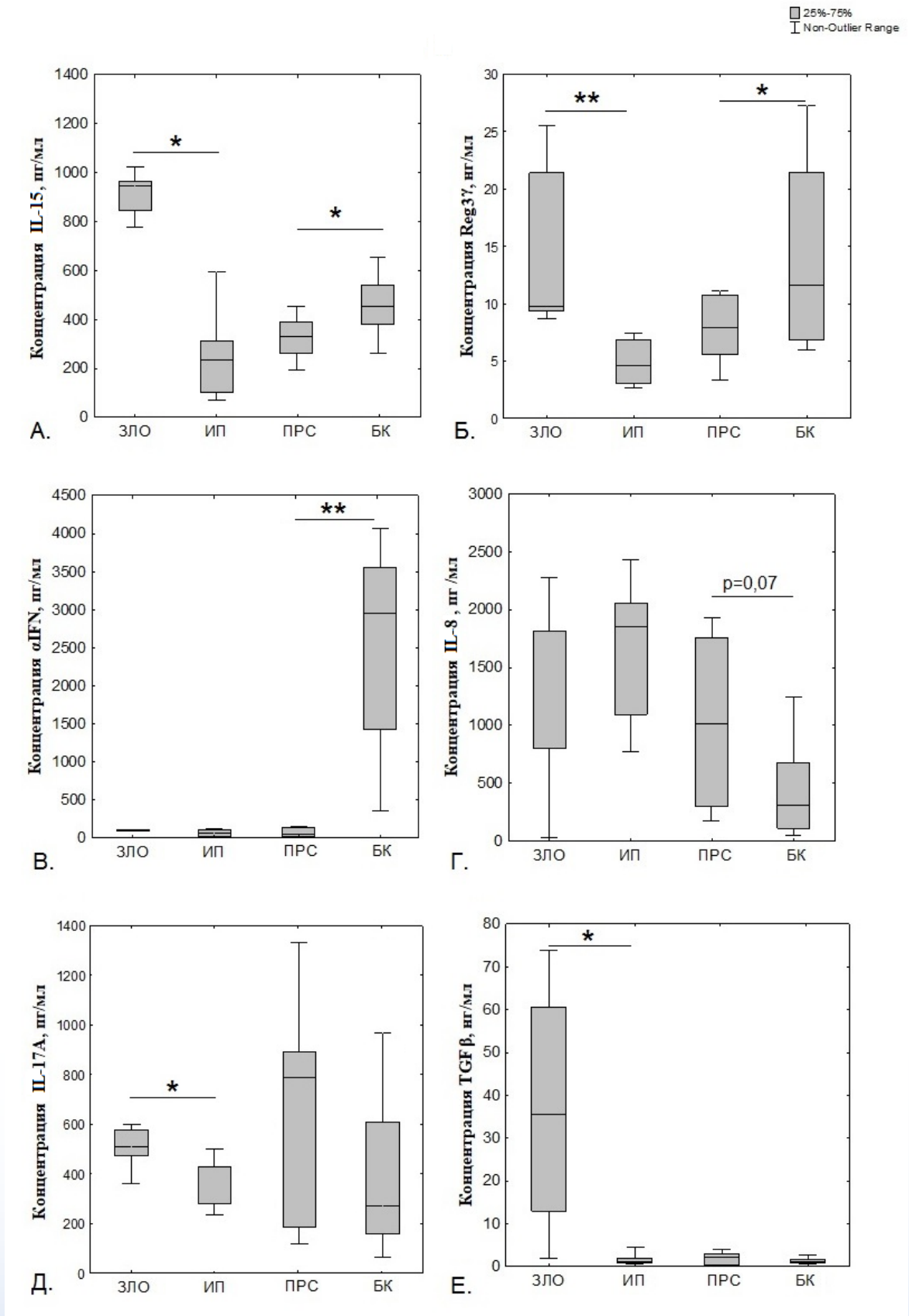
### **Характеристика цитокинового микроокружения слизистых оболочек у пациентов с аутоиммунным и хроническим полипозным воспалением**

У пациентов с болезнью Крона установлено увеличение продукции  $\text{IL-15}$  ( $p=0,03$ ), антимикробного пептида  $\text{Reg3}\gamma$  ( $p=0,04$ ) и  $\alpha\text{IFN}$  ( $p=0,001$ ) в сочетании с тенденцией к снижению локального синтеза хемокина  $\text{IL-8}$  ( $p=0,07$ ) и отсутствия статистически значимых изменений в продукции  $\text{IL-17A}$  и  $\text{TGF}\beta$  в ткани слизистых оболочек относительно группы пациентов с хроническим полипозным воспалением (рисунок 1).

Известно, что  $\text{IL-15}$ , обладая пролиферативным потенциалом, может оказывать негативное воздействие за счет инициации провоспалительных цитокинов ( $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{TNF}\alpha$ ) и вовлекаться в патогенез ряда аутоиммунных заболеваний, способствуя выживанию аутореактивных Т-клеток памяти [13] и патологической активации лимфоцитов. Ряд исследований демонстрируют нарушение экспрессии  $\text{IL-15}$  и его высокий уровень в ликворе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [9, 14], что согласуется с полученными нами данными у пациентов с болезнью Крона (рисунок 1А). При этом выявленная корреляция продукции  $\text{IL-15}$  и  $\alpha\text{IFN}$  у пациентов с болезнью Крона ( $r=0,57$ ,  $p=0,03$ ) может свидетельствовать о роли  $\text{IL-15}$  в гиперактивации  $\alpha\text{IFN}$ -продуцирующих дендритных клеток, которые в свою очередь способны поддерживать  $\text{Th1}$ -медиированное аутоиммунное воспаление. При этом, несмотря

на предположение многих авторов о роли  $\text{Th17}$  в патогенезе болезни Крона, в нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий в локальном синтезе  $\text{IL-17}$ , уровень которого в данной группе был ниже по сравнению с другими исследуемыми группами (рисунок 1Д). Наряду с этим, у пациентов с болезнью Крона выявлена также низкая тканевая продукция  $\text{TGF}\beta$  (рисунок 1Е), являющегося ключевым фактором дифференцировки Т-лимфоцитов в  $\text{Th17}$ . В исследованиях Venahmed и соавт. продемонстрировано, что  $\text{IL-15}$  способен ингибировать связывания  $\text{SMAD3}$  с ДНК, который является ключевым фактором в  $\text{TGF}\beta$ -опосредованном сигнальном пути [15]. В связи с этим, нарушение иммунорегуляторной функции  $\text{TGF}\beta$  в контроле аутореактивных клонов при аутоиммунном воспалении может являться следствием повышенной продукции  $\text{IL-15}$ .

Принимая во внимание факт, что  $\text{IL-15}$  является не только продуктом, но и основным ростовым фактором для эпителиальных клеток, проведена корреляция его содержания с концентрацией антимикробного пептида  $\text{Reg3}\gamma$  и установлена прямая зависимость данных показателей в ткани пациентов с болезнью Крона ( $r=0,47$ ,  $p=0,05$ ). При этом уровень продукции  $\text{Reg3}\gamma$  в слизистых оболочках пациентов с аутоиммунным воспалением статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе с хроническим полипозным воспалением (рисунок 1Б), что может также являться результатом перераспределения слизистого секрета и нарушения пространственного разделения бактерий и эпителия слизистых оболочек, способствуя, тем самым, снижению противоинфекционной защиты в условиях аутоиммунного воспаления. Синтезируясь клетками Панета и эпителиальными клетками в ответ на стимуляцию толл-подобных рецепторов патогенами,  $\text{Reg3}\gamma$  образует стерильную зону на расстоянии 50 мм от эпителия для ограничения контакта грамположительных бактерий с поверхностью слизистых оболочек, а дисбаланс его продукции ведет к изменению



Примечание: ЗЛО – злокачественные новообразования, ИП – инвертированная папиллома, ПРС – полипозный риносинусит, БЕ – болезнь Крона.

**Рисунок 1** – Концентрация цитокинов в слизистых оболочках у пациентов с иммунопатологией: А – IL-15, Б – Reg3γ, В – αIFN, Г – IL-8, Д – IL-17A, Е – TGFβ

колонизации микроорганизмами эпителиальных поверхностей, что может являться триггером для развития иммунопатологических процессов [7]. Частичная несостоятельность механизмов врожденного иммунного ответа у пациентов с болезнью Крона также подтверждается тенденцией к снижению локального синтеза хемокина ИЛ-8 ( $p=0,07$ ), который опосредует миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [4].

В то же время цитокиновый профиль пациентов с полипозным воспалением характеризовался повышенными уровнями синтеза ИЛ-17А относительно остальных исследуемых групп (рисунок 1Д) на фоне тенденции к увеличению продукции ИЛ-8 относительно пациентов с аутоиммунным воспалением (рисунок 1Г), что предполагает Th17 профиль хронического воспаления, который может сопровождаться инфильтрацией нейтрофилов в данной группе пациентов.

### Заключение

Выявленные изменения локального цитокинового профиля характеризуются увеличением тканевой продукции ИЛ-15 и Reg3 $\gamma$  как у пациентов со злокачественными новообразованиями, так и болезнью Крона, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс эпителия слизистых оболочек. Кроме того, отличительной особенностью адаптивного звена иммунитета формирования злокачественного опухолевого процесса является гиперпродукция ИЛ-17А и TGF $\beta$ , которые могут инициировать активацию и дифференцировку протуморогенных Th17 и Treg клеточных популяций, поддерживающих состояние патологической толерантности. Наряду с этим, в условиях хронического аутоиммунного воспаления слизистых оболочек отмечается увеличение локального синтеза  $\alpha$ IFN, что может отражать усиление антиген-презентирующей функции (кросс-презентации аутоантигенов) дендритных клеток и поддержание Т-медиаторного аутоиммунного воспаления с последующим повреждением ткани.

Полученные результаты позволяют рассматривать профиль цитокинового микроокружения ткани мукозальной системы в качестве потенциального предиктора развития иммунопатологических процессов или их рецидива наряду с клеточным составом интерэпителиальных лимфоцитов.

### Библиографический список

1. Bamias, G. Cytokines and mucosal immunity / G. Bamias, K.O. Arseneau, F. Cominelli // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30, no. 6. – P. 547-552.
2. Onyiah, J.C. Cytokine responses and epithelial function in the intestinal mucosa / J.C. Onyiah, S.P. Colgan // *Cell Mol Life Sci.* – 2016. – Vol. 73, no. 22. – P. 4203-4212.
3. Mahapatro, M. Cytokine-mediated crosstalk between immune cells and epithelial cells in the gut / M. Mahapatro, L. Erkert, C. Becker // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, no. 1. – P. 111-134.
4. The role of interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection: implications for its therapeutic use / P.Y. Perera [et al.] // *Microbes Infect.* – 2012. – Vol. 14, no. 3. – P. 247-261.
5. Interleukin-15 and cancer: some solved and many unsolved questions / P.F. Fiore [et al.] // *J Immunother Cancer.* – 2020. – Vol. 8, no. 2. – P. e001428.
6. Complementary effects of interleukin-15 and alpha interferon induce immunity in hepatitis B virus transgenic mice / M.Di Scala [et al.] // *J Virol.* – 2016. – Vol. 90, no. 19. – P. 8563-8574.
7. Shin, J.H. Reg3 $\gamma$ : current understanding and future therapeutic opportunities in metabolic disease / J.H. Shin, N. Bozadjieva-Kramer, R.J. Seeley // *Exp Mol Med.* – 2023. – Vol. 55. – P. 1672-1677.
8. Interleukins in cancer: from biology to therapy / D. Briukhovetska [et al.] // *Nat Rev Cancer.* – 2021. – Vol. 21, no. 8. – P. 481-499.
9. The soluble alpha chain of interleukin-15 receptor: a proinflammatory molecule associated with tumor progression in head and neck cancer / C. Badoual [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, no. 10. – P. 3907-3914.
10. Acceleration of pancreatic tumorigenesis under immunosuppressive microenvironment induced by Reg3g overexpression / X. Liu [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, no 9. – P. e3033.
11. Therapeutic potential of interleukin-15 in cancer / G. Isvoranu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 22, no. 1. – article 675.
12. Batlle, E. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in immunity and cancer / E. Batlle, J. Massagué // *Immunity.* – 2019. – Vol. 50, no. 4. – P. 924-940.
13. Waldmann, T.A. Targeting the interleukin-15/interleukin-15 receptor system in inflammatory autoimmune diseases / T.A. Waldmann // *Arthritis Res Ther.* – 2004. – Vol. 6, no. 4. – P. 174-177.

14. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production / Z. Liu [et al.] // J Immunol. – 2000. – Vol. 164, no. 7. – P. 3608-3615.

15. Inhibition of TGF-beta signaling by IL-15: a new role for IL-15 in the loss of immune homeostasis in celiac disease / M. Benahmed [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, no. 3. – P. 994-1008.

**D.B. Nizheharodava, H.I. Ivanchyk, N.A. Marozava,  
A.M. Starastin, J.V. Kolyadich, M.M. Zafranskaya**

### **CYTOKINE MICROENVIRONMENT OF MUCOUS MEMBRANES IN IMMUNOPATHOLOGY**

Cytokines regulate the functioning of the mucosal immune system at various levels of innate and acquired immune response. The disturbances in cytokines balance result in the loss of the mucous membranes barrier function as well as the development of a protumorigenic or chronic autoimmune microenvironment. Changes in the local microenvironment of the mucous membranes as a result of a complex network of interactions between cytokines and target cells may be a key step towards understanding the pathogenesis of immune-mediated mucosal system diseases and the development of new effective methods of diagnosis and therapy. In this article the cytokine in situ production of IL-15,  $\alpha$ IFN and Reg3 $\gamma$ , IL-8, IL-17 and TGF $\beta$  was assessed in 55 patients with immunopathology of the mucous membranes (malignant and benign neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses, polypous rhinosinusitis and Crohn's disease). The relationship of cytokines and mechanisms of innate and acquired immunity has been established under conditions of pathological tolerance and chronic autoimmune inflammation development.

**Key words:** *cytokines, mucous membranes, mucosal immunity, inflammation, autoimmune pathology, neoplasms*

*Поступила 29.02.24*