

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(33)

2025 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 26.03.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 8,33.
Зак. 50.

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. Буздалькин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),
И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (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), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.А. Пиневиц (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. 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

Корректор

Н.Н. Юрченко

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

© Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 1(33)

2025

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**Reviews and problem articles****Е.Л. Боровиков, А.М. Дзядзько****E.L. Borovikov, A.M. Dzyadzko**

Особенности анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения пациентов при адrenaлэктомиах по поводу феохромоцитомы (обзор литературы)

The features of anesthetic management and perioperative care of patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma (literature review)

5

О.Г. Жариков, А.А. Литвин, А.В. Жарикова**O.G. Zharikov, A.A. Litvin, A.V. Zharikova**

Реалии и перспективы развития искусственного интеллекта в медицине

Realities and prospects of development an artificial intelligence in medicine

15

О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko**

Лечение и профилактика дисфункции тазового дна (обзор литературы)

Prevention and treatment of pelvic floor dysfunction (literature review)

22

М.В. Линков, Ж.М. Козич, Н.Н. Усова**M.V. Linkou, Zh.M. Kozich, N.N. Usova**

Парапротеинемические полиневропатии у пациентов с плазмноклеточными новообразованиями

Paraproteinemic polyneuropathies in patients with plasma cell neoplasms

29

О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, Е.Л. Гасич**O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, E.L. Gasich**

Факторы и причины развития рака шейки матки (обзор литературы)

Factors and causes of cervical cancer (literature review)

38

Медико-биологические проблемы**Medical-biological problems****К.Н. Буздалькин, Е.К. Нилова****K.N. Buzdalkin, E.K. Nilova**

Оценка объёмной активности приземного слоя атмосферы *in situ*

In situ estimation of the air volumetric activity

47

И.В. Веялкин, В.А. Рожко, С.Н. Никоневич, О.И. Зубец, В.Б. Масыкин, В.Н. Бортоновский**I.V. Veyalkin, V.A. Rozhko, S.N. Nikonovich, O.I. Zubets, V.B. Masyakin, V.N. Bortnovsky**

Анализ динамик заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь до и после катастрофы на ЧАЭС

Analysis of the dynamics of the incidence of malignant neoplasms in the Republic of Belarus before and after the Chernobyl disaster

55

М.А. Корнеева, И.А. Семёник, А.О. Чеботарь, С.Н. Рябцева, С.А. Гузов**M.A. Korneeva, I.A. Siamionik, A.O. Chabatar, S.N. Rjabtseva, S.A. Guzov**

Характер воспалительной реакции в лёгочной паренхиме пациентов с разным клиническим течением COVID-19

Character of inflammatory response in pulmonary parenchyma of patients with different clinical courses of COVID-19

66

С.П. Новицкая, Е.А. Щурова, Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев
 Содержание провоспалительных цитокинов в ткани тимуса мышей в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 73

В.И. Сильвистрович, А.А. Лызилов, Ю.И. Ярец
 Доклинический этап испытания новых раневых покрытий в эксперименте на животных: динамика раневого заживления и уровни факторов роста 79

Клиническая медицина

К.В. Левченко, В.М. Мицура
 Прогнозирование летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *Klebsiella pneumoniae* 89

Н.В. Матиевская, П.И. Абянова, Ю.П. Красько
 Гастроинтестинальные проявления и детекция РНК SARS-CoV-2 в ректальном мазке у детей с инфекцией COVID-19 95

Обмен опытом

А.В. Доманцевич, В.А. Доманцевич, С.В. Шиманец
 Случай двустороннего нетравматического заднего переломовывиха головок плечевых костей 101

S.P. Navitskaya, E.A. Shchurova, N.V. Chueshova, V.M. Schemelev

Content of pro-inflammatory cytokines in mice thymus tissue under conditions of chronic exposure to low-intensity electromagnetic field

V.I. Silvistrovich, A.A. Lyzikov, Yu.I. Yarets

Preclinical stage of testing new wound dressings in an animal experiment: dynamics of wound healing and the levels of growth factors

Clinical medicine

K.V. Levchenko, V.M. Mitsura
 Prediction of fatal outcome in patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

N.V. Mاتيyeuskaya, P.I. Abianova, Y.P. Krasko
 Gastrointestinal manifestations and detection of SARS-CoV-2 rna in rectal swab in children with COVID-19

Experience exchange

A.V. Domantsevich, V.A. Domantsevich, S.V. Shimanets
 Case of bilateral non-traumatic posterior fracture-dislocation of humeral heads

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ЛЁГОЧНОЙ ПАРЕНХИМЕ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь;

²УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Беларусь

В статье представлены новые отличительные черты иммунной реакции в лёгочной паренхиме пациентов с верифицированной инфекцией COVID-19, выявленные при анализе характера иммуногистохимической экспрессии маркеров CD8, CD4 и IL-6. Оценена связь между гистологическими изменениями паренхимы лёгких пациентов и тяжестью клинических проявлений COVID-19. Изучена экспрессия IL-6 как одного из основных медиаторов цитокинового шторма. Установлено, что в паренхиме лёгких пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выявлена атипичная экспрессия маркеров CD4 и CD8 в цитоплазме альвеолярных макрофагов и десквамированных пневмоцитов II типа. При развитии цитокинового шторма у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, запускается механизм формирования раннего интерстициального фиброза лёгких, выраженность и тяжесть которого зависят от клинико-лабораторных показателей цитокинового шторма.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, цитокиновый шторм, CD8, CD4, IL-6

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, является потенциально опасным острым респираторным заболеванием, преимущественно с воздушно-капельным механизмом передачи. COVID-19 проявляется широким спектром симптомов, данное заболевание классифицируется как инфекционное, при котором чрезмерная воспалительная реакция является основной причиной неблагоприятного клинического исхода [1].

Клинические проявления инфекции COVID-19 неоднородны, заболевание может протекать как бессимптомно, так и с развитием клинической картины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), выраженной иммунной реакции в виде цитокинового шторма (ЦШ) и прогрессирующей полиорганной недостаточности с высокой летальностью [2]. Показано, что COVID-19-ассоциированный ОРДС отличается от классического варианта дистресс-синдрома: характеризуется

неоднородностью и нарушением классической стадийности течения диффузного альвеолярного повреждения [3, 4].

Как известно, основным рецептором клеток, с которым связывается S-белок оболочки вируса SARS-CoV-2, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который широко представлен в тканях человека [5, 6]. Тот факт, что у некоторых людей с высокой вирусной нагрузкой наблюдаются минимальные симптомы, а у некоторых с тяжёлыми симптомами вирусная нагрузка остаётся низкой, позволяет предположить, что SARS-CoV-2 способствует развитию гипертрофической реакции, которая приводит к прогрессированию заболевания и повышает смертность при COVID-19 [7, 8]. При этом установлено, что иммунная реакция пациентов с новой коронавирусной инфекцией характеризовалась изменением соотношения CD4/CD8 лимфоцитов в крови [9–11].

Исходя из вышесказанного, исследование иммунной реакции в лёгочной ткани с

разным клиническим течением COVID-19 является актуальным.

Целью данного исследования было изучить экспрессию маркеров провоспалительного цитокина IL-6 и Т-лимфоцитов (CD8 и CD4) в лёгочной ткани пациентов с разным клиническим течением COVID-19.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 49 пациентов, возраст которых варьировал от 28 до 91 года; средний составил 63,8±2,1 года. В общей выборке пациентов распределение по полу оказалось практически равным (М:Ж=1:1,04): мужчины составили 51% со средним возрастом в 62,9±2,9 года, женщины — 49%, средний возраст — 64,8±3,7 года.

Первую группу исследования (n=28) составили пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, с поражением лёгких и развитием гипериммунной реакции в виде цитокинового шторма. В группу исследования были включены 16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин. Соотношение по полу составило 1,3:1. Средний возраст пациентов — 63,2±3,1 года.

В качестве материала исследования использовали стационарные карты пациента и гистологический материал — фрагменты лёгочной ткани пациентов, умерших в различных учреждениях здравоохранения города Минска с прижизненно верифицированной новой коронавирусной инфекцией. После аутопсии фрагменты лёгких фиксировали в течение 24 ч в 10% нейтральном забуференном растворе формалина, подвергали рутинной гистологической проводке и заливке в парафин с последующим изготовлением серийных парафиновых срезов толщиной 4 мкм. Далее препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, а также выполняли иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Для проведения ИГХ реакции использовали первичные антитела, инкубацию с которыми проводили во влажной камере при 4°C в течение 12 ч (таблица 1). Для визуализации реакции с первичными антителами использовали систему де-

Таблица 1 — Характеристика первичных антител

Антитела	Клон, фирма	Разведение	pH буфера
моноклональные антитела anti-CD4	ZM180, Zeta Corporation	1:200	6,0
моноклональные антитела anti-CD8	EP1150Y, Abcam	1:250	6,0
поликлональные антитела anti-IL-6	E-AB-65802, Elabscience	1:250	9,0

текции Mouse/Rabbit UnoVue HRP/DAB Detection system (UMR1000PD, «Diagnostic BioSystems», США). Последующее контрастное окрашивание гематоксилином Майера позволило визуализировать ядра клеток. После оцифровки микропрепаратов с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 исследование сканов и изготовление микрофотографий проводили в программе Slide Viewer 2.5.0.143918.

Анализ иммуногистохимического окрашивания к маркеру IL-6 в лёгочной ткани проведён полуколичественным способом в баллах: оценивали степень распространения и выраженности ИГХ реакции. Степень распространения продукта реакции оценивали во всём срезе на малом увеличении микроскопа (x40): отсутствие реакции — 0 баллов, очаговая реакция — 1 балл, очагово-диффузная — 2 балла, диффузная — 3 балла. На большом увеличении микроскопа (x400) оценивали степень выраженности реакции (количество клеток с интенсивным коричневым окрашиванием): 0 баллов — отсутствуют или единичные клетки в поле зрения, 1 балл — слабая реакция (единичные клетки), 2 балла — умеренная реакция, 3 балла — выраженная реакция. Итоговый балл (иммунопозитивность IL-6) каждого образца был рассчитан путём умножения двух показателей [12].

Имуногистохимическое исследование экспрессии маркеров CD4 и CD8 проведено полуколичественным способом в баллах, аналогично IL-6, а также с помощью программного приложения ImageJ (США) и его

приложения «MultiPoint». В ручном режиме проводили подсчёт числа CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в неперекрываемых полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ в так называемых «горячих точках», т.е. местах наибольшего скопления лимфоцитов.

Верификация развития иммунной реакции в виде цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 выполнена на основании клинико-диагностических критериев (температура тела пациента, уровень ферритина, D-димеров, IL-6, C-реактивного белка и соотношение лимфоцитов и нейтрофилов в крови пациента), предложенных С.С. Бобковой и соавторами [13].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft, США). Данные описательной статистики представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_1 ; Q_3) в случае распределения числовых признаков, отличающихся от закона нормального распределения и в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) — при нормальном распределении признака. С целью проверки статистической нулевой гипотезы об однородности групп исследования использовали непараметрические методы: при сравнении двух групп с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием теста Спирмена. Для всех статистических тестов значение $p < 0,05$ считалось значимым.

Результаты исследования

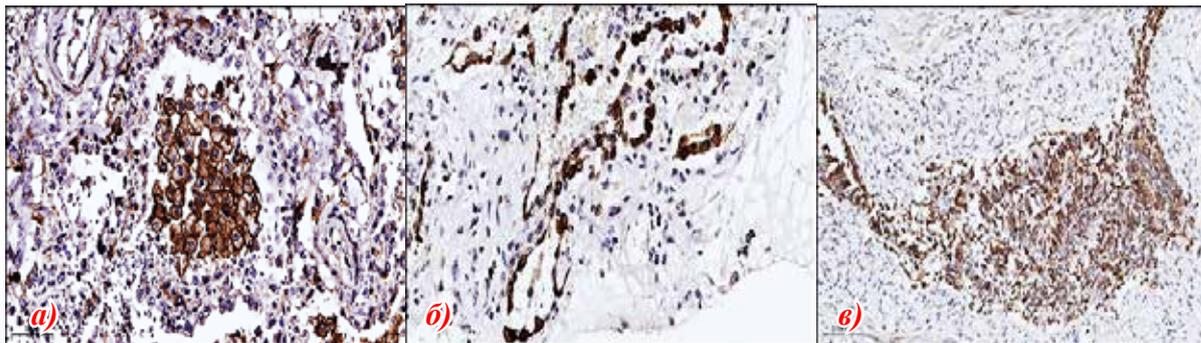
При гистологическом исследовании в лёгочной паренхиме пациентов выявлены изменения, характерные для стадии отёка в пяти (17,9%) случаях, образования гиалиновых мембран — в двух (7,1%) случаях. В 21 (75,0%) наблюдениях выявлены признаки прогрессирования альвеолярного повреждения. В 22 (78,6%) случаях выявлены фиброзные разрастания разной степени выраженности: от слабой (6/27,3%), умеренной (14/63,6%) до выраженной (2/9,1%). В 15 (53,6%) наблюдениях выявлен тромбоз мел-

ких и средних сосудов лёгких. Лимфоидная воспалительная инфильтрация в лёгочной паренхиме отмечена в 27 (96,4%) случаях. В двух (7,1%) случаях воспалительная реакция носила очаговый характер, в шести (21,4%) — очагово-диффузный, в преобладающем количестве случаев (19/67,9%) — диффузный характер. В 21 (75%) случае выявлена скудная лимфоидная инфильтрация, в четырёх (14,3%) — умеренная, в двух (7,1%) — выраженная. В одном (3,6%) образце лёгочной ткани лимфоидная инфильтрация отсутствовала. В 16 (57,1%) образцах отмечена гнойная инфильтрация.

Во всех случаях при ИГХ окрашивании в ткани лёгких выявлена положительная экспрессия провоспалительного цитокина IL-6 в цитоплазме альвеолярных макрофагов, клетках лимфоцитарного и гнойного инфильтрата, эндотелии сосудов, в гиперплазированных пневмоцитах II типа. Распространение IL-6-позитивных клеток в лёгочной паренхиме носило диффузный (21/75%) и очагово-диффузный (7/25%) характер. Степень выраженности ИГХ реакции варьировала от слабой (4/14,3%) до умеренной (19/67,9%) и выраженной (5/17,8%). Общий балл иммунопозитивности IL-6 в данной группе исследования составил 6,0 (4,0;6,0).

Во всех анализируемых фрагментах лёгких пациентов с цитокиновым штормом выявлены CD8 и CD4-позитивные клетки (рисунок 1).

Более чем в половине случаев (16/57,1%) обнаружена нетипичная экспрессия данных белков. Кроме лимфоцитов, экспрессия маркеров отмечена в альвеолярных макрофагах, которые локализовались группами или единичными клетками в просвете альвеол (рисунок 1а). При этом наблюдалось более выраженное окрашивание мембраны альвеолярных макрофагов, чем их цитоплазмы. Положительная экспрессия маркеров CD8 и CD4 выявлена в пневмоцитах II типа, которые, как правило, были десквамированы и локализовались в просвете альвеол или вблизи альвеолярной стенки, формируя конгломераты и/или «цепочки» клеток (рисунок 1б). Экспрессия



а — экспрессия маркера Т-хелперов (CD4) в макрофагах лёгких, иммуногистохимия, увеличение $\times 400$; б — экспрессия маркера цитотоксических лимфоцитов (CD8) в пневмоцитах лёгких, иммуногистохимия, увеличение $\times 400$; в — экспрессия маркера CD8 в эпителии бронха лёгких, иммуногистохимия, увеличение $\times 200$

Рисунок 1 — Нетипичная экспрессия маркеров CD4 и CD8 в лёгочной паренхиме пациентов с COVID-19

CD8 также была обнаружена в эпителии бронхов и бронхиол (рисунок 1в).

Распространение CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в лёгочной паренхиме пациентов с ЦШ представлены в таблице 2.

В двух (7,2%) случаях экспрессия CD8 в лимфоцитах отсутствовала или встречались единичные клетки в поле зрения. Степень выраженности ИГХ экспрессии CD8 в других клетках лёгочной паренхимы варьировала от умеренной (12/42,9%) до слабой (4/14,2%), в 12 (42,9%) случаях была отрицательной. Общий балл иммунопозитивности CD8 в лёгочной ткани пациентов первой группы исследования составил 5,0 (3,0; 9,0).

В двух (7,1%) случаях CD4⁺-лимфоциты отсутствовали или встречались единичные клетки. Степень выраженности экспрессии CD4 в других клетках оценена как слабая (4/14,3%), умеренная (9/32,1%) и выраженная (3/10,7%), в 12 (42,9%) случаях — была отрицательной. Общий балл иммунопозитивности CD4 в лёгочной ткани пациентов первой группы исследования составил 4,0 (3,0; 9,0).

Вторую группу исследования (n=21) составили пациенты, инфицированные новым штаммом коронавируса, с поражением лёгких без проявлений ЦШ. В группу исследования были включены 12 (57,1%) женщин и девять (42,9%) мужчин, соотношение по полу составило 1,3:1. Средний возраст пациентов — 64,7 \pm 3,5 года.

При гистологическом исследовании в лёгочной паренхиме пациентов выявлены изменения, характерные для стадии отёка, в девяти (42,9%) случаях и стадии альвеолярного повреждения — в 12 (57,1%) наблюдениях. В 13 (61,9%) случаях выявлены фиброзные разрастания в лёгких разной степени выраженности: от слабой (6/46,1%), умеренной (5/38,5%) до выраженной (2/15,4%). В 15 (71,4%) наблюдениях отмечен тромбоз мелких и средних сосудов лёгких. В 17 (81%) случаях выявлена лимфоидная воспалительная инфильтрация в лёгочной паренхиме, которая носила очаговый (3/14,3%), очагово-диффузный (3/14,3%) и, в преобладающем количестве случаев, (11/52,4%) диффузный ха-

Таблица 2 — Иммуногистохимическая экспрессии маркеров CD4 и CD8 в лимфоцитах лёгочной паренхимы пациентов первой группы исследования, n=28

Тип лимфоцитов	Характер распространения позитивных клеток, n/%			Степень выраженности экспрессии, n/%		
	диффузное	диффузно-очаговое	очаговое	слабая	умеренная	выраженная
CD8 ⁺ -лимфоциты	19/67,9	9/32,1	0/0	23/82,1	3/10,7	0/0
CD4 ⁺ -лимфоциты	16/57,2	10/35,7	2/7,1	18/64,3	7/25	1/3,6

Таблица 3 — Иммуногистохимическая экспрессия маркеров CD4 и CD8 в лимфоцитах лёгочной паренхимы пациентов второй группы исследования, n=21

Тип лимфоцитов	Характер распространения позитивных клеток, n/%			Степень выраженности экспрессии, n/%		
	диффузное	диффузно-очаговое	очаговое	слабая	умеренная	выраженная
CD8+-лимфоциты	13/61,9	6/28,6	2/9,5	14/66,7	2/9,5	0/0
CD4+-лимфоциты	7/33,3	13/61,9	1/4,8	11/52,4	6/28,6	2/9,5

рактер. В 13 (61,9%) случаях лимфоидная инфильтрация определялась в виде слабо выраженной (скудной) инфильтрации интерстициального пространства лёгких, в четырёх (19%) — умеренно выраженной инфильтрации. В четырёх (19%) образцах лимфоидная инфильтрация отсутствовала или была представлена единичными клетками. В 12 (57,1%) случаях присутствовала гнойная инфильтрация.

При ИГХ исследовании во всех исследуемых случаях (21/100%) в паренхиме легких была выявлена положительная экспрессия провоспалительного цитокина IL-6 с диффузным (10/47,6%), очагово-диффузным (10/47,6%) и очаговым (1/4,8%) характером распространения позитивных клеток. Степень выраженности ИГХ реакции варьировала от слабой (7/33,3%) до умеренной (12/57,1%) и выраженной (1/4,8%). В одном случае (4,8%) позитивная экспрессия IL-6 определялась в единичных клетках, в связи с чем степень выраженности реакции была оценена в 0 баллов. Общий балл иммунопозитивности IL-6 составил 4,0 (2,0; 6,0).

Распространение CD8- и CD4-лимфоцитов в лёгочной паренхиме пациентов без признаков ЦШ представлено в таблице 3.

В пяти (23,8%) случаях CD8+-лимфоциты отсутствовали или встречались единичные клетки в поле зрения, а потому реакция оценена в 0 баллов. В восьми (38,1%) случаях выявлено позитивное ИГХ-окрашивание к маркеру CD8 в альвеолярных макрофагах, десквамированном альвеолярном эпителии и бронхиолярный эпителий. Степень выраженности ИГХ реакции с CD8 в других клетках оценена как умеренная (4/19%), слабая (3/14,3%) и выраженная (1/4,8%); в 13 (61,9%) случаях она была отрицательной.

Общий балл иммунопозитивности CD8 в лёгочной ткани пациентов второй группы исследования составил 3,0 (2,0; 6,0).

В двух (9,5%) случаях CD4+-лимфоциты отсутствовали или встречались единичные клетки в поле зрения, в связи с чем реакция оценена в 0 баллов. В девяти (42,9%) образцах выявлено позитивное ИГХ-окрашивание к маркеру CD4 в других клетках лёгочной ткани. Степень выраженности ИГХ реакции с CD4 в других клетках была умеренной (5/23,8%), слабой (2/9,5%) и выраженной (2/9,5%). В 12 (57,2%) случаях экспрессия отсутствовала. Общий балл иммунопозитивности CD4 в лёгочной ткани пациентов второй группы исследования составил 4,0 (2,0; 8,0).

При обработке данных не установлено статистически значимых различий в группах исследования по экспрессии маркеров CD4 (p=0,262) и CD8 (p=0,066). В группе пациентов с ЦШ отмечалось значимое преобладание количества CD4+-лимфоцитов над CD8+-лимфоцитами в лёгочной паренхиме (p=0,003). Аналогичная картина выявлена и в группе пациентов без ЦШ (p=0,002). В обеих группах обнаружены клетки с несвойственной экспрессией маркеров CD4/CD8 (альвеолярные макрофаги, эпителий бронхиального дерева, пневмоциты II типа), что, возможно, и приводило к «излишней» активации (разгоранию) воспалительной реакции, которая характеризуется выбросом большого количества цитокинов и в конечном итоге способствует прогрессированию диффузного альвеолярного повреждения с развитием фиброза лёгких при данной патологии. Так, положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между характером выраженности ИГХ реакции CD4/CD8 и степенью

фиброзных разрастаний в лёгочной ткани пациентов первой группы исследования: в образцах лёгких со слабой степенью выраженности фиброзных разрастаний ИГХ экспрессия маркеров была слабой или вообще отсутствовала ($r_s=0,509$, $p=0,002$ для CD8 и $r_s=0,521$ $p=0,028$ для CD4). В группе пациентов без ЦШ положительная корреляционная взаимосвязь установлена между характером выраженности ИГХ экспрессии CD4 и стадией морфологических изменений в лёгких ($r_s=0,548$, $p=0,01$).

Статистически значимые различия в группах исследования установлены по степени распространения ИГХ реакции ($p=0,044$), характеру выраженности ($p=0,030$) и общей иммунопозитивности маркера провоспалительного интерлейкина IL-6 ($p=0,014$). Установлено, что течение новой коронавирусной инфекции, которая сопровождается развитием ЦШ, характеризуется увеличением продукции IL-6 в паренхиме лёгких по сравнению с течением данной вирусной инфекции без развития ЦШ. Так, в группе пациентов с цитокиновым штормом общий балл иммунопозитивности IL-6 статистически значимо выше, чем в группе пациентов без цитокинового шторма ($p=0,014$) (рисунок 2).

Заключение

Полученные результаты согласуются с другими литературными источниками, свидетельствующими об изменении соотношения CD4/CD8 лимфоцитов у пациентов с COVID-19 [9–11] и открывают новые сведения об отличительных чертах иммунной реакции в лёгких при данной инфекции. Воспалительная реакция в лёгочной паренхиме пациентов, инфицированных новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, характеризовалась преобладанием субпопуляции Т-хелперов над субпопуляцией цитотоксических лимфоцитов в клеточном инфильтрате независимо от характера течения инфекции. При этом отмечена атипичная экспрессия маркеров CD4/CD8 в пневмоцитах II типа и эпителии бронхиального дерева, что указывает на их транс-

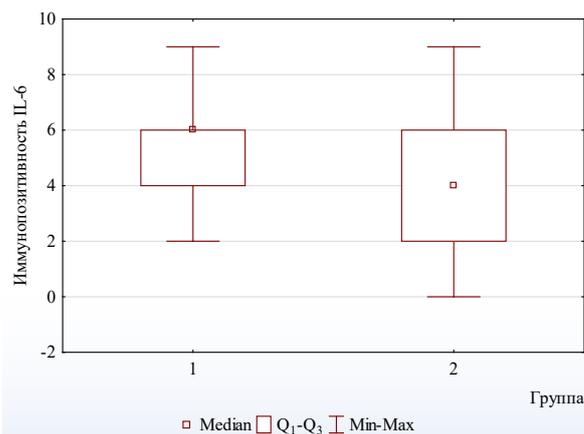


Рисунок 2 — Иммунопозитивность провоспалительного цитокина IL-6 в лёгочной паренхиме пациентов двух групп исследования (в баллах)

формацию в иммунокомпетентные клетки и вовлечение в воспалительную реакцию.

Прогрессирование лёгочной патологии при COVID-19 с развитием цитокинового шторма сопровождалось более выраженным распространением и степенью иммуногистохимической экспрессии провоспалительного цитокина IL-6, что подтверждает более выраженную иммунную реакцию в данных случаях. При этом выраженность экспрессии анализируемых маркеров лимфоцитов (CD8 и CD4) коррелировала с прогрессированием поражения лёгких, что приводило к формированию фиброзной ткани и усугубляло течение заболевания у пациентов с развитием цитокинового шторма. Таким образом, полученные данные указывают на различие активности Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов в лёгочной паренхиме пациентов с COVID-19 при формировании цитокинового шторма и без него.

Научно-исследовательская работа выполнена в рамках проекта БРФФИ №М21М-064 «Изучить характер клеточных реакций в лёгочной паренхиме при развитии цитокинового шторма у пациентов с вирусной инфекцией».

Библиографический список

1. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708-1720.

2. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D.M. Del Valle [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1636-1643.
3. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506.
4. Northwell COVID-19 Research Consortium: Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – P. 2052-2059.
5. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu [et al.] // *Int. J. Oral Sci.* – 2020. – Vol. 12, no. 1. – P. 8.
6. Magrone, T. Focus on receptors for Coronaviruses with special reference to angiotensin-converting Enzyme 2 as a potential drug target – a perspective / T. Magrone, M. Magrone, E. Jirillo // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2020. – Vol. 20, no. 6. – P. 807-811.
7. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immune suppression / P. Mehta [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1033-1034.
8. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19 / D.A. Dorward [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 203. – P. 192-201.
9. Biomarker profiles associated with COVID-19 severity and mortality / S. Sánchez-Díez [et al.] // *CIMB.* – 2023. – Vol. 45. – P. 1998–2012.
10. Characteristics of lymphocyte subsets and inflammatory factors in patients with COVID-19 / Z. Chen [et al.] // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 20, no. 10(6). – P. 1-11.
11. Persistent lymphocyte reduction and interleukin-6 levels are independently associated with death in patients with COVID-19 / Y. Xu [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2023. – Vol. 23, no. 7. – P. 3719-3728.
12. Chemokine CXCL14 is associated with prognosis in patients with colorectal carcinoma after curative resection / J. Zeng [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 6-12.
13. Critical appraisal of the cytokine storm concept in new coronavirus disease COVID-19. Review / S.S. Bobkova [et al.] // *Annals of Critical Care.* – 2021. – №1. – P. 57-68.

M.A. Korneeva, I.A. Siamionik, A.O. Chabatar, S.N. Rjabtseva, S.A. Guzov

CHARACTER OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PULMONARY PARENCHYMA OF PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL COURSES OF COVID-19

COVID-19 presents with a wide range of symptoms and is classified as an infectious disease in which an excessive inflammatory response is the main cause of poor clinical outcome. Further research into the issues of pathogenesis, morphogenesis, especially features of the inflammatory response during infection caused by the SARS-CoV-2 virus is promising. The aim of this study was to evaluate the relationship between histological changes in the lung parenchyma of patients and the severity of clinical manifestations of COVID-19. The object of the study was lung tissue from patients with verified new coronavirus infection SARS-CoV-2 using PCR testing and hospital records of patients. Immunohistochemical analysis with CD8 and CD4 antibodies was performed to identify cytotoxic and helper T lymphocytes in lung tissue. The expression of IL-6 as one of the main mediators of the cytokine storm was studied. It was found that in the lung parenchyma of patients infected with the new strain of coronavirus SARS-CoV-2, atypical expression of CD4 and CD8 markers was detected in the cytoplasm of alveolar macrophages and desquamated type II pneumocytes. With the development of a cytokine storm in patients infected with the SARS-CoV-2 virus, a mechanism for the formation of early interstitial pulmonary fibrosis is triggered, the severity of which depends on the clinical and laboratory parameters of the cytokine storm.

Key words: *COVID-19, cytokine storm, pulmonary inflammatory infiltration, CD8, CD4, IL-6*

Поступила 30.09.24