

**Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии
им. академика И.Н. Блохиной
Роспотребнадзора**

Новиков В.В.

РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ (ВТОРАЯ ЖИЗНЬ БЕЛКОВ)

Монография

**Нижний Новгород
2022**

**Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной
Роспотребнадзора**

Новиков В.В.

**РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ
МОЛЕКУЛЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ
(ВТОРАЯ ЖИЗНЬ БЕЛКОВ)**

Монография

**Нижний Новгород
2022**

УДК 616.7-053.2(075)

ББК 57.33я73

Н73

Новиков В.В.

Н73 Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков): монография / Новиков В.В. - Нижний Новгород: Гладкова О.В. «Издательский салон», 2022. - 212 с.
ISBN 978-5-93530-567-3

В монографии представлены данные о роли в иммунном ответе, изменениях в содержании, прогностической и мониторинговой значимости растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы при воспалительных процессах, идущих при таких заболеваниях, как COVID-19, аллергические заболевания, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, псориаз и другие. Сформулированы представления о «шторме» растворимых дифференцировочных молекул при тяжелом течении COVID-19.

Одобрено решением Учёного совета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (протокол № 1 от 27 января 2022 г.).

Рецензенты:

- Талаев Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточной иммунологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;
- Кравченко Галина Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры молекулярной биологии и иммунологии, зам. директора Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ННГУ им. Н.И. Лобачевского»

ISBN 978-5-93530-567-3

© Новиков В.В., 2022

© Оформление. ИП Гладкова О.В., 2022

*Посвящается 100-летию со дня образования
государственной санитарно-эпидемиологической
службы России*

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	5
Введение.....	8
Растворимые формы дифференцировочных молекул клеток врожденного иммунитета и COVID-19.....	23
Активационные маркеры лимфоцитов и COVID-19.....	41
Маркеры эндотелиальной дисфункции при COVID-19.....	52
COVID-19 и контрольные точки иммунного ответа.....	64
Растворимые дифференцировочные молекулы при аллергической патологии и псориазе.....	71
Растворимые дифференцировочные молекулы при инфаркте миокарда..	114
Хроническая обструктивная болезнь легких и растворимые дифференцировочные молекулы.....	129
Заключение.....	150
Литература.....	153

ПРЕДИСЛОВИЕ

Первые данные о существовании растворимых форм мембранных белков (молекул) клеток иммунной системы были представлены еще в 70-х годах прошлого века. С тех пор сформировались представления о присутствии в организме пула растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости, состоящего из нескольких десятков наименований белков, находящихся в различном структурно-функциональном состоянии. Они выступают в качестве альтернативы мембранным формам и по функциям перекрываются с цитокинами. Мембранные и растворимые варианты таких белков кодируются одними и теми же генами. Каждая из растворимых дифференцировочных молекул или растворимых молекул гистосовместимости может быть представлена несколькими изоформами, образующимися за счет альтернативного сплайсинга пре-матричной РНК или посттрансляционной модификации путем протеолитического срезания с мембраны. То есть мембранные и растворимые продукты одного и того же гена могут существовать как параллельно, так и последовательно, перенимая в последнем случае эстафету от мембранной формы белка. По сути, такие белки проживают две жизни: одну в мембранной, а вторую — в растворимой форме.

В многочисленных исследованиях показано, что растворимые дифференцировочные молекулы осуществляют разнообразные функции. Они модулируют иммунные реакции, связываясь с лигандами своих мембранных гомологов на поверхности клеток, что приводит или к блокаде взаимодействия двух клеток и супрессии иммунного ответа, или, наоборот, к активации клеток-мишеней. Образованный клеткой-продуцентом растворимый продукт может взаимодействовать с лигандом на другой клетке, выступая в качестве трансмиттера, активирующего или подавляющего ее функцию вплоть до апоптоза. Растворимые дифференцировочные молекулы являются, таким образом, межклеточными

коммуникаторами или растворимыми рецепторами-ловушками.

На иммуномодулирующие свойства растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости оказывает влияние их структурно-функциональное состояние. Растворимые дифференцировочные молекулы и молекулы гистосовместимости могут образовывать олигомерные структуры, состоящие из идентичных субъединиц, принадлежащих данной молекуле, или растворимые комплексы (ассоциаты), построенные из пар «рецептор-лиганд». Мономерные и олигомерные формы могут выполнять разные функции. Растворимые дифференцировочные молекулы выступают в роли аутокринных факторов, связываясь с мембранным лигандом на клетке-продуценте, запуская внутриклеточные сигнальные пути или мешая взаимодействию клетки-продуцента с клеткой-партнером. Растворимые дифференцировочные молекулы могут вмешиваться в образование на клеточной мембране функционально активных белковых гомодимеров и гомотримеров, переводя их в неактивное состояние. Растворимые формы цитокиновых рецепторов связывают в межклеточном пространстве цитокины, блокируя тем самым их функцию и регулируя концентрацию свободных цитокинов в биологических жидкостях. Сход молекул с мембраны при протеолитическом шеддинге приводит к снижению плотности экспрессии мембранной формы, что также отражается на состоянии иммунитета. Повышение концентрации ряда растворимых дифференцировочных молекул при гиперактивации иммунной системы, что наблюдается при тяжелом течении COVID-19, является механизмом ограничения иммунного ответа, работающего по принципу обратной связи. Характер изменения концентрации растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости в биологических жидкостях может нести прогностическую информацию при воспалительных заболеваниях разного генеза, в том числе при COVID-19.

В представленной монографии суммированы полученные к настоящему времени данные о растворимых дифференцировочных

молекулах при ряде заболеваний, характеризующихся выраженными воспалительными проявлениями. В том числе представлены данные о содержании и мониторинговой значимости ряда растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19 и ассоциированных с ним заболеваниях.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективный иммунный ответ является продуктом взаимосвязанной работы множества факторов клеточной и молекулярной природы, формирующих глобальную иммунологическую сеть. В состав глобальной иммунологической сети можно отнести как клетки иммунной системы во всем их разнообразии и динамической подвижности, так и отдельные биомолекулы и молекулярные комплексы, имеющие дискретную функциональную нагрузку при реализации иммунного ответа (коммуникативная, эффекторная функции и другие). С этой точки зрения компонентами глобальной иммунологической сети являются антитела и антиидиотипические антитела, цитокины, Т- и В-клеточные рецепторные комплексы, множество других мембранных белков и их ансамблей, осуществляющих лиганд-рецепторное взаимодействие, а также их растворимые формы, которые образуются как путем регулируемого протеолитического шеддинга, так и за счет альтернативного сплайсинга пре-матричной РНК. Многообразие путей образования растворимых дифференцировочных молекул и растворимых молекул главного комплекса гистосовместимости приводит к существованию их множественных структурных форм. Так, белки, появившиеся в межклеточном пространстве в результате протеолитического срезания с поверхностной мембраны клеток, не имеют трансмембранного и цитоплазматических доменов. В то же время характерной чертой растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы, появляющихся в результате альтернативного сплайсинга пре-матричной РНК, является отсутствие трансмембранного домена или нарушение его строения. Остальные домены могут присутствовать в разных сочетаниях. Присутствующие в составе растворимых форм мембранных белков домены, как правило, сохраняют свои функциональные свойства, что существенно для выполнения биологической роли, связанной с реализацией иммунного ответа. Во многих случаях наряду с мембранной формой в

клетках иммунной системы синтезируются несколько форм матричной РНК, соответствующих различным растворимым изоформам белка. Кроме того, растворимые формы одного и того же мембранного белка нередко могут образовываться и путем альтернативного сплайсинга мРНК, и за счет протеолитического шеддинга. В результате в крови могут обнаруживаться обе формы. Предполагается, что преобладание синтеза той или иной растворимой формы зависит от типа клетки и суммы поступающих в нее регуляторных сигналов (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008).

Если рассматривать механизм образования секреторных иммуноглобулинов через призму альтернативного сплайсинга пре-матричной РНК, то антитела можно назвать растворимыми формами мембранных иммуноглобулинов. В основе смены продукции мембранной формы иммуноглобулина на растворимую форму лежит альтернативный сплайсинг транскрипта, приводящий к исключению из его состава нуклеотидной последовательности, кодирующей трансмембранный домен иммуноглобулина.

Растворимые формы мембранных белков участвуют в иммунологических механизмах на разных этапах реализации иммунного ответа. Показано их наличие во всех биологических жидкостях организма. Нарушение их равновесного содержания в межклеточном пространстве и биологических жидкостях приводит к модуляции межклеточных мембранных взаимодействий и, соответственно, иммунного ответа. В связи с этим растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы рассматривают в качестве эндогенных иммунорегуляторных молекул, интегрированных в глобальную иммунологическую сеть (Новиков В.В., Барышников А.Ю., 2002).

Пул растворимых форм дифференцировочных молекул клеток иммунной системы характеризуется чрезвычайным разнообразием. В настоящее время охарактеризовано более 400 (408) мембранных

дифференцировочных молекул лейкоцитов, классифицированных на международных рабочих совещаниях (Новиков В.В., Евсегнеева И.В., 2003; Clark G. et al., 2016). Для нескольких десятков мембранных молекул белковой природы продемонстрировано существование растворимых форм. Эти белки относятся к разным семействам и суперсемействам, таким, например, как суперсемейства иммуноглобулинов, интегринов, семейство рецептора фактора некроза опухолей и другим (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008). Поскольку рецепторы цитокинов могут находиться не только в мембранной, но и в растворимой форме, существует тесная связь между цитокиновой сетью и пулом растворимых антигенов. Некоторые цитокины, например растворимый CD40L, могут быть одновременно отнесены к цитокинам и растворимым формам дифференцировочных молекул (Prasad K. S. et al., 2003).

Существует прямая связь между уровнем растворимых клеток иммунной системы и функциональным состоянием многих клеток, в том числе с уровнем антителопродукции. Известны растворимые формы Fc-рецепторов. Их уровень в биологических жидкостях меняется при иммуноопосредованных заболеваниях, что не может не отразиться на состоянии антиидиотипической сети. Таким образом, пул растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы тесно связан с работой многих компонентов глобальной иммунологической сети (Heaney M.L., Golde D. W., 1996).

Механизмы регулирующего действия растворимых дифференцировочных молекул клеток довольно разнообразны. Растворимые дифференцировочные молекулы выполняют роль межклеточных коммуникаторов, связываясь с лигандами мембранных гомологов на поверхности клеток. При этом в клетку может передаваться молекулярный сигнал, изменяющий ее функциональное состояние. Взаимодействие растворимой дифференцировочной молекулы с мембранным партнером может привести к активации или подавлению функции клетки, вплоть до

инициации ее гибели путем апоптоза. Кроме того, связывание растворимой дифференцировочной молекулы с лигандом мембранного гомолога способно блокировать взаимодействие двух клеток, препятствуя тем самым передаче сигнала от клетки к клетке и супрессии иммунного ответа (Новиков В.В. и др., 2005а, 2005б).

Существуют более сложные пути воздействия растворимых форм дифференцировочных молекул на функциональное состояние клеток. Так, растворимый белок CD14 способен модулировать активационный статус нейтрофилов. Эффект воздействия растворимого CD14 на активацию нейтрофилов заключается в деликатной регуляции баланса между активацией и ингибированием в зависимости от концентрации липополисахарид-связывающего белка (Troelstra A. et al., 1997).

Растворимые формы дифференцировочных молекул могут действовать как аутокринные факторы, связываясь с мембранным лигандом при его наличии на поверхности той же клетки или мешая взаимодействию клетки-продуцента растворимого антигена с клеткой-партнером. В последнем случае растворимые антигены вмешиваются в образование на клеточной мембране функционально активных белковых гомодимеров и гомотримеров и переводят их в неактивное состояние. Растворимые формы цитокиновых рецепторов связывают в межклеточном пространстве цитокины, блокируя тем самым их функцию и регулируя концентрацию свободных цитокинов в биологических жидкостях.

Различают три основные группы мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые формы. Первая из них — это растворимые формы молекул главного комплекса гистосовместимости. У человека продемонстрировано существование растворимых форм молекул HLA I и II классов. Экспериментально показано, что растворимые молекулы HLA I класса и HLA-DR модулируют реактивность Т-клеток и стимулируют апоптоз *in vitro*. Так, растворимые молекулы HLA I класса связываются с CD8 молекулами на поверхности цитотоксических Т-клеток, препятствуя

распознаванию презентруемых антигенных пептидов и вызывая продукцию растворимого Fas-лиганда. Секретирующийся растворимый Fas-лиганд, выступая в роли аутокринного фактора, способен взаимодействовать с мембранным Fas (CD95) антигеном на этих же клетках с последующей инициацией апоптоза цитотоксических CD8-положительных Т-лимфоцитов. При этом повышенная продукция растворимых молекул гистосовместимости может осуществляться одними клетками, а эффекторное воздействие может оказываться на другие клетки (Егорова Н.И. и др., 2003; Purpo F. et al., 1997; Ueno T., Toi M., Tominaga T., 1999). Известны молекулярные механизмы, вовлеченные в продукцию Т-клетками Fas-лиганда после взаимодействия растворимых молекул HLA I класса с CD8 молекулой на поверхности клетки. Они включают активацию протеинкиназ p56^{lck} и Zap-70, кальмодулина и образование факторов инициации транскрипции NF-AT и NF- κ B (Contini P. et al., 2005).

Вторая группа мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые формы, — это рецепторы цитокинов. Большинство их них классифицировано по международной номенклатуре дифференцировочных молекул клеток иммунной системы. Для значительной части рецепторов цитокинов известны растворимые гомологи, образующиеся как путем шеддинга, так и путем альтернативного сплайсинга матричной РНК. К этой обширной группе растворимых дифференцировочных молекул относятся растворимые рецепторы интерлейкинов-1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, рецептор интерферона-альфа, TNF-рецепторы и многие другие. Продемонстрировано иммуномодулирующее действие цитокиновых рецепторов, заключающееся в дозозависимом торможении или активации разных звеньев иммунной системы (Heaney M.L., Golde D.W., 1996).

К третьей категории мембранных белков клеток иммунной системы, имеющих растворимые изоформы, можно отнести обширную группу дифференцировочных антигенов, представленных разнообразными белками, принимающими участие в созревании клеток иммунной системы и

выполнении ими своих эффекторных функций. Примерами таких белков являются молекулы группы ICAM (CD50, CD54), Fas (CD95) молекула и Fas-лиганд (CD154), молекула CD14, связывающая бактериальный липополисахарид в комплексе с другими белками, Fc-рецепторы (CD16, CD23, CD32), селектины и многие другие (Новиков В.В. и др., 2005а, 2005б, 2009; Astier A., et al., 1997).

Постоянно появляются новые сообщения об идентификации вновь выявляемых растворимых форм дифференцировочных молекул. Так, ранее нами показано существование растворимой формы CD18 антигена, являющегося общей цепью для β_2 -интегринов. Продемонстрировано изменение концентрации растворимого CD18 при урогенитальном хламидиозе, ожогах, вирусных гепатитах (Бабаев А.А. и др., 2003, 2004; Егорова Н.И. и др., 2003). Затем наличие в биологических жидкостях растворимого CD18 было подтверждено английской группой исследователей. В биологических жидкостях было обнаружено существование растворимого белка LFA-1, в состав которого входит антиген CD18 (Evans B. J. et al., 2006).

В совместных исследованиях сотрудников Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Нижегородского госуниверситета им. Н.И. Лобачевского, Московской медицинской академии им. М.И. Сеченова и Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, при участии сотрудников ряда других научно-исследовательских организаций страны были разработаны методы тестирования растворимых форм ряда мембранных антигенов клеток иммунной системы, относящихся к различным структурно-функциональным группам белков. Среди них растворимые молекулы CD8, CD18 (β_2 -цепь интегринов), CD25 (IL-2R), CD38, CD50 (ICAM-3), CD54 (ICAM-1), CD95 (Fas) антигены, растворимые молекулы HLA I класса и растворимые молекулы HLA-DR. Методы основаны на использовании моноклональных антител серии ИКО и двухсайтовом иммуноферментном анализе. С помощью разработанных методов проведена

оценка структурного состояния пула растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы при различных иммуноопосредованных заболеваниях.

Эффекторное действие растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы зависит от того, находится ли белок в мономерной или олигомерной форме, то есть от особенностей структурной организации. В частности, димерная форма растворимого ICAM-1 способна передавать в клетку активационный сигнал, а мономерная форма блокирует адгезию клеток, мешая тем самым передаче межклеточных сигналов. Мономерная форма растворимых молекул Fas препятствует проведению в клетку апоптотического сигнала, возникающего при взаимодействии мембранного Fas с Fas-лигандом. Тримерная форма растворимого Fas обладает цитотоксической активностью, вызывая гибель клеток при взаимодействии с Fas-лигандом. Обнаружено, что в мономерной форме мембранный CD38 белок в большей степени несет функцию белка адгезии. В то же время в димерной форме у молекулы CD38 значительно проявляется функция эктоэнзима, обладающего АДФ-рибозилциклазной активностью (Deaglio S. et al., 2001; Lebedev M. Yu. et al., 2004).

Наряду с определением в различных биологических жидкостях суммарных фракций растворимых дифференцировочных молекул и молекул главного комплекса гистосовместимости нами созданы методы определения олигомерных форм растворимых дифференцировочных молекул CD25, CD38, CD54, CD95. Кроме того, в периферической крови больных и здоровых лиц была обнаружена олигомерная форма растворимого белка CD50 и создан соответствующий иммуноферментный метод, позволяющий оценивать его сывороточное содержание в биологических жидкостях человека.

Исследовано сывороточное содержание растворимых дифференцировочных молекул разной природы при вирусных гепатитах А, В и С. Показано, что при манифестной и инаппарантной формах гепатита А

значительно повышается сывороточное содержание sCD50, sCD95 молекул и молекул sHLA-I, что отражает эффективность иммунного ответа и приводит к быстрой санации организма. Показан также подъем сывороточного содержания растворимого CD18 (sCD18) и растворимого олигомерного белка CD54.

При остром и хроническом гепатите В наблюдается повышение сывороточных уровней растворимых форм молекул CD38 (sCD38), суммарного CD95 (sCD95) и молекул HLA I класса (Ptitsina Yu. S. et al., 1999). Высокие концентрации растворимых молекул HLA I класса (sHLA-I) обнаружены в сыворотке крови больных острым гепатитом В, положительных по HBeAg и имеющих повышенный уровень аланинаминотрансферазы. При вирусном гепатите В выявлено также увеличение относительного содержания в сыворотке крови растворимого суммарного CD54.

Обнаружено, что при остром и хроническом гепатите С повышена концентрация молекул sCD38. Показано, что растворимый CD95 у больных вирусным гепатитом может присутствовать в сыворотке крови как в мономерной, так и в олигомерной форме. Повышенный уровень олигомерной формы молекулы sCD95 зарегистрирован у больных вирусным гепатитом В, положительных по HBe антигену. Уровень суммарного sCD95 был наиболее высок у больных гепатитом С, имеющих антитела класса IgM к core-протеину HCV. У больных гепатитом С, не имеющих антител к NS3 или NS4 белкам, но имеющих антитела к core-антигену, продемонстрировано увеличение относительного содержания в сыворотке крови растворимого суммарного CD54. При этом концентрация растворимого олигомерного CD54 увеличивалась вне зависимости от наличия или отсутствия маркеров гепатита С (Евсегнеева И.В., 2005; Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008).

Проведен анализ динамики изменения сывороточного уровня тестированных растворимых дифференцировочных молекул и молекул

гистосовместимости у больных гепатитом С на фоне интерферонотерапии. Показано, что повышение сывороточного уровня растворимых молекул HLA I класса и одновременно растворимого CD38 сопровождается элиминацией вируса, что проявляется в исчезновении HCV РНК. Вероятно, в этом случае развивается иммунный ответ Th1 типа. Отсутствие изменений в уровне как растворимых HLA I класса, так и растворимого CD38 не приводит к элиминации вируса гепатита С (Новиков В.В. и др., 2005в).

В серии наблюдений за показателями иммунитета у ВИЧ-инфицированных лиц и наличием у них маркеров сопутствующих инфекций было показано, что при моноинфицировании ВИЧ наблюдается статистически достоверное повышение уровня суммарного и димерного sCD38, причем изменение sCD38 димера носит более выраженный характер. Содержание растворимых молекул HLA I класса, молекул HLA-DR, sCD25, sCD50, sCD95 также имеет выраженную тенденцию к увеличению и сопровождается цитокиновым дисбалансом, наблюдаемым при ВИЧ-инфекции. Присутствие антител к вирусу гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц приводит к более существенному росту сывороточного уровня исследованных растворимых молекул. Инфицирование организма, наряду с ВИЧ и HCV, вирусом гепатита В и цитомегаловирусом либо присутствие антител против вируса гепатита G в различных сочетаниях сопровождается еще более выраженным подъемом сывороточного уровня растворимых форм исследованных белков, однако основным фактором, влияющим на их более высокое содержание, является инфицирование вирусом гепатита С (Птицына Ю.С. и др., 2000; Худякова Н.Е., 2004; Кравченко Г.А. и др., 2005; Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007).

Показано, что при урогенитальной хламидийной инфекции происходит повышение сывороточного уровня суммарных фракций растворимых молекул адгезии CD50, CD54, CD18, олигомерных форм sCD38 и sCD54 молекул, а также наблюдается дисбаланс в содержании sCD18, с одной стороны, и sCD50 и sCD54 молекул, с другой стороны. Установлено, что

неспецифический воспалительный процесс уrogenитального тракта сопровождается понижением сывороточного содержания sCD50, sCD54, sCD18 молекул, а также олигомерной формы sCD54. При внегоспитальной пневмонии происходило снижение уровня sCD50, sCD18 и sCD38. Более выраженное снижение содержания данных дифференцировочных молекул, а также снижение уровня sCD54 молекул ассоциировалось с более тяжелым и отягощенным течением пневмонии. Обнаружено смещение равновесия между мономерной и олигомерными формами sCD38 антигена в сторону последней при всех трех исследованных инфекциях. Однако при уrogenитальном хламидиозе смещение происходит за счет повышения относительного содержания олигомерной формы, а при неспецифическом уретрите и пневмонии в результате снижения суммарной фракции sCD38. При уrogenитальной хламидийной инфекции обнаружено повышение сывороточного уровня суммарной и олигомерной фракций sCD25. При неспецифическом уретрите и внегоспитальной пневмонии выявлено снижение концентрации суммарного пула молекул sCD25 при неизменном содержании его олигомера, что свидетельствует о смещении равновесия между мономерной и олигомерной формами в сторону последней. В сыворотке крови больных хламидиозом обнаружено повышение концентрации молекул HLA-DR на фоне нормального содержания sHLA-I, что подтверждает доминирование Th1-клеточного иммунитета. Неспецифический уретрит характеризовался повышением уровня sHLA-I молекул при неизменном содержании sHLA-DR (Егорова Н.И. и др., 2003).

Наряду с изучением особенностей состояния пула растворимых форм мембранных антигенов при инфекционных и ассоциированных с ними заболеваниях нами выполнена серия работ по исследованию его состояния при ряде заболеваний неинфекционного генеза (Лебедев М.Ю. и др., 2000). Так, развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии связано с увеличением сывороточного уровня суммарных фракций растворимых молекул адгезии (sCD50, sCD54), sCD38, молекул sCD95 и растворимых

молекул гистосовместимости I класса и корректируется назначением антиоксидантной терапии. Центральная хориоретинальная дистрофия сетчатки характеризуется увеличением сывороточной концентрации растворимого CD95, растворимых молекул гистосовместимости I класса и снижением уровня растворимых молекул HLA-DR. Комплексная терапия с включением антиоксидантов позволяет улучшить результаты лечения заболевания и приводит к нормализации изученных показателей спустя 3 месяца с начала лечения (Караулов А.В. и др., 2006).

Проведенное нами совместно с А.В. Алясовой исследование сывороточного уровня растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы при раке молочной железы показало, что наряду с повышением сывороточного содержания растворимого CD95 на всех стадиях онкологического процесса происходит выраженное увеличение сывороточного уровня растворимого CD38. Успешная полихимиотерапия в большинстве случаев приводила к падению повышенного уровня сывороточного sCD38 до нормы. У больных, не отвечающих на полихимиотерапию, происходило повышение уровня растворимых молекул CD38. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования теста на сывороточное содержание суммарной фракции растворимого белка CD38 в качестве мониторингового прогностического показателя при терапии карциномы молочной железы (Новиков В.В. и др., 2005). Подобные данные были получены нами при наблюдении за сывороточным уровнем суммарного растворимого белка CD95, что соответствует данным других авторов (Bewick M. et al., 2001). В отличие от суммарной фракции растворимых молекул CD95 сывороточное содержание олигомерной формы растворимого CD95 в наших наблюдениях падало в сравнении с нормой от стадии к стадии. То есть сывороточное содержание олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD95 при раке молочной железы меняется противоположным образом (Новиков В.В. и др., 2005).

Выявлено, что начало роста бластоматозного зачатка и диссеминация рака молочной железы сопровождаются также достоверным увеличением сывороточной концентрации растворимых молекул HLA I класса. Она зависит от гистологического строения опухоли, мультицентричности роста новообразования, локализации отдаленных метастазов. Выполнение мастэктомии и лучевой терапии достоверно не влияет, а проведение полихимиотерапии способствует снижению содержания молекул sHLA-I в сыворотке крови больных, обеспечивая нормализацию их уровня у пациенток, достигших стойкой ремиссии заболевания. Развитие рецидива рака молочной железы или прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения сопровождается повышением сывороточного содержания молекул sHLA-I. Развитие рака легкого, наоборот, сопровождается уменьшением содержания молекул sHLA-I в сыворотке крови больных. Сывороточная концентрация молекул sHLA-I снижается в случаях локализации очагов поражения в лимфатических узлах корня легкого или в средостении, возрастая лишь при появлении отдаленных метастазов.

Известно, что растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы сохраняют способность связывать лиганд, характерный для их мембранных форм. Это продемонстрировано для растворимых форм таких важных для реализации иммунного ответа белков, как молекулы HLA I класса, молекула CD8, молекулы адгезии ICAM-1 (CD54), LFA-1 (CD11a/CD18) и других (Evans B.J. et al., 2006; Puppo F. et al., 1997). Сохранение способности связывать лиганд означает, что рассматриваемые белки способны взаимодействовать с партнерами на мембране клеток и модулировать иммунные реакции, а также способны реагировать с растворимыми изоформами своих мембранных лигандов, образуя тем самым растворимые комплексы (ассоциаты), в которых эффекторные свойства молекул взаимно погашены. Соответственно, эффекторные свойства растворимых форм мембранных белков зависят от того, находятся они в

свободной форме или связаны со своим лигандом (Гостюжова Е.А. и др., 2008).

Основываясь на приведенных предположениях, мы обнаружили в крови здоровых лиц и при различных иммуноопосредованных заболеваниях растворимые нековалентно связанные комплексы (ассоциаты) молекул CD54 и CD18 (CD18-CD54), CD50 молекул и CD18 (CD18-CD50), молекул HLA I класса и CD8 молекул (HLAI-CD8) (Бабаев А.А. и др., 2006). Известно, что все эти белки в мембранной форме участвуют в образовании иммунных синапсов, а их растворимые аналоги образуются путем протеолитического шеддинга (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008). Было обнаружено, что содержание выявленных ассоциатов меняется при различных заболеваниях. Так, выявлено значительное повышение содержания растворимого комплекса HLA-I-CD8, а также растворимых молекул HLA I класса в сыворотке пациентов с хроническим миелолейкозом, получавших препараты α -интерферона в качестве предшествующей гливеку терапии. Установлена корреляционная взаимосвязь между сывороточным содержанием данного комплекса и цитогенетическим ответом, выступающим в качестве общепринятого маркера эффективности лечения гливеком. Эффективность применения гливека была выше у пациентов, получавших этот препарат в качестве терапии первой линии. Следовательно, уровень растворимого комплекса HLA-I-CD8 и sHLA-I отражают особенности патогенеза хронического миелолейкоза и формирования резистентности к гливеку, что позволяет рассматривать их в качестве возможных прогностических маркеров при данном онкогематологическом заболевании (Гостюжова Е.А. и др., 2008).

Повышенный сывороточный уровень растворимых комплексов HLA-I-CD8 обнаружен также при вирусных гепатитах В и С. Наряду с этим, при вирусном гепатите С повышается сывороточное содержание растворимых ассоциатов CD18-CD54, а также олигомерной формы растворимого CD54 антигена. Полученные результаты свидетельствуют о том, что растворимая

молекула CD54 антиген присутствует в крови больных вирусным гепатитом С в составе растворимых ассоциатов с CD18 антигеном и при этом он олигомеризован. Выявлена взаимосвязь между сывороточными уровнями растворимых комплексов CD18-CD54 и олигомерной, но не суммарной, фракции белка sCD54 при остром гепатите В, свидетельствующая о том, что в составе растворимых ассоциатов CD18-CD54 также находятся не одиночные молекулы sCD54, а олигомерные конгломераты.

Проведено исследование сывороточных уровней растворимых ассоциатов молекул адгезии при наличии или отсутствии в крови маркеров вирусного гепатита В. Показано, что повышение или понижение сывороточного уровня растворимых комплексов CD18-CD54 и CD18-CD54 связано с содержанием HBs-антигена, наличием или отсутствием IgG антител к HBe-антигену или антител класса М к HBc-антигену. То есть сывороточную концентрацию растворимых комплексов белков адгезии можно рассматривать как один из показателей иммунитета при вирусном гепатите В.

В отдельных исследованиях показано, что растворимые комплексы молекул адгезии CD18-CD54 в физиологических условиях более стабильны, чем растворимый CD54. Растворимый CD18, в свою очередь, близок по термостабильности к ассоциатам CD18-CD54, что, вероятно, связано с его ассоциацией с альфа-цепями интегринов. Растворимые комплексы молекул адгезии, существуя длительное время, могут оказывать таким образом модулирующее воздействие на функциональное состояние пула растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы, что, в свою очередь, отражается на течении иммунологических реакций.

Таким образом, существует пул растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы, состоящий из нескольких десятков белков, находящихся в разном структурно-функциональном состоянии. Каждая из растворимых дифференцировочных молекул или растворимых молекул гистосовместимости может быть представлена несколькими изоформами,

образующимися за счет шеддинга или альтернативного сплайсинга. Растворимые формы мембранных белков могут образовывать гомоолигомеры, состоящие из субъединиц, принадлежащих данному антигену, или растворимые комплексы (ассоциаты), построенные из пар «рецептор-лиганд». Структурно-функциональное состояние растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости оказывает влияние на их иммуномодулирующие свойства. Мономерные и олигомерные формы могут выполнять разные функции. Изменение концентрации растворимых форм мембранных белков в окологлеточном пространстве и биологических жидкостях выступает в качестве фактора, воздействующего на состояние глобальной иммунологической сети. Повышение концентрации растворимых форм мембранных белков при гиперактивации иммунной системы часто является механизмом ограничения иммунного ответа, работающего по принципу обратной связи, хотя возможны и другие, прямо противоположные последствия, приводящие, наоборот, к активации воспалительных реакций. Характер изменения концентрации растворимых форм мембранных белков может нести прогностическую информацию при иммуноопосредованных заболеваниях разного генеза.

В настоящей монографии представлены данные о растворимых дифференцировочных молекулах и молекулах главного комплекса гистосовместимости при заболеваниях, характеризующихся выраженными воспалительными процессами, в том числе при таком актуальном заболевании, как COVID-19.

РАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫХ МОЛЕКУЛ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И COVID-19

В настоящее время хорошо известно, что обострение воспалительной реакции на SARS-CoV-2 связано с повышенной продукцией многих провоспалительных цитокинов, известных как синдром активации макрофагов или цитокиновый шторм. Это является основной причиной тяжелого течения заболевания и смерти от пневмонии при COVID-19 (McGonagle D. et al., 2020). То есть решающим фактором, определяющим тяжесть COVID-19, является значительно повышенный уровень системных провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления, опосредующих цитокиновый шторм (Diao B. et al., 2020). Такое явление соответствует тому, что наблюдается при ряде других вирусных инфекций и при бактериальном сепсисе (Chousterman B.G. et al., 2017; Teijaro J. R., 2017).

Одним из маркеров активации моноцитов является дифференцировочная молекула CD163. В мембранной форме молекула CD163 выполняет роль маркера поляризованных макрофагов M2, участвующих в восстановлении тканей (Zhi Y. et al., 2017). Продукция растворимых молекул CD163 индуцируется противовоспалительными медиаторами, такими как глюкокортикоиды и интерлейкин-10. В то же время продукция ингибируется провоспалительными медиаторами, такими как интерферон- γ . Эти результаты свидетельствуют о том, что CD163 может служить потенциальной мишенью для терапевтической модуляции воспалительных реакций.

Молекула CD163 представляет собой трансмембранный гликопротеин I типа, относящийся к скавенджер рецепторам (рецепторам-мусорщикам). Его внеклеточная область состоит из девяти доменов. Белок богат цистеином, внеклеточные домены связывают ионы Ca^{2+} . CD163 связывает патогенные бактерии человека и является TNF- α -подобным слабым индуктором апоптоза. Поскольку на поверхности макрофагов CD163 является

рецептором-мусорщиком, его внеклеточная область может стимулироваться воспалением или другими стимулами, что приводит к высвобождению его растворимой формы (sCD163). Стимулировать высвобождение внеклеточной части CD163 могут лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR-2, -4, -5). CD163 во внеклеточной части несет элементы сходства с мембранным предшественником TNF- α . CD163 и про-TNF- α несут аналогичные палиндромные последовательности, подвергающиеся гидролитическому расщеплению реагирующими на воспаление протеазами ADAM17 и ADAM10 (Zhi Y. et al., 2017).

Молекула CD163 также имеет растворимую форму, сывороточный уровень которой значительно повышается при COVID-19. Показано, что растворимая форма молекулы CD163 представляет собой потенциальный биомаркер течения COVID-19 (Gómez-Rial J. et al., 2020). Повышенный уровень sCD163 в плазме крови, наблюдаемый при госпитализации пациентов с COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, коррелирует с маркерами активации моноцитов/макрофагов, например sCD14, и другими маркерами воспаления, что показывает перспективность его использования для оценки риска прогрессирования заболевания. На ранней стадии заболевания оценка уровней sCD163 в плазме крови больных COVID-19 имеет клиническую значимость для прогнозирования тяжести пневмонии (Zingaropoli M.A. et al., 2021).

Сывороточный уровень растворимой молекулы CD163 является *nrft* маркером тяжести заболевания у тяжелобольных пациентов с различными воспалительными или инфекционными заболеваниями (Buechler C. et al., 2013). Концентрация sCD163 в крови связана с острыми и хроническими воспалительными процессами при аутоиммунных нарушениях соединительной ткани, жирового обмена и сердечно-сосудистых заболеваниях и может быть использована для оценки прогноза рака. Также было высказано предположение о важной роли sCD163 в патогенезе астмы.

Растворимый CD163 способен прямым образом ингибировать Т-клеточную пролиферацию. При этом мембранная форма CD163 не обладает таким эффектом (Hogger P. et al., 2001; Frings W. et al., 2002). Одна из важных функций растворимых молекул CD163 заключается в совместной с мембранной формой детоксикации организма, связанной с выведением свободного гемоглобина, который способен осуществлять повреждающее действие. Молекулы sCD163 и иммуноглобулин класса G взаимодействуют со свободным гемоглобином в плазме, приводя к эндоцитозу моноцитами комплекса sCD163-гемоглобин-IgG через Fc γ -рецептор. Поглощенный sCD163 возвращается во внеклеточное пространство, в то время как интернализированный гемоглобин катаболизируется (Subramanian K. et al., 2013). Наряду с аутокринным действием растворимый CD163 обладает способностью к паракринной активации эндотелиальных клеток, с которыми тесно взаимодействуют моноциты, и очищает организм от остаточного гемоглобина. Циркулирующий sCD163 слабо, но конкурирует с мембранным CD163 за поглощение комплексов гемоглобина с гаптоглобином, который обладает антиоксидантным действием.

Сравнительные исследования показали, что сывороточный sCD163 является высоко специфичным маркером для дифференциальной диагностики небактериальных и бактериальных инфекций, таких как бруцеллез или стафилококковая инфекция (Ayarci A.O. et al., 2013; Knudsen T.V. et al., 2007). У пациентов с тяжелым сепсисом регистрировались высокие уровни sCD163, коррелирующие с тяжестью течения сепсиса. Более высокие уровни sCD163 были зарегистрированы у погибших больных с сепсисом в сравнении с выжившими пациентами (Su L. et al., 2012; Kjaergaard A. G. et al., 2014).

Растворимый CD163 при бактериальных инфекциях защищает моноциты от гиперактивации, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 (Kneidl J. et al., 2014). Показано, что действие sCD163 и TNF- α , по-видимому, взаимосвязано (Kusi K.A. et al.,

2008). Стимуляция мышечных моноцитарно-макрофагальных клеток *in vitro* приводила к повышенной продукции TNF- α , сопровождавшейся увеличением экспрессии CD163. У пациентов с циррозом печени и гепатитом С уровень sCD163 коррелирует с содержанием TNF- α (Andersen E.S. et al., 2014).

Достаточно много данных представлено об изменениях сывороточного уровня sCD163 при острых и хронических заболеваниях печени. У пациентов с циррозом печени концентрация sCD163 в 3 раза выше по сравнению с нормой. Высокие уровни sCD163 в сыворотке крови считаются независимым фактором риска варикозного/желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии и смертности у пациентов с циррозом печени (Waidmann O. et al., 2013). Сообщалось о высоких концентрациях sCD163 в сыворотке крови при остром повреждении печени, при остром гепатите. Несколько меньшие уровни выявлены при хроническом гепатите (Craig D.G. et al., 2013). Гепатит В характеризуется более высоким сывороточным уровнем sCD163 в сравнении с гепатитом С, особенно когда он сопровождается фиброзом печени. Более высокие концентрации sCD163 в сыворотке крови были связаны с высоким риском смертности (Kazankov K. et al., 2014).

Повышенное содержание sCD163 также связано с резистентностью к инсулину и развитием диабета 2 типа (Parkner T. et al., 2012; Zanni M.V. et al., 2012; Diaz-López A. et al., 2013). Выдвинута гипотеза, что SARS-CoV-2 может снижать секрецию инсулина за счет своего влияния на функцию β -клеток поджелудочной железы. Было показано, что рецептор COVID-19 – ACE2 — экспрессируется клетками поджелудочной железы, а также другими метаболическими органами и тканями (например, жировой тканью, кишечником и почками). Вследствие этого вирус может вызывать разнонаправленные изменения метаболизма глюкозы, которые могут осложнить у больных COVID-19 уже существующий диабет или привести к развитию гипергликемии у пациентов без диабета. Также было

продемонстрировано, что для пациентов с COVID-19 характерны повышенные уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, например, IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α . Воспаление, развивающееся вследствие высокой продукции цитокинов, может привести к резистентности к инсулину. Кроме того, провоспалительные цитокины могут нарушать выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы (Ceriello A., 2020; Rubino F. et al., 2020; Costela-Ruiz V.J. et al., 2020; Ceriello A., De Nigris V., Prattichizzo F., 2020).

Уровни sCD163 в сыворотке крови значительно выше у лиц с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом (Llauradó G., 2012; Fernandez-Boyanapalli R. et al., 2013). Диета с низким содержанием жиров снижает уровень sCD163 (Al-Daghri N.M. et al., 2012). Уровень sCD163 связан с сосудистым воспалением, образованием некальцинированных бляшек, накоплением периваскулярного жира и атеросклерозом сонных артерий (Longenecker C.T. et al., 2013). Было продемонстрировано, что эластаза нейтрофилов участвует в шеддинге CD163 с поверхности макрофагов, в результате происходит снижение мембранной экспрессии CD163. Повышенный шеддинг CD163 ассоциирован с острым коронарным синдромом, стабильной стенокардией и может увеличивать риск инфаркта миокарда (Levy A. et al., 2007). Известно, что CD163 может связывать и нейтрализовать мультифункциональный цитокин TWEAK, который регулирует воспаление, ангиогенез и ремоделирование тканей, то есть выступает в данном случае в качестве рецептора-ловушки для этого цитокина. Дисбаланс в количественном соотношении между TWEAK и CD163 обнаружен при сосудистых заболеваниях, выступает в качестве биомаркера атеросклероза и может отражать прогрессирование атеросклероза. Сообщалось о значительном повышении соотношения sCD163/sTWEAK у пациентов с ишемией конечностей и заболеваниями периферических артерий (Shaked I. et al., 2014; Urbonaviciene G. et al., 2011; Moreno J.A. et al., 2010).

При системной склеродермии повышенный сывороточный уровень sCD163, а также повышенное соотношение sCD163/sTWEAK рассматриваются как показатели ухудшения состояния, легочного фиброза и легочной гипертензии (Moreno J.A. et al., 2012; Nakayama W. et al., 2012). Пациенты с ревматоидным артритом имеют значительно повышенные уровни sCD163 в плазме, которые снижаются после лечения. Сывороточный уровень sCD163 коррелирует с индексом активности системной красной волчанки (Nakayama W., 2012). Высокие концентрации sCD163 были обнаружены при гепатоцеллюлярной карциноме, раке яичников, Т-клеточной лимфоме и множественной миеломе. Кроме того, повышенные концентрации sCD163 у больных раком связаны с плохим прогнозом (Waidmann O. et al., 2013; Lim R. et al., 2013; No J.H. et al., 2013; Sugaya M. et al., 2012; Andersen M.N. et al., 2014).

Еще одной растворимой дифференцировочной молекулой, уровень которой значительно повышается в крови больных COVID-19, является растворимая молекула CD14. Она является маркером активации моноцитов и функциональной активности макрофагов (Zingaropoli M.A. et al., 2021). Как известно, пролиферация и активация моноцитов/макрофагов являются важным звеном в инициации иммунопатогенеза широкого спектра инфекций, в том числе патогенеза пневмонии при COVID-19 (Li X. et al., 2020). Молекула CD14 является поверхностным гликопротеином, экспрессирующимся на поверхности моноцитов, макрофагов и активированных нейтрофилов. Служит рецептором бактериального липополисахарида, который является основным компонентом поверхностной мембраны грамотрицательных бактерий (Wright S.D. et al., 1990). CD14 играет важную роль в инициации иммунного ответа на бактериальные патогены. Он не прямо, но задействован на продукции клетками провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α (Dentener M.A. et al., 1993). CD14-зависимый механизм развития воспалительных реакций задокументирован при остром респираторном дистресс-синдроме, при

28

саркоидозе, бронхиальной астме. В ходе активационных процессов происходит образование растворимых молекул CD14 (sCD14) путем протеолитического отщепления от поверхностной мембраны моноцитарно-макрофагальных клеток мембранной молекулы CD14 (Martin T.R. et al., 1997; Striz I. et al., 1995; Dubin W. et al., 1996).

Макрофаги и моноциты вносят важный вклад во врожденные и адаптивные иммунные реакции. Моноциты — это клетки врожденной иммунной системы, участвующие в воспалительных реакциях, фагоцитозе, презентации антигена и множестве других иммунных функций. Как при стерильном, так и при нестерильном воспалении циркулирующие моноциты поступают путем экстравазации в периферические ткани, где дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки. У людей моноциты делят на три субпопуляции, основываясь на экспрессии клетками молекул CD14 и CD16: классические ($CD14^{++}CD16^{-}$), промежуточные ($CD14^{++}CD16^{+}$) и неклассические ($CD14^{+}CD16^{+}$) (Ziegler-Heitbrock L. et al., 2010). При вирусных инфекциях моноциты реагируют повышенной экспрессией провоспалительных сигнальных молекул, что показано, например, в случае инфекций, вызванных вирусами гриппа, чикунгунии, герпеса человека и Зика (Nikitina E. et al., 2018).

Повышенная продукция как sCD14, так и sCD163 связана с врожденным иммунным ответом, их выработка происходит после инфицирования клеток-мишеней, таких как моноциты и тканевые макрофаги. Высвобождение с поверхности мембраны молекул sCD14 моноцитами опосредуется транслокацией микробных продуктов из кишечника в системный кровоток (Kitchens R.L. et al., 2005; Brenchley J.M. et al., 2006). Высокие уровни sCD14 в плазме крови были зарегистрированы у пациентов с бактериальной пневмонией и диффузными интерстициальными заболеваниями легких и, как указывалось выше, при остром респираторном дистресс-синдроме (Martin T.R. et al., 1997). Данные относительно уровня молекул sCD14 в плазме крови у пациентов с COVID-19 свидетельствуют о

потенциальном их применении в качестве прогностических маркеров (Gómez-Rial J. et al., 2020).

На раннюю активацию моноцитарной/макрофагальной системы указывают высокие уровни sCD14 у больных COVID-19 при поступлении в клинику, обнаруженные несколькими исследовательскими группами. Наиболее высок уровень молекул sCD14 был в крови больных с острым респираторным дистресс-синдромом (Gómez-Rial J. et al., 2020). Эти данные подчеркивают наличие более высокой иммунной активации моноцитарной линии у пациентов, у которых развился острый респираторный дистресс-синдром, нередко с летальным исходом, по сравнению с пациентами, у которых этого не произошло. Наличие повышенного уровня данного растворимого маркера активации моноцитов в момент госпитализации способно дать ценную прогностическую информацию при тяжелом течении COVID-19.

Обнаружена положительная корреляция между уровнями sCD14 и D-димера в плазме, указывающая также на возможную связь между активацией моноцитов и гиперкоагуляцией, что является одним из основных осложнений при COVID-19. Также обнаружена положительная корреляция между содержанием sCD14 и уровнем ферритина в плазме крови больных COVID-19, что предполагает связь между высоким уровнем ферритина и активацией моноцитов в периферической крови (Ghozali M. et al., 2018). Наконец, найдена отрицательная корреляция между уровнем в плазме крови растворимых молекул CD14 и относительным содержанием неклассических моноцитов, характеризующихся менее плотной экспрессией мембранной молекулы CD14. В сумме приведенные данные указывают на важную роль растворимых молекул CD14 и CD163 как маркеров активации моноцитов в патогенезе COVID-19 (Zingaropoli M.A. et al., 2021).

После контакта с инфекционным патогеном N-концевая последовательность мембранной молекулы CD14, имеющая молекулярную массу 13 кДа, отщепляется и высвобождается в циркуляцию. Этот

растворимый подтип молекулы CD14 известен как P-SEP (пресепсин) (Zou Q., Wen W., Zhang X.C., 2014; Aliu-Bejta A. et al., 2020). Точная роль P-SEP до сих пор неизвестна, но считается, что он участвует в фагоцитозе микробов. Он может взаимодействовать с В-клетками и Т-клетками, осуществляя регуляцию иммунного ответа, а также действует как рецептор для липополисахарида, который присутствует в клеточных стенках грамотрицательных бактерий (Chenevier-Gobeaux C. et al., 2015; Arai Y. et al., 2015). Сообщалось о повышении уровня P-SEP в сыворотке крови у пациентов с сепсисом (Zhang X. et al., 2015; Yang H.S. et al., 2018). Продемонстрировано повышение уровня P-SEP при COVID-19. Его уровень повышен в большей степени у умерших пациентов с COVID-19. Тяжелое течение характеризуется более высоким уровнем P-SEP по сравнению с умеренным и легким течением. Уровень P-SEP достоверно коррелирует с содержанием в крови С-реактивного белка и других маркеров воспаления (Zaninotto M. et al., 2020; Schirinzi A. et al., 2020; Fukada A., 2020).

На поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов с достаточно высокой плотностью экспрессируется белок TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells-1). Он является членом суперсемейства иммуноглобулинов и модулирует иммунный ответ, увеличивая или уменьшая сигнал Toll-подобного рецептора TLR-4 (Tammaro A. et al., 2017; Dantas S. et al., 2020). В свою очередь активация TLR-4 стимулирует TREM-1 к расщеплению металлопротеиназой, и он выходит в окологклеточное пространство в виде растворимой формы TREM-1 (sTREM-1). Он также активирует воспалительные реакции при бактериемии, взаимодействуя с TLR3, TLR7, TLR8, которые вовлечены в противовирусный ответ, и иницируя сигналы, приводящие к секреции провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 β и TNF- α . Следует отметить, что коронавирусы представляют собой большое семейство вирусов с одноцепочечной РНК, которая в основном распознается TLR7 и TLR8 (Lemarie J., Barraud D., Gibot S., 2015; Doughty C. et al., 2020).

Сообщалось о роли sTREM-1 в диагностике и прогнозировании сепсиса и системного воспаления (Chen M., Zhu Y., 2020; Wu Y. et al., 2012; Wright S.W. et al., 2020). Высказано предположение, что TREM-сигнальный путь макрофагов или моноцитов также может быть вовлечен в развитие цитокинового шторма при инфицировании SARS-CoV-2 (Merad M., Martin J.C., 2020). Представлены данные о высоком содержании sTREM-1 в крови тяжелых больных с COVID-19 и о его высокой прогностической точности в прогнозировании 30-дневной смертности больных (Van Singer M. et al., 2021; de Nooijer A.H. et al., 2021).

Поскольку повышенные уровни TREM-1 приводят к повышенной продукции цитокинов и хемокинов, в том числе моноцитарного хемотаксического белка, предполагается, что они имеют непосредственное отношение к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов. Это может свидетельствовать о связи между активацией TREM-1 и увеличением частоты тромбоэмболических событий, наблюдаемых при COVID-19 (de Nooijer A.H. et al., 2021).

Y. Lévy et al. (2021) в большом когортном обследовании больных COVID-19 провели фенотипический анализ 52 популяций клеток иммунной системы клеток, из которых 23 показали существенные различия между пациентами с COVID-19 и здоровыми донорами. В том числе у пациентов с COVID-19 обнаружилось значительное снижение относительного содержания CD3⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-клеток, а также клеток с активационным фенотипом (CD38⁺HLA-DR⁺). У пациентов с COVID-19 также наблюдалось пониженное относительное содержание покоящихся В-клеток памяти при повышенном содержании активированных В-клеток памяти. Обнаруживались также различия в популяционном составе натуральных киллеров, моноцитов, $\gamma\delta$ Т-клеток и дендритных клеток. Кроме того, была проведена оценка сывороточного содержания 71 цитокина, хемокина и фактора воспаления. У больных COVID-19 обнаруживалось

повышение содержания 42 факторов, и только уровни гранзима В и IL-21 были понижены у больных новой коронавирусной инфекцией.

Транскрипционный анализ 29 302 последовательностей РНК показал в 4 079 случаях изменение в сравнении со здоровыми донорами уровня экспрессии в несколько раз ($\geq 1,5$). В том числе в 1 904 случаях экспрессия была повышена, а для 2 175 транскриптов экспрессия была понижена. Наибольшее количество изменений соответствовало генам, отвечающим за пути, связанные с сигнальными путями нейтрофилов, продукцией интерферонов, реакцией рецепторов Т- и В-клеток, метаболизмом, синтезом белка и регуляторов eIF2 и с сигнальными путями рапамицина (mTOR). Среди наиболее высоко экспрессируемых генов выделялся ген, кодирующий молекулу CD177, специфический маркер адгезии нейтрофилов к эндотелию и трансмиграции. Повышенный уровень экспрессии гена CD177 соответствовал повышенному содержанию растворимого белка CD177 в сыворотке крови больных COVID-19. Иммуноферментный анализ уровня sCD177 продемонстрировал, что он является показателем течения COVID-19, не зависящим от диабета, хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронических заболеваний легких или возраста пациента. Было обнаружено, что динамика уровня sCD177 в сыворотке крови тесно связана с тяжестью заболевания COVID-19, необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии и выживаемостью. Уровень белка sCD177 снижался у выздоравливающих пациентов, оставаясь высоким у умирающих (Lévy Y. et al., 2021).

Еще одним белком, участвующим в реализации механизмов врожденного иммунитета, является рецептор конечных продуктов гликирования (Receptor for advanced glycation end product, RAGE). Он представляет собой белок массой 35 кДа и относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Кодирован одним из генов III класса генов главного комплекса гистосовместимости и является паттерн-распознающим рецептором, узнающим ряд DAMP. Лигандами рецептора являются в первую

очередь конечные продукты гликирования (AGEs), а также белки S100/калгранулин и HMGB1 (high-mobility group protein B1), амилоидный β -пептид, продукты распада межклеточного матрикса (например, фрагменты фибронектина). Конечные продукты гликирования оказывают влияние на клетки практически всех типов и считаются одним из факторов, вносящих вклад в старение и в развитие связанных со старением хронических заболеваний (Glenn J.V., Stitt A.W., 2009; Semba R.D. et al., 2009, 2009a). Показана роль конечных продуктов гликирования в развитии болезни Альцгеймера, инфаркта миокарда, а также сахарного диабета (Simm A. et al., 2007; Srikanth V. et al., 2011).

Основное токсическое действие конечных продуктов гликирования связано с запуском образования поперечных сшивок между молекулами клеточных полимеров, что приводит к внутренним повреждениям в клетках и в конце концов к апоптозу. Взаимодействие с лигандами вызывает активацию различных факторов транскрипции, вызывающих воспалительные реакции, в первую очередь NF- κ B. Связывание конечных продуктов гликирования влечет активацию мембранного RAGE, что увеличивает синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, индукцию окислительного стресса и факторов роста. RAGE в значительной степени экспрессируется на мембранах эндотелиоцитов, иммунных и эмбриональных клеток, альвеолоцитов, миоцитов, клеток глии. Активация RAGE на T-клетках — одно из ранних событий, способствующих началу их дифференцировки по Th1-пути, то есть по пути воспаления. В отличие от других рецепторов, связывание лигандов с которыми приводит к быстрой деградации рецептор-лигандного комплекса, данный комплекс активен и стабилен, что значительно увеличивает тяжесть и длительность воспалительного ответа. В итоге однажды активированный каскад реакций сложно остановить (Huttunen H.J. et al., 1999; Yeh C.H. et al., 2001).

RAGE существует в двух формах: мембраносвязанной (mRAGE) и растворимой (sRAGE) (Neeper M. et al., 1992). sRAGE содержит только

внеклеточный домен и является рецептором-ловушкой для лигандов RAGE. Он предотвращает связывание лигандов с mRAGE, тем самым тормозя воспаление (Oczypok E.A., Perkins T.N., Oury T.D., 2017). Показано, что проверка действия sRAGE на различных модельных животных снижает воспалительную реакцию (Ekong U. et al., 2006). sRAGE играет важную роль в патогенезе таких заболеваний легких, как хроническая обструктивная болезнь легких и острый респираторный дистресс-синдром (Nakamura T. et al., 2011).

Изучена связь между поражением легких, возрастом и уровнями sRAGE в сыворотке крови у пациентов с COVID-19. По сравнению со здоровой контрольной группой в крови больных с бессимптомным COVID-19 уровни sRAGE были повышены. При этом пациенты с бессимптомным COVID-19 без поражения легких были моложе пациентов с поражением легких. Уровень sRAGE у более старших (пожилых) пациентов оказался ниже нормы (Kehribar D.Y. et al., 2021).

Возраст считается наиболее важным фактором риска, связанным с заболеваемостью и смертностью при COVID-19 (Wong Y.L.S. et al., 2020). Другие важные факторы риска включают сопутствующие заболевания, такие как ХОБЛ, атеросклероз, сердечная недостаточность (Falcone C. et al., 2005), гипертония (Geroldi D. et al., 2005), а также курение (Zhou F. et al., 2020). Известно, что у молодых людей и лиц без сопутствующих заболеваний COVID-19 имеет бессимптомное или умеренное течение. Показано, что в процессе старения возникают изменения в экспрессии RAGE. В то время как экспрессия провоспалительного mRAGE и его лигандов увеличивается, уровень противовоспалительного sRAGE снижается (Janeway S.A., Medzhitov R., 2002; Bianchi M.E., 2007; Hallam K.M. et al., 2010). Такая провоспалительная картина может объяснить устойчивый и чрезмерный иммунный ответ на COVID-19 у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, лица с бессимптомным COVID-19 в исследовании Kehribar D.Y. et al. были значительно моложе и имели высокий уровень sRAGE, что защитило их от обострения заболевания и возникновения чрезмерной воспалительной реакции. С другой стороны, пациенты с поражением легких были старше, и уровни противовоспалительного sRAGE у них оказались значительно ниже, а уровни белков острой фазы повышались. Полученные данные свидетельствуют о важной роли sRAGE в обострении COVID-19 наряду с другими растворимыми формами мембранных белков клеток иммунной системы (Kehribar D.Y. et al., 2021).

Нарушения регуляции иммунного ответа у пациентов с COVID-19, проявляющиеся чрезмерными воспалительными реакциями (гипервоспалением) и цитокиновым штормом, играют решающую роль в иммунопатогенезе COVID-19 и связанных с ним заболеваний и, к сожалению, нередко приводящих к смертельному исходу (Tahaghoghi-Najghorbani S. et al., 2020). Выявлено большое количество факторов риска, которые предрасполагают людей к COVID-19 и тяжести заболевания, например, возраст, пол, группы крови, ожирение, хронические заболевания и статус витамина D (Fakhroo A.D., Al Thani A.A., Yassine H.M., 2020). Наряду с этим понимание особенностей функционирования иммунной системы имеет основополагающее значение для выявления медиаторов, вызывающих нарушение регуляции иммунного ответа и гипервоспаление у пациентов с COVID-19.

Одним из факторов, регулирующих работу иммунной системы, является белок ST2 (soluble suppressor of tumorigenicity 2, sST2). Он принадлежит к семейству рецепторов IL-1, и впервые был описан как фактор, участвующий в пролиферации клеток (Tominaga S., 1989). Впоследствии экспрессия ST2 была обнаружена в таких типах клеток, как макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, остеокласты, остеобласты и адипоциты. Наряду с трансмембранной формой ST2 (ST2L) существует растворимая секретлируемая форма (sST2),

обладающая биологической активностью (Tominaga S., Kuroiwa K., Tago K., 1999). Циркулирующая в крови изоформа sST2 не содержит трансмембранных и цитоплазматических доменов, имеющих у ST2L, и взамен включает только уникальную С-концевую последовательность из девяти аминокислот (Gächter T., Werenskiold A.K., Klemenz R., 1996). Лигандом ST2 служит IL-33. Являясь алармином и членом семейства цитокинов IL-1, он секретируется при повреждении большинства типов клеток (Schmitz J., Owyang A., Oldham E., 2005). Освобожденный из поврежденной ткани IL-33 связывает свой мембранный рецептор ST2L и стимулирует воспалительные реакции путем активации макрофагов, тучных клеток, Th2 и экспрессии цитокинов и хемокинов (Kakkar R. et al., 2012). Путь IL-33/ST2L может быть заблокирован в присутствии рецептора-ловушки sST2. Растворимый рецептор, хорошо связывающий IL-33, предотвращает взаимодействие с ST2L и, следовательно, активацию внутриклеточного пути передачи сигнала.

Таким образом, растворимая форма мембранного белка ST2, обнаруживаемая в сыворотке крови человека и действующая в качестве рецептора-ловушки для IL-33, предотвращает Т-клеточные иммунные реакции, опосредованные IL-33. Показано, что сывороточный sST2 является новым биомаркером при нескольких вирусных инфекционных заболеваниях, при остром респираторном дистресс-синдроме, сепсисе и других патологиях. Продемонстрировано, что концентрации растворимого ST2 коррелируют со степенью повреждения тканей (Ragusa R. et al., 2021; Zizzo G., Cohen P.L., 2020; Kotsiou O.S., Gourgoulialis K.I., Zarogiannis S.G., 2018). Сверхэкспрессия sST2 обнаружена у астматиков (Watanabe M., Nakamoto K., Inui T., 2018). Высокий уровень sST2 служит предиктором тяжелого течения астмы. Ось IL-33/ST2 участвует в формировании легочного фиброза. Исследования *in vivo* показали, что при введении мышам про-фиброзных препаратов, таких как блеомицин, уровень экспрессии IL-33 повышался и развивался легочный фиброз. Ось IL-33/ST2L индуцирует поляризацию и

активацию Th2 с последующим высвобождением IL-4, IL-5 и IL-13 (Xu J., Zheng J., Song P., 2016). Эти цитокины способствуют дифференцировке макрофагов в макрофаги 2 типа (M2) и активации фибробластов с последующим ремоделированием внеклеточного матрикса легких. Li et al. показано, что профибротические эффекты блеомицина снижаются у мышей после применения моноклональных антител к ST2 (Li D., Guabiraba R., Besnard A.G., 2014). В ретроспективном исследовании установлено, что циркулирующие уровни sST2 у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом были значительно выше нормы. Это свидетельствует о возможности использования sST2 в качестве биомаркера легочного фиброза (Tajima S. et al., 2003).

Сепсис представляет собой нерегулируемую воспалительную реакцию хозяина на инфекцию, которая может привести к полиорганной дисфункции. Во время сепсиса активируются многие воспалительные клетки, такие как макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и Th2, и высвобождается большое количество цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6 и IL-10) и хемокинов (IL-8). Результатом является иммунологический паралич, расширение сосудов, гипоксия, эндотелиальная дисфункция и иммунологически опосредованный тромбоз. Сепсис способен вызывать повышение циркулирующих уровней sST2, которое не зависит от источника инфекции. Уровни sST2 в сыворотке крови не выживших больных с сепсисом обычно выше в сравнении с выжившими. Предложено использовать показатель уровня sST2 в качестве прогностического биомаркера у пациентов с сепсисом (Xu H. et al., 2017). Показано, что циркулирующие уровни sST2 связаны со степенью эндотелиальной дисфункции. Учитывая, что стенка сосуда у пациентов с сепсисом подвергается повреждениям, было высказано предположение, что фибробласты под сосудистым эндотелием продуцируют sST2 и что рецептор-ловушка для IL-33 может высвобождаться в кровь только после разрушения эндотелия (Homsak E., Gruson D., 2020).

В клинических исследованиях sST2 был признан важным прогностическим маркером у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая пациентов с хроническим заболеванием почек, где оценка уровня sST2 позволяет лучше оценить риск пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. sST2 также признан важным маркером для мониторинга лечения пациентов с сердечной недостаточностью (Homsak E., Gruson D., 2020). Ген ST2 может быть экспрессирован в нескольких типах клеток, и в зависимости от типа ткани ST2 может выполнять разные функции. Фибробласты и кардиомиоциты сердца экспрессируют ST2. Его продукция повышается при нарушениях в работе сердечной мышцы. Показано, что сигнализация через мембранный ST2 предотвращает апоптоз кардиомиоцитов при инфаркте миокарда. Сделан вывод о важной роли оси IL-33/ST2L в защите сердечной мышцы. С использованием животной модели ишемии/реперфузии показано, что введение мышам цитокина IL-33 снижает апоптоз, улучшает сократительную функцию и выживаемость, а sST2 отменяет эти эффекты (Seki K., Sanada S., Kudinova A.Y., 2009).

Обнаружено, что уровень циркулирующего sST2, но не уровень IL-33, выше у пациентов с острым инфарктом миокарда, а также у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. Уровень sST2 коррелирует с показателями ремоделирования сердца, снижением фракции выброса и нейрогормональными нарушениями (Weinberg E.O. et al., 2003). sST2 классифицирован как эффективный прогностический биомаркер для оценки риска фиброза миокарда и для прогнозирования сердечных заболеваний и опасных для жизни событий (Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., 2013). Пороговое значение, предлагаемое для данного прогностического биомаркера, составляет 35 нг/мл. Подъем содержания в крови sST2 более 35 нг/мл тесно связан с повышенной смертностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а сам sST2 является более информативным предиктором неблагоприятных исходов, чем

натрийуретический пептид (Ky B., French B., McCloskey K., 2011; Felker G.M., Fiuzat M., 2013).

Была изучена роль sST2 в развитии COVID-19, определена взаимосвязь уровня sST2 с воспалительным статусом и тяжестью заболевания. Результаты показали, что уровень sST2 в сыворотке крови был значительно повышен у пациентов с COVID-19. Линейный регрессионный анализ продемонстрировал, что существует положительная корреляция между уровнем sST2 в сыворотке крови и уровнем С-реактивного белка у пациентов с COVID-19. И наоборот, уровни sST2 в сыворотке крови больных отрицательно коррелировали с количеством CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Более того, тяжелые случаи, приводящие к смерти, характеризовались наиболее высоким уровнем sST2 в сыворотке крови. Многофакторный логистический анализ показал, что повышенный уровень sST2 может быть независимым фактором риска смерти у пациентов с COVID-19. Высокий уровень sST2 у больных COVID-19 в сочетании со снижением количества Т-лимфоцитов отражает нарушение регуляции Т-клеточного иммунного ответа и тяжесть инфекции (Zeng Z. et al., 2020).

Предполагается, что высокая концентрация sST2 в крови при сердечно-сосудистой патологии у больных COVID-19 влияет на антигипертрофическую и антиапоптотическую роль системы IL-33/ST2L в сердце, приводя к ухудшению исходов у пациентов с COVID-19. Кроме того, если принять во внимание, что фиброз легких может быть вторичным осложнением у пациентов после COVID-19 и что система IL-33/ST2 участвует в активации фибробластов и ремоделировании внеклеточного матрикса, то оценка циркулирующих уровней sST2 может быть использована в качестве прогностического биомаркера формирования фиброза легких у пациентов с COVID-19 (Ragusa R. et al., 2021).

АКТИВАЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ ЛИМФОЦИТОВ И COVID-19

COVID-19, который, как известно, вызывается вирусом SARS-CoV-2, характеризуется пневмонией и сильными воспалительными реакциями, сопровождающимися цитокиновым штормом. У большинства инфицированных SARS-CoV-2 наблюдается заболевание легкой или средней степени тяжести с последующим выздоровлением, но у части пациентов развивается тяжелое заболевание, характеризующееся острым респираторным дистресс-синдромом, сопровождающимся высокой смертностью. Как и при других высокопатогенных коронавирусных инфекциях человека (инфицирование MERS-CoV, SARS-CoV) тяжесть заболевания при COVID-19 возрастает по мере освобождения организма от вируса. Это свидетельствует о том, что тяжелое заболевание в основном вызвано разбалансированным и чрезмерным иммунным ответом хозяина, характеризующимся как элементами иммуносупрессии, так и сильными провоспалительными реакциями, опосредованными как врожденными, так и адаптивными иммунными реакциями, где одно из центральных мест принадлежит лимфоцитам.

Одним из маркеров активации лимфоцитов служит молекула CD25, являющаяся альфа-цепью рецептора IL-2 (IL-2Ra). Она может протеолитически отщепляться с мембраны активированных клеток и выступать в качестве растворимого маркера активационных процессов. За два года, прошедшие от начала новой коронавирусной инфекции, опубликован ряд работ, описывающих изменения в содержании растворимых молекул CD25 (sCD25) у больных COVID-19 и их возможную мониторинговую и прогностическую значимость. Описана отрицательная корреляция между уровнями sCD25 в сыворотке крови и количеством Т-клеток у пациентов с COVID-19. В работе Xie M. et al. наряду с повышением уровня цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α было показано повышение уровня растворимого CD25 (sCD25) у пациентов с тяжелым

течением COVID-19 в сравнении с нетяжелыми случаями. Пожилой возраст, артериальная гипертензия, диабет, повышенные уровни sCD25, IL-6, IL-10 и TNF- α были положительно связаны с тяжелым течением заболевания. Однако только sCD25 был идентифицирован как независимый фактор риска тяжести и показал положительную связь с продолжительностью определения вирусной РНК в организме больного, что предполагает наличие длительной персистенции вируса и/или дефектный противовирусный иммунитет у пациентов с высоким уровнем sCD25. Уровень sCD25 в крови больных отрицательно коррелировал с количеством лимфоцитов (лимфопения) как при тяжелой, так и при легкой форме и положительно коррелировал с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP). У пациентов с COVID-19, имеющих наиболее высокие уровни sCD25, наблюдалась более высокая частота полиорганных поражений, включая острый респираторный дистресс-синдром, повреждение печени и почек (Xie M. et al., 2021).

Повышенный уровень sCD25 в крови может быть результатом усиления экспрессии CD25 на активированных лимфоцитах и/или усиленного протеолитического расщепления мембранного CD25 при развитии воспаления. В отличие от высоких концентраций sCD25 при COVID-19 сообщалось о снижении уровней растворимых дифференцировочных молекул FasL и CD62L (Buszko M. et al., 2020), что указывает на специфическое повышение активности протеолитического расщепления CD25. Предполагается, что повышение уровня sCD25 при COVID-19 в первую очередь обусловлено усилением экспрессии поверхностного CD25 на активированных иммунных клетках.

Среди протестированных маркеров воспаления sCD25 был единственным маркером, который показал положительную связь с продолжительностью выделения организмом вируса. В совокупности полученные Xie M. et al. данные позволяют сделать заключение, что при COVID-19 среди протестированных в данной работе маркеров только sCD25

связан с тяжестью заболевания и потенциальной неэффективностью элиминации вируса (Xie M. et al., 2021).

Кроме того, этим же авторским коллективом с использованием мышиной модели острой вирусной инфекции был продемонстрирован наиболее высокий уровень sCD25 в бронхоальвеолярном лаваже у животных с недостаточным противовирусным ответом и отсроченной элиминацией вируса. Повышенному содержанию sCD25 в крови соответствовала экспансия CD25⁺ CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих на мембране PD-1 с провоспалительным потенциалом. Повышение содержания аналогичной популяции Т-клеток было выявлено у больных тяжелой формой COVID-19 по сравнению с пациентами с умеренным течением заболевания. Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что высокие уровни sCD25 у пациентов с COVID-19 вероятно являются результатом недостаточного противовирусного иммунного ответа и указывают на экспансию провоспалительных Т-клеток, которые усиливают тяжесть заболевания.

Выдвинута гипотеза, что сигнализация через IL-2 и его мембранный рецептор связана с индукцией лимфопении при COVID-19. У тяжелых пациентов с COVID-19 наблюдается повышенный уровень sCD25, который может высвобождаться с поверхности клеток из-за вызванного воспалением усиленного протеолитического расщепления. Это приводит к связыванию IL-2 растворимым CD25, блокаде действия IL-2 как ростового фактора лимфоцитов и в конечном итоге к лимфопении, часто наблюдаемой при тяжелом течении COVID-19, сопровождающемся пневмонией. Известно, что добавление *in vitro* рекомбинантного растворимого CD25 может ингибировать пролиферацию и функции Т-клеток крови путем нарушения передачи сигналов через рецептор IL-2 (Xie M. et al., 2021; Zhang J.Y., Wang X.M., Xing X., 2020; Quartuccio L. et al., 2021; Zhang Y. et al., 2020).

Молекулярный механизм, лежащий в основе различий между цитолитической и провоспалительной функциями Т-клеток, до конца не изучен. IL-2 и его рецепция имеют решающее значение для пролиферации,

дифференцировки и функционирования многих популяций Т-клеток, включая Т-регуляторы, другие популяции CD4⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-клетки. Модуляция взаимодействия IL-2 со своим рецептором на мембране лимфоцита с помощью растворимой формы рецептора может приводить к драматическим изменениям в механизмах активации Т-клеток. Нарушение баланса между противовирусным и неспецифическим провоспалительным ответами CD8⁺ Т-клеток при COVID-19 также подтверждается наблюдением в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже большей клональности Т-клеточного рецептора Т-клеток, нарушенным интерфероновым ответом, глубоким иммунным истощением с искаженным репертуаром Т-клеточных рецепторов и широкой экспансией Т-клеток. (Liao M., Liu Y., Yuan J., 2020; Zhang J.Y., Wang X.M., Xing X., 2020). Проведенные ранее наблюдения за больными, инфицированными SARS-CoV и MERS-CoV, показали отсутствие у больных адекватного раннего интерферонового ответа, что сказывалось на тяжести заболевания (Vabret N., Britton G.J., Gruber C., 2020). У пациентов с COVID-19 в тяжелом и критическом состояниях также наблюдалось нарушение интерферонового ответа (Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., 2020). Предполагается, что нарушение передачи сигналов IFN-I, по крайней мере частично, вызывает недостаточный противовирусный иммунитет из-за слабого иммунного праймирования, слабой активации Т-клеток. Это приводит к снижению противовирусной активности и тяжелому течению заболевания.

В исследовании Hou H. et al. в крови больных новой коронавирусной инфекцией также определялись уровни ряда маркеров воспаления и в том числе уровень sCD25. Обнаружено повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, цитокинов IL-6, IL-8, ФНО- α и содержания sCD25. В то же время с увеличением тяжести заболевания содержание лимфоцитов значительно снижалось. Количество sCD25 положительно коррелировало с уровнем других цитокинов и отрицательно коррелировало с количеством

лимфоцитов. Соотношение содержания sCD25 к содержанию лимфоцитов значительно повышалось у тяжелых пациентов и пациентов, отнесенных в группу критических по риску смерти. Показатель соотношения содержания sCD25 к содержанию лимфоцитов у больных COVID-19 повышался намного значительнее других маркеров. Он падал у выздоравливающих пациентов, но в еще большей степени увеличивался с ухудшением состояния больного, коррелировал с исходом COVID-19. По сравнению с другими тестированными маркерами показатель соотношения содержания sCD25 к содержанию лимфоцитов демонстрировал более высокую чувствительность и специфичность при дифференцировке критических пациентов и пациентов с легкой или тяжелой степенью заболевания. Показатель соотношения содержания sCD25 к содержанию лимфоцитов предложен авторами в качестве эффективного биомаркера для ранней идентификации тяжелого COVID-19 и прогнозирования клинического прогрессирования заболевания (Нои Н., 2020). В дополнительных исследованиях с использованием той же панели биомаркеров воспаления было определено пороговое значение концентрации sCD25 ($> 804,5$ пг/мл) для развития критического течения COVID-19 (García-Gasalla M. et al., 2021). Показано также, что возраст более 60 лет и повышенный уровень sCD25 достоверно связаны со смертностью. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что только уровни sCD25 достоверно коррелировали с вероятностью смерти больных (Кава Н., Каји М., Usuda D., 2021).

В одноцентровом ретроспективном исследовании, проведенном другой группой авторов, у больных COVID-19 с диабетом и без диабета было осуществлено сравнение уровней сходного перечня биомаркеров воспаления. У пациентов с тяжелой формой COVID-19, осложненной диабетом, были выявлены более высокие уровни лейкоцитов, нейтрофилов, высокочувствительного С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, sCD25, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли альфа. Показано, что наличие диабета приводит к увеличению риска смерти, что связано с повышенным

содержанием в крови растворимых факторов воспаления, в том числе sCD25 (Yan Y. et al., 2020). Показано, что воспалительная реакция у пациентов с тяжелым COVID-19 не ингибируется натуральными киллерами (NK-клетки), что является одной из причин развития цитокинового шторма. У госпитализированных пациентов с COVID-19 оценена функциональная активность NK-клеток, а также уровень связанных с их активностью цитокинов и растворимых медиаторов воспаления. Обнаружено значительное снижение количества NK-клеток и цитолитической активности по сравнению со здоровыми лицами. IL-12, IL-15 и IL-21, которые важны для активности NK-клеток, в крови больных не выявлялись. В то же время концентрация sCD25 в сыворотке крови была значительно повышена и обратно коррелировала с процентным содержанием NK-клеток. Авторы делают заключение, что нарушение цитолитической активности NK-клеток на фоне повышенного содержания sCD25 соответствовало гипервоспалению (Osman M. et al., 2020).

Поскольку основной причиной смерти пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, является острый респираторный дистресс-синдром, проведено исследование, направленное на определение связи между сывороточными маркерами воспаления и смертностью у пациентов с COVID-19 с дыхательной недостаточностью. Обнаружено, что содержание в крови сывороточного креатинина, тропонина, прокальцитонина и растворимого CD25 изначально при поступлении больных в стационар было повышено в большей степени в группе невыживших больных. Продемонстрировано, что именно sCD25 может предсказывать смертность у пациентов с COVID-19 с дыхательной недостаточностью. Его устойчивое повышение свидетельствует о чрезмерном воспалении и отражает тяжесть COVID-19 у пациентов, особенно страдающих дыхательной недостаточностью (Grazioli S. et al., 2021).

Одним из последствий новой коронавирусной инфекции является постковидная депрессия, которая поражает до 40 % людей, перенесших

инфекцию SARS-CoV-2. Важным вопросом для поддержания психического здоровья населения является как поиск причин этого осложнения, так и поиск его биомаркеров для проведения быстрого выявления и реабилитации пострадавших пациентов. Осуществлен поиск биомаркеров основного депрессивного расстройства, которое присутствует у пациентов с COVID-19 и может влиять на развитие постковидной депрессии. Среди выявленных биомаркеров одним из наиболее важных является повышенный уровень sCD25, а также повышенный уровень растворимого рецептора IL-6. Полученные результаты указывают на участие данных растворимых рецепторов в этиопатогенезе постковидной депрессии (Lorkiewicz P., Waszkiewicz N., 2021).

Исследовано содержание sCD25, IL-6 и IL-10 в крови большой когорты госпитализированных пациентов с COVID-19 средней и критической степени тяжести до и после получения иммуномодулирующей терапии глюкокортикоидами и тоцилизумабом (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6). Тоцилизумаб селективно связывается и ингибирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Пациенты, получавшие тоцилизумаб, имели более высокую частоту повышения уровня IL-6 и sCD25 и понижения уровня IL-10. Кластерный анализ выявил связь между более высоким уровнем IL-6, sCD25 при поступлении в клинику и тяжестью заболевания. Средние уровни IL-6 и sCD25 были связаны с повышенной смертностью больных, а пациенты с повышенным уровнем IL-6, IL-10 и D-димера, получавшие тоцилизумаб, с большой вероятностью получали также глюкокортикоиды. Показано, что увеличение уровня sCD25 может происходить на фоне назначения тоцилизумаба и глюкокортикоидов. Обсуждаются детали проведения иммуномодулирующей терапии в проблемных случаях (Azmy V. et al., 2021).

Мембранная молекула CD26 является сериновой экзопептидазой, называемой также DDP4 (дипептидил пептидаза 4). Она представляет собой консервативный многофункциональный трансмембранный гликопротеин

II типа, который присутствует в димерной форме на поверхности клеток. CD26 присутствует на многих типах клеток иммунной системы, а также на эпителиальных клетках легких, эндотелиальных мембранах поджелудочной железы, тонкой кишки, печени, почек, предстательной железы, плаценты. Мембранный CD26 образует молекулярный комплекс с аденозиндезаминазой, которая является ферментом клеточной поверхности, катализирующим необратимое дезаминирование аденозина (Abbott C.A. et al., 1999). Взаимодействие CD26 и аденозиндезаминазы приводит к активации Т-клеток, что в свою очередь приводит к увеличению циркулирующего в биологических жидкостях растворимого CD26 (Kameoka J. et al., 1993; De Meester I. et al., 1994). В связи с этим CD26 относят к активационным антигенам Т-клеток.

В экспериментах *in silico* показано, что при попадании в клетки дыхательных путей домен S1 спайкового гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 способен связываться с молекулой CD26 (Vankadari N., Wilce J.A., 2020; Radzikowska U. et al., 2020). Необходимо отметить, что информация о рецепторной роли CD26 ранее была представлена в отношении вирусов MERS-CoV и SARS-CoV (Raj V.S. et al., 2013; Lu G. et al., 2013). Различная экспрессия на клетках ACE-2 и CD26, как рецепторов нового коронавируса, способна объяснить гетерогенность клинических признаков у людей, больных COVID-19. Для проникновения в клетки S белку SARS-CoV-2 требуются протеазы, такие как фурин, трипсин, трипсиноподобная протеаза дыхательных путей человека, катепсин-L или трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2). С помощью данных протеаз ACE-2 активируется протеолитическим расщеплением, получает способность связаться с SARS-CoV-2, а CD26 вероятно выступает в роли корецептора (Raha A.A. et al., 2020). Уникальные остатки спайкового гликопротеина SARS-CoV-2, которые, по теоретическим расчетам, связывают ACE-2, также могут взаимодействовать с CD26 (Vankadari N., Wilce J.A., 2020).

Молекула CD26 играет важную роль в метаболизме глюкозы, отщепляет дипептиды от N-конца гормонов и хемокинов, которые содержат пролин или аланин в предпоследнем положении, регулируя тем самым их биологическую активность. CD26 обладает способностью расщеплять такие инкретины, как глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), участвующие в стимуляции секреции инсулина глюкозозависимым образом. CD26 процессирует также мозговой натрийуретический пептид (BNP) и хемокиновый стромальный фактор-1 α (SDF-1 α), участвующий в работе сердечно-сосудистой системы (Deacon C.F., 2019).

Функциональные последствия посттрансляционной модификации белков, опосредованной CD26, могут быть разными в зависимости от субстратов. Так, CD26 устраняет биологическую активность инкретинового гормона — глюкагоноподобного белка 1 (GLP-1). Это наблюдение привело к разработке ингибиторов CD26 (DPP4), которые успешно зарекомендовали себя в качестве терапевтических агентов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, поскольку они предотвращают инактивацию GLP-1, опосредованную CD26, и таким образом повышают чувствительность клеток к инсулину за счет продления периода полураспада GLP-1 (Mulvihill E.E., Drucker D.J., 2014).

Известна растворимая форма CD26. Она образуется путем протеолитического срезания трансмембранного белка с помощью матриксных металлопротеиназ с поверхности клеток и обнаруживается в ряде биологических жидкостей, в частности в плазме крови, моче и цереброспинальной жидкости. При этом белок сохраняет ферментативную активность (Mentlein R., 1999). Это позволяет ему оказывать многофункциональное действие через различные сигнальные пути, которые индуцируют и регулируют воспалительные процессы. Основным источником растворимого CD26 являются активированные лимфоциты (Casrouge A. et al., 2018).

Изменения в уровне sCD26 в периферической крови обнаружены при нескольких патофизиологических состояниях, включая сахарный диабет 2 типа и вирусные инфекции. Продемонстрировано, что при вирусном гепатите С высокий уровень sCD26 (sDPP4) в плазме крови связан с фиброзом печени (Ragab D., Laird M., Duffy D., 2013). Уровень sCD26 в сыворотке крови беременных женщин примерно в три раза выше, чем у небеременных и составляет примерно 3 мкг/мл. Экспрессия мРНК CD26 повышена в трофобластах плаценты, где она может индуцировать дифференцировку регуляторных Т-клеток и защищать плод от инфекций (Das C. et al., 2000). Эти результаты позволили авторам предположить, что новорожденные и маленькие дети могут быть защищены от COVID-19 из-за высокого уровня sCD26. Обнаружено значительное снижение уровней sCD26 в сыворотке крови с возрастом и у пациентов с сахарным диабетом второго типа по сравнению с контрольными группами, сопоставимыми по возрасту. Высказана гипотеза о том, что sCD26 играет важную роль в качестве рецептора-приманки для SARS-CoV-2, связывая вирус в околкеклеточном пространстве и тормозя проникновение вируса в клетку. Высокий уровень sCD26 в сыворотке может защитить от вирусной инфекции, блокируя рецептор от проникновения вируса, в то время как низкий уровень sCD26 может быть связан с более высоким риском инфекции (Raha A.A. et al., 2020).

Schlicht K. et al. также исследовали концентрацию циркулирующего растворимого CD26 (DPP-4) в сыворотке крови у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и у здоровых лиц. У больных COVID-19 уровни sCD26 также были значительно ниже по сравнению с контролем. Определена также концентрация sCD26 в сыворотке крови у пациентов, страдающих сепсисом, не вызванным коронавирусом. У этих испытуемых уровни sCD26 не отличались от их содержания у здоровых лиц. Представленные данные свидетельствуют о специфичном для COVID-19 снижении циркулирующего в крови sCD26. В настоящее время большинство данных указывают на то, что основным партнером для связывания нового коронавируса является

мембранный ACE-2. Тот факт, что уровень циркулирующей растворимой формы CD26 снижается у госпитализированных пациентов, может свидетельствовать о его регуляторной роли у больных COVID-19 (Schlicht K. et al., 2020). На культуре клеток ранее было продемонстрировано, что рекомбинантный растворимый CD26 ингибирует репликацию MERS-CoV в клетках VERO (Raj V.S. et al., 2013). Экзогенный sCD26 (DPP4) эффективно связывался с ADA и предотвращал образование эндогенного комплекса DPP4/CD26-ADA в дендритных клетках/макрофагах человека, что приводило к замедлению активации и пролиферации Т-клеток *in vitro*. То есть снижение концентрации sCD26 в крови больных COVID-19 можно рассматривать как вероятный патогенетический механизм развития заболевания.

Если рассматривать растворимый CD26 в качестве рецептора-ловушки для SARS-CoV-2, то повышение его концентрации путем введения экзогенного sCD26 может быть использовано для связывания вируса в кровотоке и межклеточном пространстве. Однако повышение уровня sCD26 одновременно может привести к воспалительным реакциям и бронхообструкции. Предполагается, что sCD26 способен ингибировать образование комплекса CCL5/RANTES с CCR5 (Iwata S. et al., 1999), что потенциально может привести к улучшению реакций врожденного иммунного ответа и уменьшению цитокинового шторма. Показано, что нарушение оси RANTES/CCL5-CCR5 моноклональным антителом против CCR5 снижает уровень IL-6 и вирусную нагрузку в крови пациентов с COVID-19 (Patterson B.K. et al., 2020). Высказано предположение, что в зависимости от особенностей течения COVID-19 возможно использование как рекомбинантного sCD26, так и его ингибиторов, то есть их комбинация (Zheng J. et al., 2013; Schlicht K. et al., 2020). В целом вопрос является чрезвычайно спорным и находится в стадии изучения.

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19

Как известно, COVID-19 характеризуется развитием воспалительных реакций, приводящих в случае осложненного течения к смерти больных. Важное значение для регуляции воспалительных реакций, поддержания сосудистого гомеостаза и проницаемости имеет эндотелий сосудов легких. Нарушение регуляторных процессов, связанных с функциями эндотелия, вносит существенный вклад в патогенез COVID-19 (Oliva A., 2019). Легочный эндотелий выполняет множество разнообразных функций как в физиологических, так и в патологических условиях. Рекрутирование воспалительных клеток в легкие опосредуется селектинами (Е-селектином, Р-селектином) и молекулами клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), экспрессируемыми на поверхности эндотелиальных клеток. Все эти молекулы проявляют свою функциональную активность как в мембранной, так и растворимой форме. Они либо хранятся внутриклеточно и высвобождаются вследствие протеолитического шеддинга, либо возникают в результате синтеза *de novo* в ответ на специфические цитокиновые сигналы. Цитокиновый шторм способствует переходу от защитного фенотипа эндотелиальных клеток к воспалительному, связанному с повышенной сосудистой проницаемостью, повреждением тканей и иммуотромбозом. Потеря эндотелиальными клетками молекул адгезии указывает на высокоактивированный эндотелий (Pober J.S., Sessa W.C., 2007).

Е-селектин (CD62E, ELAM-1) относится к семейству лектинов С-типа. Он конститутивно экспрессируется эндотелиальными и некоторыми другими клетками. Его экспрессия на клетках эндотелия индуцируется IL-1, TNF и IL-10 (Roldán V. et al., 2003). Цитокинзависимая активация Е-селектина опосредована связыванием NF-κB с регуляторными участками в промоторе гена, кодирующего Е-селектин. Важная функция Е-селектина состоит в обеспечении взаимодействия эндотелиальных клеток с циркулирующими клетками крови. Он замедляет роллинг лейкоцитов по стенке сосудов до

гораздо более низких скоростей, чем другие селектины, способствуя последующей остановке лейкоцитов. Е-селектин считается наиболее важным селектином для траффика клеток в очаги воспаления, и играет решающую роль в рекрутировании иммунных эффекторных клеток в очаги воспаления.

Е-селектин взаимодействует со специфическими рецепторами, экспрессирующимися на поверхности лейкоцитов и других клеток и модулирующими проницаемость эндотелия для лейкоцитов (Barthel S.R., 2007). Существует ряд лигандов Е-селектина, присутствующих на лейкоцитах и других клетках, включая опухолевые. Среди них лиганд Е-селектина (ESL-1), L-селектин (CD62L), лиганд гликопротеина Р-селектина-1 (PSGL-1, CD162), CD43 (сиалофорин лейкосиалин, галактогликопротеин), CD44 (Homing cell adhesion molecule 1 (HСAM1)), DR-3 (Death receptor 3), CLA (Cutaneous lymphocyte-associated antigen), Muc-1 и другие (Muz B. et al., 2021; Geng Y. et al., 2012). Е-селектин распознает в структуре своих лигандов разнообразные эпитопы гликанов, экспрессируемых на поверхности лейкоцитов человека и содержащих разные варианты $\alpha(1,3)$ -фукозы(Fac) и $\alpha(2,3)$ -сиаловой кислоты (Sia) на основной цепи лактозамина (Silva M., Videira P.A., Sackstein R., 2017).

Растворимый Е-селектин (sE-selectin) образуется путем протеолитического шеддинга с мембраны эндотелиальных клеток при их активации (Pigott R. et al., 1992; Leeuwenberg J.F. et al., 1992). Повышенный уровень sЕ-селектина в сыворотке крови свидетельствует о воспалении и обнаружен при ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Уровни циркулирующего sЕ-селектина неизменно высоки у лиц с хроническим воспалением (Gearing A.J., Newman W., 1993; Koch A.E. et al., 1993). Уровень sЕ-селектина повышен при аутоиммунных заболеваниях. Так, при ревматоидном артрите и рассеянном склерозе его рассматривают в качестве высокозначимого маркера прогнозирования тяжести заболевания (Egerer K. et al., 2003; Kuenz B. et al., 2005). Содержание sЕ-селектина в сыворотке крови повышено при псориазе и коррелирует со степенью псориатических

поражений. Для пациентов с псориазом предложено использовать тест на уровень sE-селектина в качестве маркера активности заболевания (Szepietowski J. et al., 1999). Показано также, что уровень sE-селектина в сыворотке крови положительно коррелирует с тяжестью опухолевого процесса, в том числе со стадией развития опухоли и метастазами (Muz V. et al., 2021). sE-селектин стимулирует миграцию и адгезию опухолевых клеток, одновременно ускоряя инфильтрацию тканей лейкоцитами и раковыми клетками, что приводит к прогрессированию опухоли и метастазированию. Было продемонстрировано, что механизм адгезии и пролиферации опухоли, опосредованный E-селектином, регулируется сигнальными путями NF- κ B и ERK, способствующими выживанию. Молекула DR-3, сверхэкспрессированная на клетках рака толстой кишки HT29 и SW620, взаимодействует с E-селектином, активирует антиапоптотические пути PI3K/NF- κ B, таким образом защищает раковые клетки от апоптоза (Kang S.-A. et al., 2016). Представлены данные, свидетельствующие о том, что концентрация

E-селектина и ICAM-1 в плазме крови у больных колоректальным раком может указывать на прогрессирование опухоли и метастазирование в печень (Dymicka-Piekarska V., Kemono H., 2009).

Определение биомаркеров опухоли в сыворотке крови с участием sE-селектина было предложено в качестве альтернативного и неинвазивного способа постановки диагноза рака легких. Совместная оценка сывороточных уровней растворимого фрагмента цитокератина 19 (Cyfra 21-1) и растворимого E-селектина показала чувствительность, равную 99,8 %. Сочетание двух маркеров может быть использовано при дифференциальной диагностике рака легких и доброкачественных заболеваний легких (Swellam M. et al., 2008).

sE-селектин участвует в ангиогенезе. Он является мощным медиатором хемотаксиса эндотелиальных клеток микрососудов кожи человека. Ангиогенез, индуцированный sE-селектином, преимущественно

опосредуется через сигнальный путь Src-PI3K (Kumar P. et al., 2003). Продемонстрировано также, что sE-селектин способен выступать в качестве хемотаксического агента моноцитов. Предполагают, что и в данном случае sE-селектин может опосредовать свои биологические функции через путь Src-MAPK (Kumar P., Osaka S., Koch A.E., 2001).

Кроме того, sE-селектин считается биомаркером повреждения эндотелия при самых разных состояниях, включая гиперхолестеринемию, гипертонию, диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

Повышенные концентрации sE-селектина, sICAM-1, sVCAM-1 обнаружены в крови детей с ожирением, гипертонией и диабетом, что рассматривается как признак активации эндотелия, а молекулы адгезии связаны с самыми ранними стадиями атеросклероза (Glowinska B. et al., 2005). Уровень растворимого E-селектина в сыворотке крови способен выступать в качестве предиктора смерти у больных сахарным диабетом с хронической сердечной недостаточностью (Czúcz J. et al., 2011; Muniyappa R., Iantorno M., Quon M.J., 2008). Растворимая форма E-селектина, высвобождаемая во время воспаления, предложена в качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции при сепсисе (Blann A.D. et al., 1995; Kjaergaard A.G. et al., 2016; Mochizuki K. et al., 2013). Показана прогностическая ценность уровней растворимого эндотелиального селектина в плазме крови у детей с острым поражением легких (Al-Biltagi M.A. et al., 2016).

Наряду с другими заболеваниями, характеризующимися выраженными воспалительными процессами, высокий сывороточный уровень sE-селектина выявлен и при тяжелой форме COVID-19 (Smadja D.M. et al., 2020). Показано, что у пациентов с COVID-19 уровень sE-селектина является биомаркером тяжести заболевания и предиктором поступления в отделение интенсивной терапии (Oliva A. et al., 2019). Среди нескольких маркеров повреждения эндотелия sE-селектин был значительно

повышен у пациентов, не выживших в отделении интенсивной терапии, в сравнении с выжившими, что указывает на возможность предсказания смертности у тяжелобольных пациентов COVID-19 (Vassiliou A. et al., 2021). Более высокие уровни sE-селектина у тяжелобольных пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми лицами выявлены и в других наблюдениях (Birnhuber A. et al., 2021).

Недавнее исследование показало, что у пациентов с COVID-19, переведенных из обычных палат в отделение интенсивной терапии, концентрация sE-селектина значительно возросла по сравнению с другими больными COVID-19 (Tong M. et al., 2020). Подобное исследование показало, что уровни sE-селектина были увеличены у тяжелых больных в сравнении с пациентами, у которых заболевание протекало в легкой форме (Cugno M. et al., 2020).

P-селектин выполняет функцию, аналогичную функции E-селектина, однако он конститутивно экспрессируется в эндотелиальных клетках легких и активированных тромбоцитах и коррелирует с повреждением эндотелия легких и иммунотромбозом (Sakamaki F. et al., 1995). Было показано, что уровни растворимого P-селектина значительно повышены у пациентов с COVID-19, находящихся в отделении интенсивной терапии (Kaur S., Tripathi D.M., Yadav A., 2020). Обнаружены повышенные уровни sP-селектина у пациентов, не выживших в отделении интенсивной терапии, по сравнению с выжившими. Также продемонстрировано, что sP-селектин связан с тромбозом или смертью у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (Barrett T.J. et al., 2020).

Молекулы адгезии являются важнейшими регуляторами клеточной функции, целостности тканей и гомеостаза. Эти адгезивные рецепторы не только опосредуют межклеточные взаимодействия, но и посредством ассоциации с клеточным цитоскелетом и различными белками-адаптерами запускают внутриклеточные сигнальные события в ответ на специфические и

локальные сигналы. Молекулы адгезии помогают формировать эндотелиальные и эпителиальные барьеры посредством передачи сигналов и гомотипических взаимодействий в сайтах межклеточных взаимодействий, обеспечивая при этом структурную поддержку и связующий каркас для внеклеточного матрикса, гликокаликса и многих резидентных или рекрутированных типов клеток путем гетеротипических взаимодействий на базальной и апикальной мембранах.

ICAM-1 представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, экспрессируемый на низком базальном уровне в иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клетках, но повышенный в ответ на воспалительную стимуляцию. Функция ICAM-1 лучше всего изучена при трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, где ICAM-1 регулирует межклеточные взаимодействия лейкоцитов и адгезивные взаимодействия со стенкой сосуда и направляет пересечение лейкоцитами эндотелиального слоя. Совсем недавно функциональные исследования выявили несколько новых ролей ICAM-1 в ответах на повреждение эпителия, врожденных и адаптивных иммунных реакциях при воспалении и опухолевом генезе (Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R., 2020).

ICAM-1 относится к суперсемейству иммуноглобулинов и состоит из пяти внеклеточных иммуноглобулино-подобных доменов, трансмембранного домена и короткого цитоплазматического домена. Молекулярная масса ICAM-1 варьируется от 60 до 114 кДа в зависимости от степени гликозилирования иммуноглобулино-подобных доменов. Гликозилированные домены опосредуют взаимодействие ICAM-1 со своими лигандами. После лигирования ICAM-1 подвергается димеризации и кластеризации путем гомотипического связывания между доменами 3 и 4, что значительно увеличивает силу связывания ICAM-1 с лигандами, которыми являются β -интегрины LFA-1 (CD11a/CD18) и Mac-1 (CD11b/CD18). Последние связываются с иммуноглобулино-подобными доменами 1 и 3 соответственно (Chen X. et al., 2007; Frick C. et al., 2005).

Как и в случае со многими другими членами иммуноглобулинового суперсемейства, ICAM-1 посттранскрипционно регулируется альтернативным сплайсингом, который генерирует шесть мембраносвязанных вариантов и секретируемый растворимый белок (sICAM-1). Структурные исследования ICAM-1 показали, что все изоформы ICAM-1 состоят по меньшей мере из доменов 1 и 5 и переменных доменов 2, 3 и 4, которые определяют специфичность связывания ICAM-1 с его лигандами. Показано, что альтернативный сплайсинг может диктовать функцию ICAM-1 при различных патологических состояниях (Ramos T.N., Bullard D.C., Barnum S.R., 2014).

Измененный уровень циркулирующего в крови sICAM-1 обнаружен при многочисленных воспалительных заболеваниях (Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007, 2008; Capra F et al., 2000; Magro F. et al., 2004; Nielsen O.H., Brynskov J., Vainer B., 1996; de Pablo R. et al., 2013). Показано, что sICAM-1 образуется в виде сплайсированной изоформы или в результате протеолитического расщепления (Ramos T.N., Bullard D.C., Barnum S.R., 2014; Wakatsuki T. et al., 1995). Сплайсированный вариант sICAM-1 не имеет трансмембранного домена, в то время как он сохраняет все пять внеклеточных доменов, как и полноразмерная молекула ICAM-1. Напротив, ферментативно отщепленные формы sICAM-1 могут отличаться по составу своих иммуноглобулиновых доменов в зависимости от протеаз, которые катализировали расщепление. Предполагается, что протеазы, включая эластазу, катепсины и металлопротеазы, могут расщеплять ICAM-1, генерируя потенциально структурно различные формы белка (Robledo O. et al., 2003). Однако приводит ли это также к различным биологическим функциям sICAM-1 при воспалении, еще не определено.

Уровни sICAM-1 в сыворотке крови повышены у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (Lopez-Campos J.L., 2012), больных бронхиальной астмой (Shiota Y., Sato T., Ono T., 1993), больных сепсисом (Zonneveld R. et al., 2014), при атеросклерозе (Gross M.D. et

al., 2012), ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда (Luc G. et al., 2003; Белоусов С.С. и др., 2010), а также при ряде онкологических заболеваний (Kostler W.J. et al., 2001; Gu X et al., 2012; Giannoulis K. et al., 2004). Поскольку повышение уровня sICAM коррелирует с развитием воспалительных процессов, в ряде клинических исследований sICAM-1 использовался в качестве суррогатного мониторингового маркера для предсказания ответа на терапию, для мониторинга пациентов с синдромом инфекционного или неинфекционного системного воспалительного ответа (de Pablo R. et al., 2013).

Показано, что sICAM-1 обладает как про-, так и противовоспалительным действием. Низкие уровни sICAM-1 вызывают активацию NF κ B и ERK, приводящую к высвобождению воспалительных цитокинов (Lawson C, Wolf S., 2009). Напротив, высокие уровни sICAM-1 усиливают миграцию клеток и ангиогенез, конкурентно ингибируют взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками (Gho Y.S., 1999; Kevil C.G. et al., 2004).

Получены данные о том, что повышенная экспрессия молекул адгезии эндотелиальных клеток связана с тяжестью заболевания COVID-19. В ряде работ изучены изменения уровня sICAM-1 в крови больных COVID-19. В ретроспективном исследовании пациентов с COVID-19 из Китая он был повышен у пациентов с легким заболеванием, но при тяжелой форме COVID-19 был повышен в еще большей степени. В фазе выздоровления данный показатель нормализовался. Сделан вывод, что повышенная продукция растворимых молекул ICAM-1 связана с тяжестью заболевания COVID-19 и может быть связана с нарушениями свертывания крови (Tong M. et al., 2020).

Наряду с рядом других растворимых биомаркеров состояния эндотелия, такими как фактор Виллебранда, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1 и ангиопоэтин-1 и -2, оценена эффективность определения уровня sICAM-1 в качестве предиктора смертности у пациентов с тяжелым COVID-19 и циррозом печени (Kaur S. et al., 2021). Среди

включенных в исследование группой S. Kaur et al. пациентов с циррозом печени наиболее распространенной этиологией заболевания печени был алкоголь. У части пациентов был цирроз печени плюс бактериальный сепсис. У этих пациентов уровень ICAM-1 значительно и независимо предсказывал смертность. Уровень ICAM-1 также положительно коррелировал с суммарными показателями органной недостаточности, зарегистрированными через 3–5 дней после поступления в отделение интенсивной терапии. Таким образом, для пациентов с COVID-19 и циррозом печени повышенный уровень ICAM-1 в плазме служит независимым предиктором смертности.

Предпринята попытка определить уровни ICAM-1 в сыворотке выздоравливающих пациентов с COVID-19 в интервале от 2 до 33 недель после постановки первоначального диагноза. Уровни ICAM-1 были низкими через 2 недели после первоначального диагноза COVID-19 и увеличивались в 6 раз через 5 недель. Затем уровни ICAM-1 снижались у половины больных через 12 недель и нормализовались у всех тестированных через 33 недели (50 %) после первоначального диагноза COVID-19. При этом антитела класса IgG к SARS-CoV-2 появлялись через 4–5 недель после первоначального диагноза COVID-19. Сделано заключение, что наличие высоких уровней растворимых молекул ICAM-1 является следствием их шеддинга с поверхности клеток, а сам уровень sICAM-1 может быть прогностическим индикатором поздних осложнений или последствий, вызванных COVID-19 (Smith-Norowitz T.A. et al., 2021).

Осуществлена попытка выяснения роли воспалительных факторов в повреждении сосудов COVID-19 с применением мультиплексного иммуноанализа, позволяющего проводить профилирование 65 воспалительных цитокинов/хемокинов/факторов роста. У пациентов с COVID-19 уровни 20 тестированных с помощью мультиплексного анализа показателей в плазме крови были значительно выше, чем у здоровых лиц. Наряду с этим определен уровень растворимых маркеров активации эндотелия, таких как растворимые формы CD146, молекулы ICAM-1 и

молекулы VCAM-1. Обнаружены значительные изменения их уровней у больных с COVID-19. Сделан вывод, что гиперактивация клеток эндотелия сосудов, проявляющаяся в повышенном содержании в крови растворимых молекул адгезии, связана с тяжестью COVID-19 (Syed F. et al., 2021).

Аналогичное исследование проведено A.G. Vassiliou et al. (2021). Поскольку предполагается, что эндотелиопатия является важной особенностью COVID-19, то для определения ее возможной связи со смертностью у тяжелобольных пациентов были оценены такие биомаркеры эндотелия, как растворимый (s)E-селектин, sP-селектин, ангиопоэтин 1 и 2, растворимая молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), фактор роста эндотелия сосудов и фактор Виллебранда. При поступлении в отделение интенсивной терапии уровни sE-селектина, sP-селектина, Ang-2 и sICAM-1 были значительно повышены у пациентов, погибших в отделении интенсивной терапии. На основании ROC-кривых было сделано заключение о прогностическом значении sE-селектина, Ang-2 и sICAM-1. Сделано заключение о том, что выявленные при поступлении в отделение интенсивной терапии повышенные уровни этих маркеров, вероятно, являются прогностическими и могут предсказать смертность при COVID-19 (Vassiliou A.G. et al., 2021). S. Sparado et al. (2021) также подтвердили, что уровень sICAM-1 в крови поступающих в стационар больных COVID-19 может быть предиктором смертности. Однако многие из приведенных исследований являются пилотными и пока проведены на небольшом контингенте больных, в связи с чем нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Поскольку растворимые молекулы ICAM-1 контролируют адгезию нейтрофилов к эндотелию, в ряде работ ранее была всесторонне исследована связь их уровня с исходом острой интенсивной терапии больных сепсисом, не связанным с COVID-19. Было показано, что продукция ICAM-1 ассоциирована с повышенной смертностью (Kayal S. et al., 1998; Shapiro N.I. et al., 2010). У больных COVID-19 были выявлены сходные, связанные с

тяжелым течением заболевания изменения в содержании sICAM-1 (Tong M. et al., 2020).

Потеря барьерной функции эндотелия и повышенная проницаемость хорошо известны при сепсисе. Концентрации в сыворотке крови нескольких биомаркеров повреждения эндотелия коррелируют с тяжестью сепсиса и смертностью пациентов (Dolmatova E.V. et al., 2020). На основании сходства в характере изменения уровней биомаркеров эндотелиальной дисфункции, и в первую очередь sICAM-1, рядом авторов делается заключение о том, что при бактериальном сепсисе и при тяжелом COVID-19 наблюдаются аналогичные механизмы повреждения сосудов и дисфункции органов. В нескольких исследованиях подчеркивается, что тяжелобольные пациенты с сепсисом или тяжелым COVID-19 имеют сходные иммунные профили и что тяжелая иммуносупрессия ответственна за гибель этих пациентов (Remy K.E. et al., 2020). Было однозначно сообщено, что выраженное истощение иммунных эффекторных клеток и лимфопения являются сильным предиктором прогноза у пациентов с сепсисом или COVID-19 (Ziadi A. et al., 2021). Изменения в состоянии врожденного и адаптивного иммунитета также характерны для пациентов с декомпенсированным циррозом печени, в результате чего иммунная дисфункция, связанная с циррозом, приводит к сепсису и смертности (Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M., 2014). Хотя повышенная экспрессия эндотелиального ICAM-1 коррелирует с воспалением и трансмиграцией нейтрофилов в тканях, известно, что по мере прогрессирования воспалительной реакции эндотелиальными клетками продуцируются очень высокие уровни растворимых изоформ молекул адгезии с тем, чтобы ослабить воспаление. Функциональная роль такой гиперпродукции заключается в том, чтобы уменьшить эффективность взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ограничить проникновение лейкоцитов в очаги воспаления и защитить тем самым хозяина от чрезмерных сопутствующих повреждений (Wang H.W. et al., 2005).

Эlegantное исследование Schmal H. et al. показало, что растворимый ICAM-1, попадающий в сосудистое русло, может привести к самоограничивающейся воспалительной реакции и, следовательно, к иммуносупрессии. В то же время присутствие sICAM-1 в дистальном отделе дыхательных путей может способствовать распространению существующего воспаления, вызванного усиленной продукцией цитокинов макрофагами легких (Schmal H. et al., 1998). Считается, что механизм баланса между иммуносупрессией с участием растворимого ICAM-1 и развитием чрезмерных активационных процессов с его участием имеет существенное значение в патогенезе тяжелого COVID-19 и интенсивно изучается (Kaur S. et al., 2021).

Подводя итог, можно заключить, что повышенные уровни sICAM-1 в плазме крови, как маркера повреждения эндотелия, представляют собой предиктор смертности, связанной с COVID-19 или сепсисом. Повышенные уровни sICAM-1 в плазме крови у этих пациентов могут составлять один из ключевых факторов, приводящих к ослаблению иммунной системы. Это делает их более восприимчивыми к COVID-19 и к связанным с сепсисом отказам в работе органов с последующей потерей больного.

COVID-19 И КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Контрольные точки иммунного ответа, или иммунные контрольные точки (immune checkpoints), — это белковые молекулы, которые могут увеличивать или уменьшать сигналы, поступающие в клетки иммунной системы и таким образом регулировать ее работу. Контрольные точки играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза. В настоящее время насчитывают более десятка дифференцировочных молекул, относящихся к иммунным контрольным точкам. Показано, что они являются критическими факторами в патогенезе инфекционных, аутоиммунных, онкологических заболеваний (Ni L., Dong C., 2017).

Контрольные точки можно разделить на две группы: стимулирующие молекулы и ингибирующие молекулы. Молекулы TIM-3, LAG3, PD-1, PD-L1, BTLA и CTLA-4 являются коингибирующими молекулами, присутствующими на поверхности Т-клеток. OX40, TCR, CD28 и CD137 могут передавать стимулирующие сигналы на Т-клетки, а CD40 может получать стимулирующие сигналы от CD40L на мембране Т-клеток (Gu D. et al., 2018). Иммунные контрольные точки могут передавать сигналы между различными иммунными клетками, изменяя их активность и регулируя секрецию цитокинов в ответ на микроокружение. То есть иммунные контрольные точки — это нормальная регуляторная часть иммунной системы, которая необходима для поддержания иммунного гомеостаза.

В нескольких работах выявлена связь между истощением Т-клеток и повышением уровней экспрессии нескольких ингибирующих контрольных молекул на Т-клетках в тяжелых случаях COVID-19. Заметим, что ингибирующие контрольные молекулы ранее были задокументированы как ключевые факторы регуляции истощения Т-клеток при различных хронических вирусных инфекциях и опухолях. Показана ключевая роль ингибирующих контрольных молекул в патофизиологии острых вирусных

инфекций, таких как вирус Эбола или хантавирусная инфекция (Zheng H.-Y. et al., 2020).

Большинство идентифицированных контрольных точек существуют в двух формах — мембранной и растворимой. Растворимые формы иммунных контрольных точек, как и другие растворимые дифференцировочные молекулы, образуются или с помощью протеолитического шеддинга, или путем альтернативного сплайсинга пре-матричной РНК. Они рассматриваются как функциональная часть мембранных иммунных точек контроля.

В работе Y. Kong et al. проведено исследование связи между растворимыми контрольными молекулами и прогрессированием COVID-19. Был протестирован сывороточный уровень 14 растворимых молекул, относящихся к контрольным точкам иммунного ответа: sBTLA, sGITR, sHVEM, sIDO, sLAG-3, sPD-1, sPD-L1, sPD-L2, sTIM-3, sCD28, sCD80, s4-1BB, sCD27, sCTLA-4 (CD152). Оценка сывороточного содержания данных растворимых дифференцировочных молекул была проведена в течение трех дней после госпитализации (Kong Y. et al., 2020). Сывороточные уровни всех тестируемых молекул, за исключением PD-L2, были значительно выше в группе больных в тяжелом и критическом состоянии в сравнении с больными, у которых заболевание протекало в легкой или умеренной форме, и в сравнении с бессимптомными больными. Уровни восьми растворимых молекул иммунных контрольных точек (sIDO, sGITR, s4-1BB, sTIM-3, sCD27, sLAG-3, sPD-1, sCD28) негативно коррелировали с абсолютным количеством CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, но не нейтрофилов. Также в ходе данной достаточно объемной работы проведена оценка у больных COVID-19 сывороточного содержания 45 цитокинов/хемокинов/факторов роста. Выявлены значимые отрицательные корреляции между абсолютным содержанием популяций Т-лимфоцитов и уровнем ряда цитокинов, таких как IL-6, IL-10, IL-18. Оценена прогностическая ценность молекул-кандидатов в отношении тяжести COVID-19. Повышенные исходные уровни sIDO,

s4-1BB, sTIM-3 и sCD27 были связаны с более тяжелым течением заболевания, что послужило основанием для отнесения этих показателей к прогностическим биомаркерам тяжести течения COVID-19.

О патогенетической роли растворимых молекул иммунных контрольных точек свидетельствуют результаты лечения инфицированных SARS-CoV-2 больных раком с применением ингибиторов иммунных контрольных точек. Использование в этих целях терапевтических моноклональных антител, блокирующих мембранный PD-1 или PD-L1, коррелировало с плохими исходами у таких пациентов (Robilotti E.V. et al., (2020). Поскольку sPD-1 или sPD-L1 могут связываться с мембраносвязанным PD-L1 или PD-1 и, следовательно, блокировать путь PD-1 : PD-L1, повышение содержания растворимых контрольных точек в межклеточном пространстве и биологических жидкостях будет иметь те же эффекты, что и терапия с помощью ингибиторов мембранных точек.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных COVID-19 не только всем известного цитокинового шторма в виде повышения уровня ряда цитокинов и хемокинов, но и о наличии «шторма растворимых иммунных контрольных точек», амплитуда которого увеличивается с прогрессированием COVID-19. Сходные данные были получены также в других работах, в том числе при изучении связи уровня растворимых sTIM-3, sLAG-3 и sGalectin-9 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (Schultheiß C. et al., 2020). О повышенном содержании в крови больных COVID-19 растворимого TIM-3 (CD366, soluble T-cell immunoglobulin mucin domain-3) сообщается в работе T. Uelan et al. (2021). Высокие уровни sTIM-3 связаны с тяжелым клиническим исходом (лечение в отделении интенсивной терапии) и коррелируют с уровнем миелопероксидазы в плазме крови, что свидетельствует об активации с последующим потенциальным истощением Т-клеток и об активации нейтрофилов (Ueland T. et al., 2021). Уровень растворимого TIM-3 повышен также у ВИЧ-инфицированных лиц, но снижается на фоне антиретровирусной терапии. Также его повышение

обнаружено при вирусном гепатите С и туберкулезе (Hoel H. et al., 2020; Wang X., 2011; Zilber E. et al., 2019; Mohammadizad H. et al., 2019).

К контрольным точкам отнесена неклассическая молекула главного комплекса гистосовместимости HLA-G. Иммуный ответ против патогенов контролируется генетическими факторами, связанными с восприимчивостью или резистентностью к вирусным, бактериальным, грибковым и паразитарным инфекциям, в частности, кодируемыми генами системы лейкоцитарного антигена человека (HLA), которые картированы в коротком плече хромосомы 6 человека (Cruх N.B., Elahi S., 2017). Гены HLA организованы в три класса (I, II и III), и их продукты выполняют неотъемлемые функции во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Молекулы HLA классического класса I (A, B и C) и класса II (DR, DQ и DP) участвуют в антигенной презентации внутриклеточных и внеклеточных пептидов соответственно (Новиков В.В., Добротина Н.А., Бабаев А.А., 2005е; Wiczorek M. et al., 2017). Неклассические молекулы HLA I класса (E, F и G) также являются важными продуктами, кодируемыми генами в области HLA, и представляют собой молекулы, участвующие в контроле иммунного ответа на инфекционные агенты и в контроле воспалительных реакций.

Антигены HLA-G входят в число неклассических гликопротеинов HLA класса I, которые впервые были обнаружены по их экспрессии на границе мать – плод, где они выполняют функцию защиты плода от иммунной системы матери (Djurisic S., Hviid T.V.F., 2014). Известны три растворимые молекулы (sHLA-G5, -G6 и -G7), образующиеся путем альтернативного сплайсинга пре-мРНК (Alegre E. et al., 2014). Эти молекулы считаются мощными иммуномодуляторами, а дисбаланс в их экспрессии связан с различными патологическими состояниями (Morandi F. et al., 2016). Проведены исследования по изучению роли растворимых молекул HLA-G в иммунопатологии COVID-19 (Rizzo R. et al., 2021; Zhang S. et al., 2020; Zidi I., 2020; de Campos Fraga-Silva T.F., 2021).

Полученные результаты показали, что средние уровни sHLA-G были значительно повышены в сыворотке крови пациентов, хотя различий по полу, индексу массы тела, хроническим заболеваниям или группам крови ABO и Rh выявлено не было. У пациентов с высокой продукцией sHLA-G вероятность развития COVID-19 была почти в 15 раз выше, чем у пациентов с низкой продукцией. Логистический регрессионный анализ показал, что повышенная экспрессия sHLA-G была связана с повышенным риском развития тяжелой формы COVID-19, то есть уровень sHLA-G оказался хорошим предиктором COVID-19. Ранговый корреляционный анализ Спирмена показал, что sHLA-G положительно коррелирует с возрастом, скоростью оседания эритроцитов, количеством лейкоцитов и уровнем глюкозы в крови.

Высокая продукция sHLA-G отрицательно коррелировала с уровнем витамина D. При этом у пациентов с тяжелой формой COVID-19 уровень витамина D в сыворотке был значительно ниже по сравнению с его уровнем у здоровых лиц. Это подтверждает полученные другими авторами данные о том, что пониженный уровень витамина D представляет собой дополнительный фактор риска прогрессирования и тяжести заболевания. Витамин D является важной пищевой добавкой, которая способствует поддержанию хорошего здоровья и профилактике заболеваний, особенно респираторных заболеваний. Ранее показано, что низкий уровень витамина D связан с повышенным риском развития пневмонии и вирусных инфекций верхних дыхательных путей. В случае COVID-19 витамин D можно рассматривать как защитный фактор, который выполняет важную роль в регуляции продукции провоспалительных цитокинов клетками легочного эпителия и макрофагами, а также в подавлении цитокинового шторма, связанного с иммунопатогенезом инфекции, вызванной SARS-Cov-2 (Khan A.H. et al., 2021).

Несколько проведенных ранее исследований показали, что HLA-G играет заметную роль в контроле патогенеза ряда аутоиммунных и

воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, псориаз, астма, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит и системная красная волчанка (Morandi F. et al., 2016). Основная функция sHLA-G заключается в ингибировании механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа путем взаимодействия со своими лигандами на клетках-мишенях и передачи ингибирующих сигналов. Естественные клетки-киллеры, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы входят в число клеток-мишеней, на которые функционально влияет sHLA-G. В частности, показано, что sHLA-G ослабляет цитотоксичность NK и CD8⁺ Т-клеток, уменьшает аллопролиферацию CD4⁺ Т-клеток и снижает созревание и функции дендритных клеток. Кроме того, растворимая молекула HLA-G способна смещать продукцию цитокинов с Th1 типа на Th2 тип, что влияет на формирование иммунной толерантности. Это привело к формированию представлений о том, что HLA-G выполняет функцию иммунной контрольной точки (Carosella E.D., 2015).

Показано, что дифференцировка, пролиферация, клеточная смерть, продукция цитокинов и иммуноглобулинов могут ингибироваться sHLA-G (Amiot L., Vu N., Samson M., 2014; Montilla D. et al., 2016). Это проявляется при ряде вирусных инфекций, и в том числе при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (Murdaca G. et al., 2009), цитомегаловирусом человека (Albayati Z. et al., 2017), вирусом простого герпеса I типа (Mégret F. et al., 2007), вирусом гриппа H1N1 (Hai-Xiao C. et al., 2011), вирусом гепатита В (Laaribi A.B. et al., 2017). Напротив, пониженное содержание изоформы HLA-G5 было обнаружено при раке шейки матки у инфицированных вирусом папилломы человека (Guimarães M.C. M. et al., 2010). Считается, что повышенный уровень sHLA-G может повышать способность вируса ускользать от иммунного ответа. Другая версия заключается в том, что повышенная продукция sHLA-G может представлять собой элемент чрезмерного иммунного ответа, направленный на противодействие

воспалительным реакциям при вирусной инфекции (Amiot L., Vu N., Samson M., 2014).

Участие молекул HLA-G в иммунопатогенезе COVID-19 было задокументировано также группой Zhang S. с коллегами. Авторы следили за динамикой периферических клеток иммунной системы (лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, В-клетки и CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки), цитокинов (IL-4, IL-6, IFN- γ , ФНО- α), HLA-G и его рецепторов ILT-2, ILT-4 и KIR2DL4 у пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19. Их данные показали, что содержание HLA-G⁺ Т-клеток, HLA-G⁺ В-клеток и HLA-G⁺ моноцитов у больных COVID-19 снижалось, в то время как частота клеток, экспрессирующих рецепторы ILT2, ILT4 и KIR2DL4, оставалась относительно стабильной (Zhang S. et al., 2020). Вероятно, пониженная экспрессия мембранного HLA-G при COVID-19 связана с его sheddingом с поверхности клеток, приводящим к повышению содержания sHLA-G в плазме крови и других биологических жидкостях. Было высказано предположение, что молекулы sHLA-G можно рассматривать как мощные детерминанты ингибирования функций иммунных клеток во время инфекции SARS-CoV2. То есть повышение уровня sHLA-G является одним из механизмов ухода SARS-CoV-2 от иммунного надзора. Это косвенно подтверждается тем, что гиперпродукция sHLA-G, индуцированная SARS-CoV2, связана с высокой смертностью и может предсказывать худший исход (Zidi I., 2020; de Campos Fraga-Silva T.F. et al., 2021; Rizzo R. et al., 2021).

Кроме того, полногеномное секвенирование ДНК у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, показало, что вариант HLA-G rs9380142 был связан с предрасположенностью к заболеванию (Paigo-Castineira E. et al., 2021). Эти наблюдения могут свидетельствовать о том, что паттерн экспрессии и генетические варианты HLA-G при COVID-19 важны в патогенезе этого грозного заболевания, имеющего высокую социально-экономическую значимость.

РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ПСОРИАЗЕ

Биомаркеры являются индикаторами, применяемыми для диагностики самых разных заболеваний и оценки особенностей их течения, могут применяться как для этиологической, так и дифференциальной диагностики. Они дают информацию о предрасположенности к заболеваниям, об эффективности профилактики и терапии, служат мониторинговыми показателями. Биомаркеры могут быть белками, нуклеиновыми кислотами, липидами, низкомолекулярными метаболитами. Большинство известных биомаркеров — это растворимые белки. Белки представляют собой богатый пул потенциальных биомаркеров для выявления и мониторинга заболеваний. Белки могут предоставлять информацию о болезни на нескольких уровнях, поскольку при разных патологических состояниях они способны по-разному экспрессироваться и процессироваться, то есть подвергаться посттрансляционной модификации. Протеолитическое срезание мембранных дифференцировочных молекул с поверхности клеток иммунной системы при воспалении также является нормальной посттрансляционной модификацией белка. В результате в биологических жидкостях повышается уровень растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости, которые относятся к категории биомаркеров в иммунологии и аллергологии. Так, растворимый CD23 (низкоаффинный рецептор IgE) участвует в патогенезе аллергических заболеваний и выступает в качестве одного из биомаркеров, характеризующих течение бронхиальной астмы (Cooper A.M. et al., 2012).

В настоящем разделе в качестве белковых биомаркеров рассматриваются растворимые дифференцировочные молекулы клеток иммунной системы и растворимые молекулы гистосовместимости, которые могут использоваться в диагностических и мониторинговых целях при таких аллергических заболеваниях, как атопический дерматит, аллергический

ринит и бронхиальная астма. Кроме того, рассматриваются биомаркеры такого воспалительного заболевания, как псориаз.

Атопический дерматит — это хроническое воспалительное заболевание кожи, связанное с повышенной реактивностью кожи на раздражители окружающей среды, что приводит к усилению инфильтрации воспалительных клеток и усилению экспрессии костимулирующих молекул, цитокинов и хемокинов. Атопический дерматит характеризуется повышенной продукцией IgE и интерлейкина-4, немедленной реактивностью кожных проб на аллергены, повышенной экспрессией молекулы CD23 на мононуклеарных клетках и снижением продукции гамма-интерферона. Ряд растворимых форм дифференцировочных молекул иммунной системы предложены в качестве биомаркеров у пациентов с атопическим дерматитом.

Молекула CD30, член суперсемейства рецепторов TNF, является костимулирующей молекулой, экспрессируемой на активированных Т- и В-клетках. Была описана положительная корреляция между уровнями растворимых молекул CD30 (sCD30) в сыворотке крови пациентов и тяжестью АД. Кроме того, с тяжестью заболевания коррелирует экспрессия CD30 на CD1a⁺ и CD8⁺ клетках крови (Oflazoglu E. et al., 2008). Dummer W. et al. показали, что повышенные уровни растворимого CD30 в сыворотке крови связаны с атопическим дерматитом, но не с респираторными атопическими расстройствами и аллергическим контактным дерматитом (Dummer W., Bröcker E.-B., Bastian B.C., 1997). Ott H. et al. продемонстрировали, что уровни sCD23, sCD25 и sCD30 связаны с возрастом, но не с клиническим фенотипом или тяжестью заболевания у детей с атопическим дерматитом (Ott H. et al., 2010).

Показано, что факторы окружающей среды в промышленно развитых индустриальных странах способствуют развитию атопии и астмы у иммигрантов из развивающихся стран в зависимости от возраста мигрантов и времени с момента въезда в страну. Уровни опосредующего аллергические реакции иммуноглобулина E у иммигрантов выше, чем у местного

населения, и постепенно со временем снижаются до уровня, характерного для местного населения. Более частые, чем у местного населения, паразитарные инвазии могут играть существенную роль в профилактике и патогенезе атопических состояний у иммигрантов из развивающихся стран [Rottem M., Geller-Bernstein C., Shoenfeld Y., 2015). Существует концепция, что у паразитов и аллергенов могут присутствовать близкие или сходные аминокислотные последовательности, которые стимулируют Th2-ответ, характерный и для паразитарных инвазий, и для аллергических реакций. Так, M. Rottem et al. идентифицировали гомологичные белковые последовательности известных аллергенов и паразитов тропических и умеренных широт. Обнаружены участки полипептидной последовательности паразитов, которые могут конкурировать с аллергенами в связывании IgE. Такие участки достаточно консервативны, характерны для конкретных паразитов и аллергенов, что подтверждает существующую теорию о том, что IgE-опосредованная иммуносупрессия может быть прямым следствием паразитарных инвазий (Rottem M., Geller-Bernstein C., Shoenfeld Y., 2015).

В ряде работ исследована роль растворимых иммунологических белковых факторов в механизмах иммунных реакций при атопическом дерматите. Фракталкин (FKN) является достаточно крупным по молекулярной массе хемокином семейства CX(3)C, состоящим из 373 аминокислот. FKN вызывает активацию и адгезию лейкоцитов, экспрессирующих его рецептор — CX(3)CR1. FKN высоко экспрессируется на эндотелиальных клетках в коже больных атопическим дерматитом и псориазом, но не в нормальной коже. FKN высвобождается с поверхности клетки путем протеолитического отщепления в виде растворимого FKN (sFKN). Обе формы FKN, мембраносвязанная и растворимая, играют важную роль в транспортировке CX(3)CR1⁺ лейкоцитов во время воспаления, вызванного атопическим дерматитом. По сравнению с уровнями у здоровых лиц уровни sFKN были увеличены у пациентов с атопическим дерматитом, но не у пациентов с псориазом. Уровни sFKN в сыворотке были связаны с

тяжестью заболевания и снижались с уменьшением поражения кожи у пациентов с атопическим дерматитом (Echigo T. et al., 2004).

L-селектин — еще один биомаркер атопического дерматита. Его функция заключается в осуществлении роллинга лейкоцитов по эндотелию сосудов в местах воспаления. После активации лейкоцитов L-селектин быстро срезается с поверхности клетки. Экспрессия L-селектина на В-клетках, моноцитах и нейтрофилах значительно снижена у пациентов с атопическим дерматитом по сравнению со здоровыми лицами. Уровень sL-селектина в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом значительно выше, чем в норме. Кроме того, уровень sL-селектина положительно коррелирует с тяжестью заболевания и содержанием общего сывороточного IgE (Shimada Y. et al., 1999). В коже пациентов с атопическим дерматитом повышается экспрессия молекул адгезии. Активацию эндотелия в ткани кожи отражает уровень растворимой молекулы адгезии E-селектина. Показано, что он является маркером тяжести атопического дерматита (Wolkerstorfer A. et al., 2003). Стадии развития заболевания достоверно коррелируют с уровнями в плазме крови sE-селектина, но не sP-селектина, sICAM-1 и sVCAM-1. Эти данные подчеркивают мониторинговый потенциал sE-селектина у детей с атопическим дерматитом (Wolkerstorfer A. et al., 2003).

Laan M.P. et al. продемонстрировали, что уровни sICAM-1, sE-селектина, TNF-альфа, sTNF-R55 и sTNF-R75 в плазме крови не различались у детей с атопией в стабильной фазе заболевания и у здоровых детей, а уровень sE-селектина отражал клиническую тяжесть заболевания (Laan M.P. et al., 1998; Yamashita N. et al., 1997). Сделано заключение о том, что растворимый E-селектин является хорошим маркером оценки тяжести и активности течения атопического дерматита.

Апоптоз кератиноцитов — ключевой патогенетический механизм атопического дерматита. Взаимодействие Fas и Fas-лиганда (FasL) является важным путем индукции апоптоза. Su K.-W. et al. наблюдали, что уровень sFasL пуповинной крови был значительно выше у пациентов с АД в

сравнении со здоровыми лицами. Кроме того, концентрация sFasL в пуповинной крови была выше, чем в материнской крови. Тяжесть атопического дерматита коррелировала с уровнем sFasL (Su K.-W., Chen P.-C., Wang I.-J., 2011).

Известно, что факторы врожденного иммунитета грудного молока модулируют иммунные реакции младенцев. Продолжительное грудное вскармливание снижает риск астмы в раннем детстве, особенно у детей, чьи матери не страдали атопическими заболеваниями. Грудное молоко содержит множество биологически активных веществ, включая растворимые молекулы CD14 (sCD14), которые играют важную роль во врожденном иммунитете. Защитный эффект грудного вскармливания в отношении развития астмы ассоциирован с высоким уровнем sCD14 в грудном молоке. Однако для атопического дерматита такая взаимосвязь не выявлена. Наоборот, высокий уровень sCD14 в грудном молоке у матерей с детьми трехмесячного возраста оказался связан с развитием у детей опосредованного IgE аллергического расстройства в возрасте 5 лет. То есть уровень sCD14 в грудном молоке матерей отрицательно влияет на возникновение атопического дерматита у детей, хотя вопрос нуждается в дополнительном изучении (Rothenbacher D. et al., 2005; Savilahti E.M. et al., 2015).

Уровень растворимого CD14 повышен в крови детей, больных атопическим дерматитом. Обнаружены гендерные различия во взаимосвязи уровня sCD14 в крови мальчиков и девочек с частотой развития атопического дерматита. Указывается на необходимость учитывать условия проживания детей, особенно в семьях с вредными привычками, например, в семьях с курящими матерями (Lødrup S.K.C. et al., 2006).

С вероятностью проявления атопического фенотипа у младенцев связаны полиморфизмы гена, кодирующего молекулу CD14. Выявлена также связь между генотипами CD14 у кормящих матерей с уровнем sCD14 в грудном молоке. Однако связанных с генотипом данных, свидетельствующих

о роли уровней sCD14 в грудном молоке в развитии атопии, получено не было (Snijders B.E.P. et al., 2010).

Весенний кератоконъюнктивит (ВКК) характеризуется тяжелым аллергическим воспалением, которое сказывается на прогнозе заболевания. Уровни циркулирующих в крови растворимых молекул ICAM-1 и IL-2R (sICAM-1 и sIL-2R) повышены у пациентов с ВКК, осложненным атопическим дерматитом, в сравнении с больными, страдающими от ВКК без атопического дерматита. У пациентов с ВКК и атопическим дерматитом уровень sIL-2R достоверно коррелировал с тяжестью атопического дерматита, тогда как для sICAM-1 и sVCAM-1 такой корреляции не обнаружено. Средний уровень растворимых молекул VCAM-1 (sVCAM-1) в сыворотке крови пациентов с ВКК, сопровождающимся и не сопровождающимся атопическим дерматитом, не различался, хотя в обоих случаях был выше нормы. Это позволило предложить тест на уровень сывороточного sVCAM-1 в качестве маркера для дифференциальной диагностики ВКК и непролиферативных глазных аллергических заболеваний (Uchio E. et al., 1999).

Атопический дерматит сопровождается повышением сывороточного уровня растворимых молекул HLA I класса. При этом повышение сохраняется после проведения эффективной терапии. Содержание в крови растворимых молекул HLA-I не коррелирует со степенью заболевания, тяжестью заболевания, количеством эозинофилов или уровнем IgE. То есть при атопическом дерматите уровень растворимых молекул HLA I класса является независимым показателем состояния иммунной системы. Повышенное содержание в крови растворимых молекул HLA I класса отражает активацию Т-клеточного звена иммунитета и указывает на то, что нормализация иммунных процессов при атопическом дерматите требует более длительного времени, чем время, необходимое для проведения успешной терапии (Moore C. et al., 1997).

Аллергический контактный дерматит — воспалительное заболевание кожи, вызванное многократным воздействием на кожу контактных аллергенов. Чтобы идентифицировать воспалительные белки, которые могут служить биомаркерами аллергического контактного дерматита, с помощью биочипов был определен уровень 102 цитокинов, хемокинов, факторов роста, в том числе уровень растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1). В сыворотке крови пациентов с аллергическим контактным дерматитом во время острой фазы и фазы ремиссии обнаружено изменение содержания 10 тестируемых факторов, и в том числе обнаружено повышение содержания sICAM-1 в начале заболевания и его снижение при успешной терапии. Сделано заключение, что sICAM-1 может использоваться для оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения атопического дерматита (Zinkevičienė A. et al., 2015).

Еще одним воспалительным заболеванием с поражением кожных покровов является псориаз. Псориаз рассматривается как хроническое заболевание, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активированными Т-лимфоцитами и синтезом провоспалительных цитокинов. В патогенез псориаза вовлечены механизмы как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Начальные проявления псориаза ассоциированы с активацией дендритных клеток эпидермиса и дермы. Предполагается, что важным этапом в инициации псориазных проявлений служит образование комплексов нуклеиновых кислот с пептидом LL37. Комплексы связываются внутриклеточными TLR с последующей продукцией цитокинов, активирующих Th1, Th17 и Th22 клетки, которые секретируют IL-17, IFN- γ , TNF и IL-22. Такой цитокиновый коктейль воздействует на кератиноциты и вызывает характерные для псориаза воспалительные проявления (Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G., 2014).

Активация клеток и развитие воспаления идут при участии молекул главного комплекса системы гистосовместимости, рецепторов цитокинов и других дифференцировочных молекул, обеспечивающих межклеточные

взаимодействия. Растворимые формы таких дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости модулируют иммунные реакции, связываясь с лигандами своих мембранных гомологов на поверхности клеток, что приводит к блокаде взаимодействия клеток, изменению картины транс-сигнализации, торможению миграции клеток, супрессии или активации иммунного ответа (Новиков В.В. и др., 2015; Остюжова Е.А. и др., 2008). Структурно-функциональное состояние растворимых дифференцировочных молекул оказывает влияние на их иммуномодулирующие свойства (Мамаева М.Е. и др., 2014; Lebedev M. Ju. et al., 2004). Характер изменения концентрации растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы нередко несет прогностическую информацию при иммуноопосредованных заболеваниях разного генеза. Ранее было показано повышение при псориазе сывороточной концентрации растворимого рецептора IL-2, растворимой молекулы адгезии ICAM-1, модулирующего апоптоз растворимого белка Fas (Alenius G.M., Eriksson C., Dahlqvist R.S., 2009; Long J.W. et al., 2010; Seishima M. et al., 1998).

Межклеточные взаимодействия лимфоцитов и других клеток иммунной системы идут с участием гетеродимерных белков семейства β_2 -интегринов (LFA-1, Mac-1 и др.), имеющих различные альфа-цепи и общую для всех членов семейства бета-цепь (CD18). Показано, что белки этого семейства могут с помощью шеддинга переходить в межклеточное пространство (Evans B.J. et al., 2006). В своей работе мы оценивали изменения в содержании растворимых β_2 -интегринов по уровню растворимых молекул CD18 (sCD18). Определение сывороточного содержания растворимых молекул CD18 в сыворотке крови больных псориазом в период обострения продемонстрировало повышение их содержания при псориазе средней тяжести (PASI от 10 до 30) и при тяжелом течении псориаза (PASI от 30 до 72). Статистически значимых различий в содержании sCD18 при среднем и тяжелом течении псориаза не зарегистрировано (табл. 1).

Таблица 1

Сывороточное содержание растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости у больных псориазом до лечения (U/ml)

Молекула	Доноры	PASI	
		от 10 до 30	от 30 до 72
sCD8	379,8 [335,1 – 416,5]	365,7 [200,1 – 395,3]	386,1 [340,0 – 453,3]
sCD18	126,8 [94,4 – 166,6]	161,3 [116,7 – 206,1]* P = 0,02	188,3 [160,0 – 215,4]* P = 0,001
sCD38 sum	206,0 [166,5 – 234,7]	178,7 [110,3 – 255,2]	226,7 [164,7 – 322,9]
sCD 38 olig	260,0 [198,6 – 309,5]	283,1 [125,2 – 470,2]	339,7 [258,3 – 446,6]* P = 0,014
sCD50 sum	352,2 [290,8 – 393,0]	393,3 [333,0 – 601,0]* P = 0,02	575,7 [323,1 – 714,2]* P = 0,004
sCD50 olig	799 [61,0 – 93,2]	106,6 [64,5 – 193,4]	105,3 [72,3 – 203,4]
sHLA-I	1037,1 [764,4 – 1215,5]	1024,9 [769,0 – 1496,2]	1549,0 [882,3 – 1887,0]* P = 0,013
HLA-DR	93,9 [83,9 – 110,1]	97,3 [62,5 – 176,4]	136,2 [96,5 – 175,6]* P = 0,001
HLA-I-CD8	511,9 [463,7 – 564,4]	403,1 [358,2 – 639,0]* P = 0,03	559,1 [426,6 – 778,6]

* – статистически значимые различия с нормой, ($p < 0,05$).

При выписке больных из стационара после проведенного лечения сывороточный уровень sCD18 не менялся как у больных со средней тяжестью течения псориаза, так и у тяжелых больных, оставаясь повышенным в сравнении с нормой.

Лигандами β_2 -интегринов являются белки семейства ICAM. Для молекулы ICAM-1 ранее было показано повышение сывороточного уровня ее растворимой формы при псориазе (Long J.W. et al., 2010). Еще одним белком, участвующим во взаимодействии лимфоцитов с дендритными и другими клетками, является белок ICAM-3 (CD50), присутствующий в организме, как и ICAM-1, не только в мембранной, но и в растворимой форме.

Молекула CD50 (ICAM-3) является белком адгезии, относящимся к иммуноглобулино-подобным молекулам семейства ICAM. Экспрессия молекул CD50 характерна в основном для лейкоцитов и эндотелиальных клеток (van Bull J.D. et al., 2004). При инициации адаптивного иммунного ответа молекулы CD50 обеспечивают первый этап формирования иммунного синапса между лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками, взаимодействуя с интегрином LFA-1 на поверхности последних. Взаимодействие между LFA-1 антиген-презентирующих клеток и ICAM-3 наивных Т-клеток обеспечивает костимуляционные сигналы, которые важны для инициации иммунного ответа (Starling G.C. et al., 1995).

Известна растворимая форма CD50, определяемая в крови с помощью иммуноферментного анализа и образующаяся путем протеолитического срезания с поверхности активированных клеток. Она конкурирует с мембранным CD50, препятствует тем самым активации иммунного ответа по принципу обратной связи и ингибирует процессы адгезии клеток (Pino-Otín M.R. et al., 1995).

Обнаружено, что CD50 сходит с поверхности лейкоцитов на ранних стадиях апоптоза в составе апоптотических везикул, которые участвуют в привлечении фагоцитирующих клеток с помощью молекул CD50, действующих и как хемокин, и как молекула адгезии. То есть молекулы

CD50 на мембране внеклеточных везикул участвуют в рекрутировании фагоцитов к месту смерти лейкоцитов (Torr E.E. et al., 2012).

Концентрация растворимых молекул CD50 в крови изменяется при ряде онкологических заболеваний, таких как множественная миелома, хронический лимфолейкоз и неходжкинские лимфомы, в том числе кожная Т-клеточная лимфома, рак молочной железы, рак легких, рак тела и шейки матки (Голенков А.К. и др., 2002; López-Lerma I., Estrach M.T., 2009; Пегов Р.Г. и др., 2006; Алясова А.В. и др., 2002, 2004; Мамаева М.Е. и др., 2015).

Ранее нами было показано, что растворимый ICAM-3 (sCD50) способен находиться в биологических жидкостях организма в олигомерной форме (Бабаев А.А. и др., 2011). В связи с этим у больных псориазом мы определяли как суммарную, так и олигомерную фракцию sCD50. Сывороточное содержание суммарной фракции sCD50 было статистически значимо повышено как у тяжелых больных, так и у больных со средней тяжестью течения псориаза. Содержание олигомерной фракции sCD50 имело лишь выраженную тенденцию к повышению (табл. 2). Сходные изменения были зарегистрированы у больных после проведенной терапии. Сывороточное содержание суммарной фракции растворимых молекул CD50 оставалось повышенным, но при этом тенденция к повышению уровня олигомерной формы sCD50 у тяжелых больных становилась статистически значимой, что свидетельствует о наличии сдвигов в количественном соотношении мономерной и олигомерной форм sCD50 под воздействием проводимой терапии.

Таблица 2

Сывороточное содержание растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости у больных псориазом до лечения (U/ml)

Молекула	Доноры	Больные псориазом	
		PASI от 10 до 30	PASI от 30 до 72
sCD8	379,8 [335,1 – 416,5]	365,7 [200,1 – 395,3]	386,1 [340,0 – 453,3]
sCD18	126,9 [94,4 – 166,6]	161,3* [116,7 – 206,1] P = 0,02	188,3* [160,0 – 215,4] P = 0,001
Суммарный sCD38	206 [166,5 – 234,7]	178,7 [110,3 – 255,2]	226,7 [164,7 – 322,9]
Олигомерный sCD38	260 [198,6 – 309,5]	283,1* [125,2 – 470,2]	339,7* [258,3 – 446,7] P = 0,014
Суммарный sCD50	352,2 [290,8 – 393,0]	393,3* [333,0 – 601,0] P = 0,02	575,7* [32,1 – 714,2] P = 0,004
Олигомерный sCD50	79,9 [61,0 – 93,2]	106,6 [64,5 – 193,4]	105,3 [72,3 – 203,4]
sHLA-I	1037,1 [764,4 – 1215,5]	1024,9 [769,0 – 1496,2]	1549,0* [882,3 – 1887,0] P = 0,013
sHLA-DR	94,0 [83,9 – 110,1]	97,3 [62,5 – 176,4]	136,2* [96,5 – 175,6] P = 0,001
sCD8 – HLA-I	511,9 [463,7 – 564,4]	403,1* [358,2 – 639,0] P = 0,03	559,1 [426,6 – 778,6]

* – статистически значимые различия с нормой, (p < 0,05).

К белкам адгезии относят также молекулу CD38, участвующую в межклеточных контактах и обладающую ферментативной активностью,

связанной с синтезом вторичного мессенджера — циклической АДФ-рибозы (Новиков В.В. и др., 2015). При поступлении в стационар у больных псориазом средней тяжести сывороточное содержание суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD38 (sCD38) сохранялось в пределах нормы. У тяжелых больных присутствовала тенденция к повышению суммарной фракции sCD38 и на этом фоне статистически значимое возрастание содержания олигомерной фракции sCD38. После проведенного лечения сывороточный уровень sCD38 нормализовался, а у больных средней тяжести даже снижался ниже уровня, характерного для здоровых лиц.

Таблица 3

Сывороточное содержание растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости у больных псориазом после лечения (U/ml)

Молекула	Доноры	Больные псориазом	
		PASI от 10 до 30	PASI от 30 до 72
sCD8	379,8 [335,1 – 416,5]	350,6 [232,7 – 404,3]	382,6 [337,3 – 655,9]
sCD18	126,9 [94,4 – 166,6]	167,3* [121,7 – 210,0] P = 0,016	172,4* [142,3 – 258,6] P = 0,008
Суммарный sCD38	206,0 [166,5 – 234,7]	136,5* [81,7 – 236,8] P = 0,033	200,3 [122,5 – 231,6]
Олигомерный sCD38	260,0 [198,6 – 309,5]	261,6 [157,8 – 353,8]	278,4 [190,6 – 420,9]
Суммарный sCD50	352,2 [290,8 – 393,0]	478,2* [351,6 – 593,8] P = 0,002	491,5* [374,3 – 682,4] P = 0,003
Олигомерный sCD50	79,9 [61,0 – 93,2]	141,9 [62,4 – 254,2]	155,5* [89,8 – 230,2] P = 0,037
sHLA-I	1037,1 [764,4 – 1215,5]	989,4 [817,3 – 1662,8]	1118,1 [718,2 – 1649,6]

sHLA-DR	94,0 [83,9 – 110,1]	119,9 [83,5 – 176,4]	135,6* [87,8 – 204,0] P = 0,012
sCD8 – HLA-I	511,9 [463,7 – 564,4]	451,5 [378,8 – 591,0]	515,6 [388,8 – 596,3]

* – статистически значимые различия с нормой, ($p < 0,05$).

При тяжелой форме псориаза выявлено статистически значимое повышение сывороточного содержания растворимых молекул HLA I класса. После проведенной терапии как у тяжелых больных, так и у больных со средней тяжестью заболевания концентрация растворимых молекул HLA I класса находилась в пределах нормы. Тестирование сывороточного содержания растворимых молекул CD8 (sCD8) обнаружило отсутствие статистически значимых изменений у больных псориазом разной тяжести как до, так и после лечения (Табл. 3).

Известно, что одновременный шеддинг взаимодействующих друг с другом молекул главного комплекса гистосовместимости I класса и молекул CD8 может привести к появлению в межклеточных жидкостях растворимых белковых комплексов, состоящих из сошедших с мембраны клеток молекул HLA I класса и молекул CD8. Ранее нами было продемонстрировано наличие таких комплексов в сыворотке крови (Гостюжова Е.А. и др., 2008). Используя разработанный ранее метод, мы оценили у больных псориазом наличие изменений в сывороточном содержании растворимых комплексов CD8-HLA I класса. У больных средней тяжести при поступлении в стационар сывороточное содержание указанных растворимых белковых комплексов статистически значимо снижалось, а у тяжелых больных обнаруживало тенденцию к повышению. При этом у больных псориазом со средним и тяжелым течением заболевания обнаруживались статистически значимые различия в уровне растворимых комплексов CD8-HLA I класса. После проведенного лечения содержание тестированных комплексов приходило в

норму. Сывороточное содержание растворимых молекул HLA-DR было статистически значимо повышено при поступлении в стационар у больных с тяжелым течением псориаза. Такой же уровень растворимых молекул HLA-DR сохранялся после проведенного лечения.

Таким образом, у больных псориазом обнаружено увеличение сывороточного содержания растворимых форм ряда дифференцировочных молекул и молекул главного комплекса гистосовместимости, находящихся в разном структурно-функциональном состоянии. Наибольшие изменения, приводящие к повышению сывороточного содержания молекул sCD18, sCD38, sCD50, sHLA-I, sHLA-DR, sCD8 – HLA-I, обнаружены у больных с тяжелыми формами псориаза.

Повышение сывороточного уровня молекул адгезии sCD18, sCD38, sCD50 вероятно является отражением активно идущих в дерме и кожных покровах воспалительных процессов, сопровождающихся межклеточными взаимодействиями с участием мембранных форм этих белков и последующим их сходом в межклеточное пространство. Предполагается, что такой эффект служит механизмом торможения воспалительных процессов, идущим по принципу обратной связи. Все три молекулы, находясь в мембранной форме, участвуют во взаимодействии Т-клеток с дендритными и другими клетками, что приводит к обнаруженному повышению уровня продуктов их протеолитической модификации, сошедших с поверхности клеток.

Можно предположить, что повышение сывороточного содержания sHLA-DR связано с участием Th1, Th17 и Th22 клеток в развитии воспалительных процессов при псориазе. Являясь CD4-положительными клетками, все три популяции взаимодействуют с кератиноцитами и другими клетками, реагируя с локализованными на их поверхности молекулами гистосовместимости II класса. Следствием таких взаимодействий служит шеддинг молекул HLA-DR с клеток-мишеней Т-лимфоцитов.

Известны данные об участии Tc17 клеток в патогенезе псориаза. Tc17 клетки — это популяция CD8⁺ Т-клеток, продуцирующая провоспалительный цитокин IL-17 (Lowes M.A. et al., 2013). Полученные нами данные о тенденции к повышению сывороточного уровня растворимых комплексов CD8-HLA I класса у больных тяжелым псориазом при одновременном возрастании содержания суммарной фракции молекул HLA I класса соответствуют данным об участии популяции Tc17 клеток в формировании воспалительных реакций. Однако обращает на себя внимание снижение уровня растворимых комплексов CD8-HLA I класса у больных с псориазом средней тяжести. Снижение происходит на фоне нормального содержания суммарной фракции растворимых молекул HLA I класса. Такая картина изменений позволяет предположить, что Tc17 клетки участвуют в воспалительных реакциях на поздних этапах развития псориаза при тяжелом течении заболевания.

При поступлении в стационар у больных псориазом средней тяжести (PASI 10–30) обнаружено повышенное сывороточное содержание растворимых молекул адгезии CD18 и CD50. Уровень растворимых ассоциатов молекул CD8 и молекул гистосовместимости I класса снижался. Тяжелое течение псориаза (PASI 30–72) наряду с повышенным уровнем растворимых молекул CD18 и CD50 характеризовалось возрастанием уровня олигомерной фракции растворимых молекул CD38, увеличением сывороточного содержания растворимых молекул HLA I класса, HLA-DR и тенденцией к повышению уровня растворимых ассоциатов CD8 – HLA-I. Проведенное лечение приводило к нормализации уровня молекул CD38, молекул HLA I класса и их ассоциатов с молекулами CD8. Однако сохранялся повышенный уровень растворимых молекул CD18, CD50, HLA-DR. Полученные результаты указывают на участие в патогенетических механизмах развития тяжелых форм псориаза как CD4⁺ Т-лимфоцитов, так и CD8⁺ Т-лимфоцитов, в частности Tc17 клеток.

Аллергический ринит («сенная лихорадка») — воспаление слизистой оболочки носа, вызываемое различными аллергенами. В основе воспалительных процессов лежит аллергическая реакция немедленного типа. Показано, что сывороточные уровни специфических биомаркеров как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме коррелируют с воспалением, тяжестью течения, ответом на аллерген-специфическую терапию. Растворимая молекула межклеточной адгезии-1 и растворимая молекула HLA-G являются одними из наиболее полно изученных биомаркеров аллергического ринита.

Молекулы адгезии, такие как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), играют важную роль в развитии воспалительной аллергической реакции в слизистой носа. Экспрессия ICAM-1 на эпителиальных клетках слизистой оболочки носа во время аллергической реакции считается одним из основных признаков аллергического воспаления. Наряду с мембранной экспрессией молекула ICAM-1 обнаруживается в растворимой форме в назальном секрете, где выполняет роль регулятора воспалительного процесса. Gilain L. et al. оценили уровень sICAM-1 в назальном секрете и обнаружили его повышенную концентрацию у пациентов с аллергическим ринитом. Содержание sICAM-1 у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом коррелировало с уровнем растворимого катионного белка эозинофилов. Авторы пришли к выводу, что sICAM-1 можно рассматривать в качестве репрезентативного признака тяжести клинического течения круглогодичного аллергического ринита. В сыворотке крови уровень sICAM-1 также повышен и остается высоким даже в пост-аллергический период, когда содержание других маркеров (количество эозинофилов в крови, sICAM-1 в назальном секрете, количество CD11a-положительных лимфоцитов) стремится к нормализации (Kato M. et al., 1995). Показано, что у пациентов с сезонным аллергическим ринитом количество пыльцы способно влиять на системный и местный уровни sICAM-1 (Kato M. et al., 1996).

Изучен вклад ряда молекул адгезии в патогенез сезонного аллергического ринита при провокации низкими количествами аллергена. Уровни молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови больных повышались, а уровни растворимого L-селектина снижались на ранних стадиях развития заболевания. Различия между уровнями sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови в начале и середине сезона были статистически значимыми. Уровень sICAM-1 в назальном секрете был повышен как в начале, так и в середине сезона. Уровни sVCAM-1, растворимого E-селектина и растворимого L-селектина в назальном секрете были недетектируемыми в течение предсезонного и постсезонного периодов (Kato M. et al., 1996a).

Уровни sICAM-1 в образцах сыворотки пациентов значительно снижаются после иммунотерапии, динамика понижения уровней sICAM-1 достоверно коррелирует с продолжительностью и эффективностью иммунотерапии. Повышенные уровни sVCAM-1 в сыворотке крови больных с тяжелыми проявлениями аллергического ринита снижаются до нормальных значений после проведения успешной иммунотерапии. Однако динамика снижения уровней sVCAM-1 не коррелирует с продолжительностью и эффективностью иммунотерапии. Различия в динамике уровней sICAM-1 и sVCAM-1 вероятно отражают различия в патогенетическом вкладе этих растворимых белков в развитие аллергического ринита и в механизмы терапевтического действия иммунотерапии (Ohashi Y. et al., 1998).

Определены возрастные изменения иммунологических маркеров у детей с аллергическим ринитом (Ohashi Y. et al., 1998). Проведено 10-летнее исследование сывороточного содержания аллерген-специфических биомаркеров у пациентов с аллергическим ринитом, получавших иммунотерапию, и у нелеченных пациентов. Уровни специфических IgE, IgG4, IL-4, растворимых IL-2R и ICAM-1 существенно не менялись в течение 10 лет у нелеченных пациентов. Напротив, иммунотерапия повлияла на сывороточные уровни специфического IgE, специфического IgG4, IL-4,

растворимого IL-2R и sICAM-1, но не растворимого VCAM-1. Скорость увеличения концентрации специфического IgG4 и скорость уменьшения уровня растворимых молекул IL-2R коррелировали с динамикой уменьшения количества симптомов в течение первых 3 лет, но не через 5 и 10 лет от начала курса иммунотерапии. С другой стороны, темпы снижения содержания специфических IgE, IL-4 и растворимого ICAM-1 достоверно коррелировали с динамикой уменьшения количества симптомов через 5 и 10 лет, но не в течение первых 3 лет. То есть первая группа маркеров, включающая sIL-2R и специфический IgG4, отражает изменения в состоянии иммунных механизмов в течение относительно короткого периода времени от начала иммунотерапии. В отличие от нее изменения в содержании группы биомаркеров, в состав которой входят специфические IgE, IL-4 и растворимый ICAM-1, характеризуют модуляцию иммунных реакций в более поздние сроки от начала иммунотерапии.

Kroczyńska-Bednarek J. et al. изучили влияние воздействия пыльцы растений на концентрацию sICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с различным клиническим проявлением сезонной аллергии и определили связь между концентрацией этих молекул, клиническими симптомами и неспецифической гиперреактивностью бронхов (Kroczyńska-Bednarek J. et al., 2007). Никаких различий в средней концентрации сывороточного sICAM-1 между пациентами с сезонным аллергическим ринитом и сезонной астмой не наблюдалось, но наблюдалось достоверное повышение уровня sICAM-1 в сыворотке крови во время воздействия естественного аллергена у всех пациентов. Концентрация sICAM-1 в сыворотке крови не коррелировала с тяжестью симптомов и неспецифической гиперреактивностью бронхов как у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, так и у пациентов с сезонной астмой в сезон и вне сезона.

Исследована взаимосвязь между сывороточными концентрациями TNF- α , sICAM-1 и наличием атопии у пациентов с персистирующим ринитом или астмой (Ciebiada M., Gorska-Ciebiada M., Gorski P., 2011). Концентрация

общего IgE значительно выше у пациентов с аллергическим ринитом или астмой по сравнению с пациентами без атопии и здоровыми людьми. Выше всего она у пациентов, страдающих тяжелой атопической астмой, которые не лечились системными глюкокортикостероидами. Хотя имелись заметные изменения в концентрации IgE у пациентов с атопией и без нее, тем не менее не наблюдалось значительных различий в концентрациях sICAM-1 и TNF- α между группами пациентов с атопией и соответствующими группами пациентов с ринитом и астмой, не страдающих атопией. Таким образом, высокие концентрации sICAM-1 и TNF- α не зависят от наличия атопии.

Пендрин и периостин также являются медиаторами воспалительного процесса. Продукция пендрина и периостина была значительно выше у пациентов с заболеваниями слизистой носа, чем в контрольной группе. Значительное увеличение экспрессии периостина было отмечено у пациентов с хроническим риносинуситом с носовыми полипами и у пациентов с аспириновой астмой. Иммуногистохимическое исследование выявило положительное окрашивание на пендрин в эпителиальных клетках и подслизистых железах и на периостин в базальной мембране при всех трех заболеваниях, а также на периостин в ткани полипа носа при хроническом риносинусите и аспириновой индуцированной астме. Таким образом, продукция пендрина и периостина усиливается при аллергическом рините, хроническом риносинусите с полипами носа и при астме, индуцированной аспирином. Показано, что пендрин может вызывать образование слизи и что периостин может вызывать фиброз тканей и ремоделирование слизистой оболочки носа. Следовательно, эти медиаторы могут быть как полезными биомаркерами, так и терапевтическими целевыми кандидатами при лечении аллергического ринита, хронического риносинусита с полипами носа и астмы, индуцированной аспирином (Ishida A. et al., 2012).

Молекулы HLA-G, как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме, играют важную роль в модуляции иммунных ответов и, таким образом, также могут служить полезными биомаркерами аллергических

состояний. Молекулы HLA-G экспрессируются Т-клетками, моноцитами-макрофагами и клетками Лангерганса, инфильтрирующими дерму пациентов с атопическим дерматитом. Повышенные уровни растворимых молекул HLA-G (sHLA-G) выявляются в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом на сезонные и постоянные аллергены. Они коррелируют с уровнями аллерген-специфичных IgE, клинической тяжестью и ответом на аллерген-специфическую иммунотерапию (Murdaca G. et al., 2016; Ciprandi G., Corsico A., Pisati P., 2014). Высокие уровни молекул sHLA-G обнаруживаются в плазме и бронхоальвеолярном лаваже пациентов с астмой, что коррелирует с уровнями аллерген-специфического IgE.

Роль растворимых молекул HLA-G в патогенетических механизмах развития аллергического ринита в полной мере не ясна. Предполагается, что они экспрессируются и секретируются иммунными клетками во время аллергической реакции в попытке подавить аллергическое воспаление. Из семи изоформ HLA-G, генерируемых альтернативным сплайсингом первичного транскрипта HLA-G, три изоформы — HLA-G5, HLA-G6 и HLA-G7 — обнаруживаются в растворимом виде (sHLA-G). Кроме того, изоформа sHLA-G1 (shed G1 или sHLA-G1) появляется в результате протеолитического расщепления мембраносвязанного HLA-G1. Растворимые HLA-G1 и HLA-G5 ингибируют активацию NK-клеток, цитолиз, опосредованный CD8⁺ Т-клетками, и аллопролиферативные ответы CD4⁺ Т-клеток. Более того, HLA-G может также подавлять аллопролиферативные ответы, индуцировать иммунную толерантность, способствуя дифференцировке и пролиферации CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Т-регуляторных лимфоцитов (Murdaca G. et al., 2016).

Было замечено, что уровни sHLA-A, sHLA-B, sHLA-C и sHLA-G в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом, страдающих аллергией на *Betula alba* и *Parietaria judaica*, были значительно выше, чем у здоровых лиц (White S.R., 2012). У пациентов с аллергическим ринитом обнаружена умеренная, но статистически значимая корреляция между

уровнями sHLA-G и sHLA-A, sHLA-B, sHLA-C. Уровни sHLA-G в сыворотке крови были определены у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным такими аллергенами, как клещи домашней пыли и перхоть кошек и собак (Ciprandi G. et al., 2009). Также было замечено, что сывороточные уровни sHLA-G были выше у пациентов с сезонной аллергией, чем у пациентов с круглогодичной аллергией. Сывороточные уровни sHLA-G были значительно повышены как у детей с аллергическими заболеваниями, так и у взрослых (Ciprandi G., Corsico A., Pisati P., 2014).

Обнаружено, что уровни sHLA-G в сыворотке крови статистически значимо коррелируют с уровнями аллерген-специфического IgE как у пациентов с аллергическим ринитом, так и у пациентов с аллергической астмой (Ciprandi G. et al., 2009). Определены уровни sHLA-G в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой, что подтверждает роль sHLA-G в патогенезе астмы (Tahan F., Patiroglu T., 2006). В крови детей с атопической астмой концентрация HLA-G также повышена в сравнении с нормой (Zheng X.-Q. et al., 2010). Кроме того, G. Ciprandi et al. обнаружили связь между уровнями sHLA-G и уровнями аллерген-специфического IgE у пациентов с астмой (Ciprandi G. et al., 2009).

Растворимый CD14 также принимает участие в развитии и проявлении симптомов атопии. Молекула CD14 представляет собой гликопротеин, который опосредует взаимодействие LPS и TLR4, действуя как корецептор. Когда LPS связывается с TLR4 через CD14, клетки продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IL-8 и IL-12, а также фактор некроза опухоли TNF- α . CD14 может существовать либо в растворимой, либо в мембраносвязанной форме. Клетки, которые не экспрессируют мембраносвязанный CD14, такие как эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, активируются LPS с участием растворимого CD14 (sCD14). Сообщалось, что sCD14 обладает противовоспалительным действием, опосредованным переносом LPS на липопротеины плазмы,

которые нейтрализуют его активность. Более того, sCD14 также препятствует связыванию LPS с мембраносвязанным CD14, что позволяет предположить наличие у него как про-, так и противовоспалительных свойств (Klaassen E.M.M. et al., 2013).

Ранее было показано, что уровень sCD14 повышен у пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе у детей с обострением бронхиальной астмы. Обнаружено, что уровни sCD14 увеличиваются у пациентов с астмой через 18 часов после провокации, а у пациентов с атопическим дерматитом уровни sCD14 были увеличены в острой стадии заболевания и коррелировали с тяжестью заболевания (Martin A.C. et al., 2006).

Растворимый CD14 является потенциальным прогностическим биомаркером аллергии у детей раннего возраста. Наблюдение за детьми до 1 года обнаружило, что в семьях, где родители страдали бронхиальной астмой и/или курили, высокий уровень sCD14 пуповинной крови ассоциировался с такими симптомами, как продолжительный кашель и свистящее дыхание. Уровень sCD14 у ребенка был положительно связан с возрастом матери и количеством братьев и сестер (Su K.-W. et al., 2016). Такие симптомы, как свистящее дыхание, ассоциировались с уровнем sCD14 пуповинной крови, членом семьи, страдающим астмой, и курением родителей. С помощью многомерного логистического регрессионного анализа показано, что уровень sCD14 пуповинной крови оказался единственным независимым прогностическим биомаркером хрипов и продолжительного кашля к 1 году жизни ребенка. Таким образом, уровень sCD14 пуповинной крови служит прогностическим биомаркером тяжести астматических проявлений у детей первого года жизни.

Важную роль в инициации иммунного ответа играют костимулирующие молекулы, экспрессирующиеся на мембране антиген-презентирующих клеток. Такие трансмембранные белки взаимодействуют с CD28 и CTLA-4, обозначены как молекулы B7.1 и B7.2, или CD80 и CD86.

Взаимодействие В7 : CD28 обеспечивает критический костимулирующий сигнал, отсутствие которого приводит к анергии Т-клеток. Взаимодействие В7 : CTLA-4 может опосредовать отрицательный регуляторный сигнал (Khan M., Arooj S., Wang H., 2021). Как CD80, так и CD86 являются трансмембранными членами гликопротеинов суперсемейства иммуноглобулинов и экспрессируются преимущественно на активированных дендритных клетках, лимфоцитах и моноцитах. Однако CD80 и CD86 различаются как по кинетике экспрессии, так и по сродству к лигандам. Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате этих различий мембранный CD86 выполняет преимущественно (но не исключительно) стимулирующую функцию, тогда как CD80 преимущественно ингибирующую (Collins A.V. et al., 2002).

Получены данные о том, что растворимая форма CD86 (sCD86) также играет иммунорегуляторную роль *in vivo*. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что растворимые рекомбинантные формы В7 обладают мощной функциональной активностью и что, в зависимости от используемой экспериментальной системы, могут либо ингибировать, либо усиливать иммунные реакции (Flo J., Tisminetzky S., Baralle F., 2001). Циркулирующий sCD86 был обнаружен в незначительном количестве в нормальной плазме крови человека, но повышен у части пациентов с острым миелоцитарным лейкозом, что отражает прогрессирование заболевания. Бластные клетки при остром миелоцитарном лейкозе экспрессируют транскрипт, кодирующий sCD86 (Hock B.D. et al., 2002). Высвобождение растворимой формы CD86 обеспечивает модуляцию костимулирующих сигналов, опосредуемых мембранным CD86.

Обнаружено, что в образцах сыворотки крови пациентов с обострением бронхиальной астмы уровень sCD86 был намного выше, чем у пациентов со стабильной астмой и у здоровых людей. Последние две группы тестированных не различались между собой. У пациентов с астмой уровень sCD86 в сыворотке обратно коррелировал с объемом форсированного выдоха

за 1 секунду и давлением углекислого газа в артериальной крови. Кроме того, уровень sCD86 в сыворотке положительно коррелировал с количеством лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, но не нейтрофилов. Эксперименты *in vitro* показали, что sCD86 продуцируется моноцитами. Таким образом, sCD86 значительно повышен у больных бронхиальной астмой во время обострения и коррелирует с тяжестью астмы (Hock B.D. et al., 2002).

Макрофаги играют ключевую роль в регуляции иммунитета и в ремоделировании тканей. Молекула CD163 является трансмембранным скавенджер-рецептором, обнаруженным на поверхности макрофагов. Она высвобождается в кровообращении в растворимой форме (sCD163) путем расщепления матриксными металлопротеиназами при окислительном стрессе или под воздействием воспалительных стимулов. sCD163 участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний, атеросклероза, диабета и онкологических заболеваний. Бронхиальная астма характеризуется неспецифическим воспалением дыхательных путей. Альтернативно активированные CD163⁺ макрофаги M2 играют ключевую роль в развитии воспаления. С помощью фагоцитоза и последующего высвобождения биологически активных веществ нейтрофилы участвуют в механизмах защиты дыхательных путей. После выполнения своей миссии нейтрофилы подвергаются апоптозу. Макрофаги эффективно устраняют апоптотические нейтрофилы, что имеет решающее значение для подавления острого воспаления и восстановления гомеостаза. Обнаружено, что эластаза нейтрофилов усиливает продукцию CD163, а sCD163 является маркером активации макрофагов. Цитокины Th2-типа, такие как IL-4, IL-13 и IL-10, могут влиять на активацию популяции M2 макрофагов. IL-10 и IL-6 способствуют высвобождению sCD163 из макрофагов M2, в то время как высвобождение Th17 и IL-17 может ингибировать апоптоз CD163⁺ макрофагов M2. Сывороточный уровень sCD163 связан с индексом массы тела у пациентов с астмой, а концентрация sCD163 в плазме или индуцированной мокроте обратно коррелирует с прогнозируемым объемом

форсированного выдоха за 1 сек. Таким образом, sCD163 принимает участие в патогенетических механизмах бронхиальной астмы и представляет собой перспективную цель для разработки эффективных терапевтических средств для лечения астмы (Zhi Y. et al., 2017). Показано, что концентрация sCD163 в мокроте больных бронхиальной астмой повышена по сравнению с нормой. При этом лечение ингаляционными кортикостероидами приводит к значительному увеличению концентрации sCD163 в мокроте (Kowal K., Moniuszko M., Bodzenta-Lukaszyk A., 2014). Макрофаги, выделенные из образцов мокроты пациентов с астмой, демонстрируют значительно пониженные уровни экспрессии мРНК CD163 по сравнению с макрофагами здоровых лиц (Staples K. et al., 2012). Содержание CD163⁺ альвеолярных макрофагов также снижено у пациентов с бронхиальной астмой (Dai C. et al., 2016), тогда как уровень sCD163 в мокроте повышен (Kowal K., Moniuszko M., Bodzenta-Lukaszyk A., 2014; Costa-Hurtado M. et al., 2013). Таким образом, воспаление дыхательных путей индуцирует альвеолярные макрофаги к высвобождению CD163 с клеточной поверхности у пациентов с астмой. Растворимый CD163 участвует в воспалительной реакции дыхательных путей, а фагоцитоз CD163⁺ макрофагов M2 при астме нарушается.

Представлен ряд противоречивых данных о содержании молекул адгезии семейства ICAM при аллергических состояниях. Продемонстрировано, что сывороточный уровень sICAM-1 у пациентов с бронхиальной астмой повышен в период обострения и даже во время ремиссии (Hashimoto S. et al., 1993; Chihara J. et al., 1994; Montefort S. et al., 1994; Kobayashi T. et al., 1994). Наблюдение за больными бронхиальной астмой детьми позволило выявить пониженное содержание сывороточного sCD54 антигена при среднетяжелой астме, леченной кортикостероидами (Cengizlier R. et al., 2000). Seyhan B.B. с соавторами сделали заключение, что концентрация растворимой формы антигена ICAM-1 не увеличена у больных

астмой по сравнению с контролем и не коррелирует с клиническим состоянием (Ceyhan V.V. et al., 1995).

В связи с неоднозначностью литературных данных в рамках диссертационных работ А.В. Максимовой и Н.И. Кубышевой мы провели изучение вклада растворимых молекул адгезии и других растворимых дифференцировочных молекул в механизмы патогенеза бронхиальной астмы детей в возрасте от 3 до 14 лет.

В наших исследованиях сывороточная концентрация молекул sCD50 и sCD54 у больных общей группы, включающей детей с бронхиальной астмой разной тяжести, была выше нормальных значений в среднем в 2 раза. Более детальный анализ уровня этих антигенов показал, что повышение степени тяжести бронхиальной астмы сопровождалось увеличением сывороточного содержания антигенов адгезии (табл. 4). Достоверный рост уровня молекул sCD50 был отмечен у больных со среднетяжелым течением заболевания, а рост уровня sCD54 молекул — у детей со среднетяжелой и тяжелой астмой. Относительное содержание CD54⁺ мононуклеарных клеток у больных детей при увеличении степени тяжести астмы менялось противоположным образом. В среднем оно было достоверно снижено по сравнению со здоровыми детьми. Количество CD50⁺ клеток крови у детей при бронхиальной астме в общей группе также достоверно уменьшалось.

Таблица 4

Уровень sCD50 и sCD54 молекул в сыворотке детей при бронхиальной астме (БА) разной тяжести (U/ml)

Молекула	Контроль	БА (общая группа)	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
sCD50	236,0 ± 33,4	488,1 ± 97,4*	242,7 ± 79,3	472,0 ± 65,7*	725,9 ± 210,9
sCD54	39,1 ± 5,6	77,2 ± 12,5*	32,4 ± 6,3	76,6 ± 11,9*	117,1 ± 26,5*

* – достоверные различия по сравнению с нормой, ($p < 0,05$).

Был проведен анализ сывороточного содержания sCD50 и sCD54 молекул у детей, больных бронхиальной астмой, в стадии обострения и ремиссии. Отмечен однонаправленный характер изменения содержания молекул sCD50 и sCD54 в стадии обострения и ремиссии легкой, среднетяжелой и тяжелой астмы. Бронхиальная астма легкого течения отличалась нормальным уровнем sCD50 и sCD54 молекул при обострении и повышением их содержания в период ремиссии. Среднетяжелая астма сопровождалась тенденцией к увеличению содержания данных растворимых антигенов адгезии в период обострения относительно периода ремиссии. При тяжелой астме содержание sCD50 и sCD54 молекул оставалось одинаково высоким в оба периода заболевания.

Оценивали также относительное количество CD50⁺ и CD54⁺ мононуклеарных клеток периферической крови при обострении и ремиссии бронхиальной астмы у детей. Оба периода заболевания сопровождались уменьшением уровня положительных по этим антигенам клеток по сравнению с контрольными значениями.

Был проведен анализ корреляционных взаимоотношений между сывороточным содержанием растворимых молекул адгезии CD50, CD54, CD38, относительным количеством CD50, CD54, CD38 антиген-положительных клеток и параметрами максимальной объемной скорости

выдоха (МОС). Параметры МОС используются в качестве критериев, определяющих выраженность бронхообструкции. Они являются одними из показателей функции внешнего дыхания и регистрируют степень проходимости крупных (МОС₂₅), средних (МОС₅₀) и мелких (МОС₇₅) бронхов. Выявлена отрицательная достоверная корреляционная связь между величиной МОС₅₀ и сывороточным уровнем sCD54 молекул. То есть увеличение сывороточной концентрации sICAM-1 у детей, больных бронхиальной астмой, связано со снижением проходимости средних бронхов.

Повышение сывороточного уровня sCD54 молекул и тесная корреляционная взаимосвязь между его уровнем и величиной коэффициента МОС₅₀ демонстрируют важную роль растворимой молекулы ICAM-1 в развитии воспалительных процессов при астме у детей. Рост сывороточного уровня sCD50 молекул у детей при бронхиальной астме, вероятно, обусловлен сходом CD50 с поверхности эпителиальных клеток, что приводит к нарушению процессов инициации иммунного ответа.

Определяли уровень ICAM-1 и ICAM-3 молекул в крови детей, больных астмой, ассоциированной с инфицированием цитомегаловирусом (ЦМВ) и/или *Mycoplasma pneumoniae*. Обнаружено, что сывороточный уровень sCD50 молекул в группе больных астмой лиц без изучаемых инфекций был увеличен в 2,5 раза относительно нормы (рис. 1). При наличии маркеров микоплазменного инфицирования сывороточное содержание sCD50 имело ярко выраженную тенденцию к повышению. Обращает на себя внимание, что при бронхиальной астме, отягощенной ЦМВ-инфекцией, содержание sCD50 молекул находится в пределах нормы. Наличие у больных одновременно маркеров инфицированности ЦМВ и микоплазмы приводило к увеличению содержания sCD50 в сравнении с нормой и в сравнении с больными, не инфицированными этими патогенами.

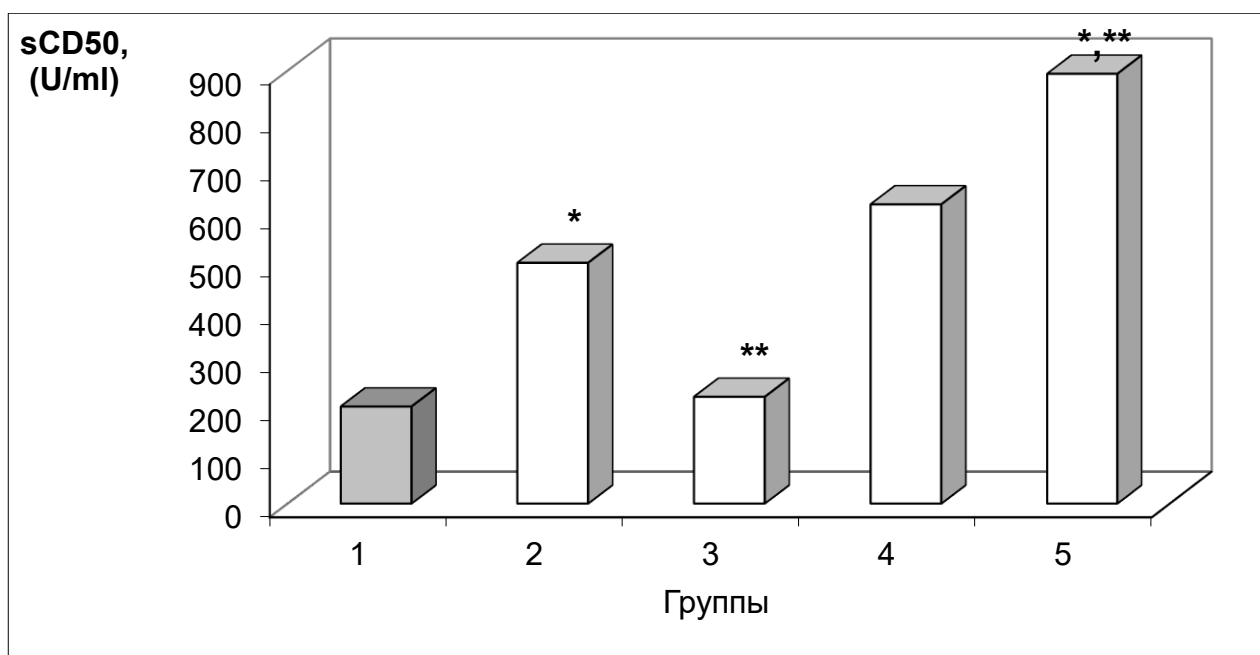


Рис. 1. Сывороточное содержание sCD50 молекул у детей, инфицированных ЦМВ и/или микоплазмой на фоне бронхиальной астмы (БА)

1 – контроль; 2 – БА без инфекции; 3 – БА + ЦМВ;
4 – БА + микоплазма; 5 – БА + ЦМВ + микоплазма.

* – достоверные различия по сравнению с нормой, ($p < 0,05$);

** – достоверные различия по сравнению с неинфицированными больными, ($p < 0,05$)

Инфицирование больных детей ЦМВ и/или микоплазмой было ассоциировано также с повышением уровня sCD54 молекул. Инфицирование ЦМВ и смешанное инфицирование ЦМВ и микоплазмой сопровождалось достоверным повышением концентрации sCD54 молекул (рис. 2). В отличие от уровня растворимых sCD50 и sCD54 молекул относительное содержание CD50⁺ и CD54⁺ мононуклеарных клеток имело тенденцию к понижению. Наибольшее снижение относительного количества CD50⁺ и CD54⁺ мононуклеарных клеток было выявлено у больных детей на фоне инфицирования ЦМВ. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном влиянии цитомегаловируса, а не микоплазмы на адгезивные процессы у инфицированных детей, больных бронхиальной астмой.

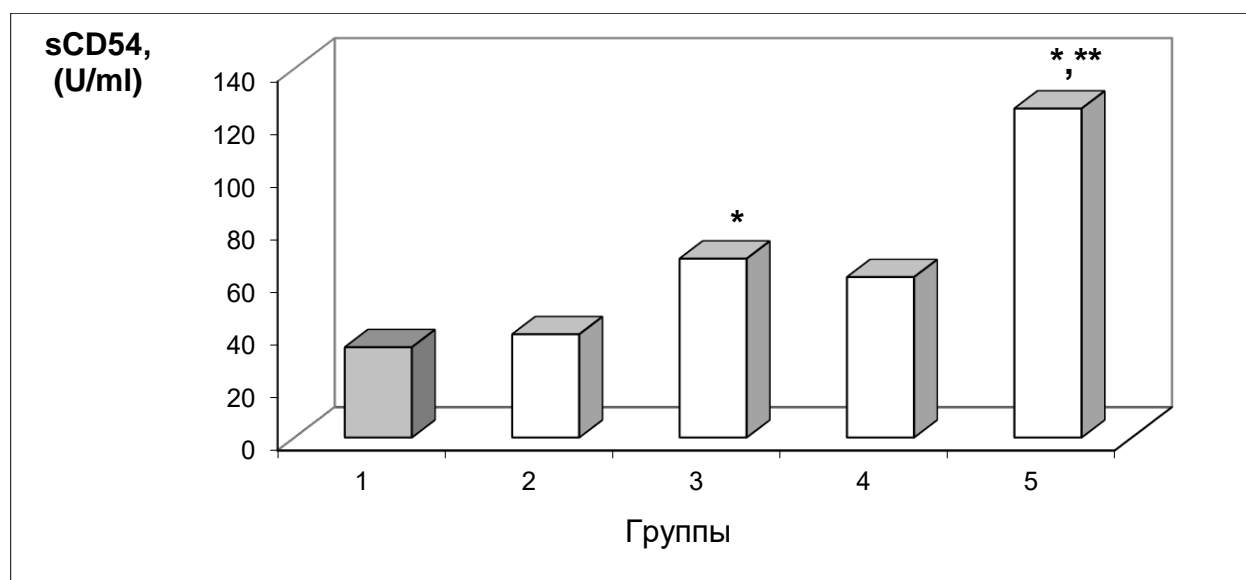


Рис. 2. Сывороточное содержание sCD54 молекул у детей, инфицированных ЦМВ и/или микоплазмой на фоне бронхиальной астмы (БА):

1 – контроль; 2 – БА без инфекции; 3 – БА + ЦМВ; 4 – БА + микоплазма;
5 – БА + ЦМВ + микоплазма.

* – достоверные различия по сравнению с нормой, ($p < 0,05$);

** – достоверные различия по сравнению с неинфицированными больными, ($p < 0,05$)

Важная роль в механизмах иммунного ответа принадлежит молекулам CD25 (IL-2R) и CD95 (Fas). У детей при бронхиальной астме выявлено достоверное повышение сывороточного уровня sCD25 и sCD95 молекул и относительного количества CD95⁺ мононуклеарных клеток крови, возрастающее при усилении тяжести астмы (табл. 5).

Таблица 5

Уровень sCD25 и sCD95 молекул в сыворотке крови детей при бронхиальной астме разной степени тяжести (U/ml)

Показатель	Контроль	БА (общая группа)	Легкая БА	Средне-тяжелая БА	Тяжелая БА
sCD25	95,1 ± 18,1	270,3 ± 46,1*	179,8 ± 99,1	272,0 ± 37,5*	401,8 ± 86,5*
sCD95	378,7 ± 58,6	611,3 ± 88,3*	447,2 ± 117,7	633,2 ± 90,1*	724,5 ± 123,6*

* – достоверные различия по сравнению с контролем, ($p < 0,05$).

Известно, что высокий уровень данных антигенов ассоциирован с активацией иммунной системы, вместе с тем растворимые формы участвуют в процессах ограничения активности иммунных реакций. В частности, sCD25 связывает интерлейкин-2 и ограничивает таким образом пролиферацию Т-лимфоцитов, а также активность эозинофилов у больных детей. Апоптоз, являясь физиологической формой клеточной смерти, играет важную роль в разрешении воспаления. Ингибирование Fas-зависимого апоптоза путем блокады CD95-клеточного рецептора растворимым Fas способствует хронизации воспаления (Vignola A.M. et al., 2000).

Как в период обострения, так и в период ремиссии у детей при бронхиальной астме среднее содержание sCD25 и sCD95 молекул было повышено относительно нормы (табл. 6).

Таблица 6

Сывороточное содержание растворимых дифференцировочных молекул у детей при бронхиальной астме в период ремиссии и обострения (U/ml)

Показатель	Контроль	Бронхиальная астма	
		Обострение	Ремиссия
sCD25	95,3 ± 18,1	241,8 ± 53,4*	327,7 ± 88,6*
sCD95	378,7 ± 58,6	576,6 ± 111,6	688,6 ± 143,6*
sCD50	236,0 ± 33,4	522,0 ± 88,9*	494,8 ± 133,4*
sCD54	39,1 ± 5,6	78,4 ± 16,2*	75,0 ± 23,9
sHLA-I	921,5 ± 221,0	785,0 ± 279,7	753,5 ± 220,7
sHLA-DR	99,5 ± 12,5	299,7 ± 58,8*	269,7 ± 83,7*

* – достоверные различия по сравнению с нормой, (p < 0,05).

У больных астмой среднетяжелого и тяжелого течения в период обострения отмечался статистически значимый рост уровня sCD25 молекул в 3 раза в сравнении с нормой; у детей при тяжелой бронхиальной астме в

период ремиссии он был выше нормы в 5 раз. Уровень растворимого Fas достоверно возрастал при тяжелой астме в период обострения заболевания.

Относительное содержание CD25⁺ мононуклеарных клеток крови у детей в среднем соответствовало норме при обострении астмы и имело тенденцию к повышению при ремиссии заболевания. Относительное количество CD95⁺ мононуклеарных клеток периферической крови также имело лишь тенденцию к повышению во всех группах больных астмой.

Наряду с оценкой сывороточного уровня растворимых молекул CD25, CD95 и относительного количества CD25⁺, CD95⁺ мононуклеарных клеток крови у детей при бронхиальной астме разной степени тяжести нами проведено изучение характера изменения этих показателей у больных астмой детей, инфицированных ЦМВ и/или *Mycoplasma pneumoniae* (рис. 3).

Сывороточное содержание растворимого CD25 молекул в крови детей, больных бронхиальной астмой, отрицательных по маркерам тестированных инфекций, имело тенденцию к повышению. Наблюдался достоверный рост уровня sCD25 молекул у детей с астмой, инфицированных ЦМВ и/или микоплазмой, как относительно нормы, так и относительно группы больных бронхиальной астмой, не инфицированных данными патогенами. Статистически достоверное повышение относительного содержания CD25-положительных клеток по сравнению с нормой было обнаружено при инфицировании детей, больных астмой, микоплазмой и при смешанном инфицировании ЦМВ и микоплазмой.

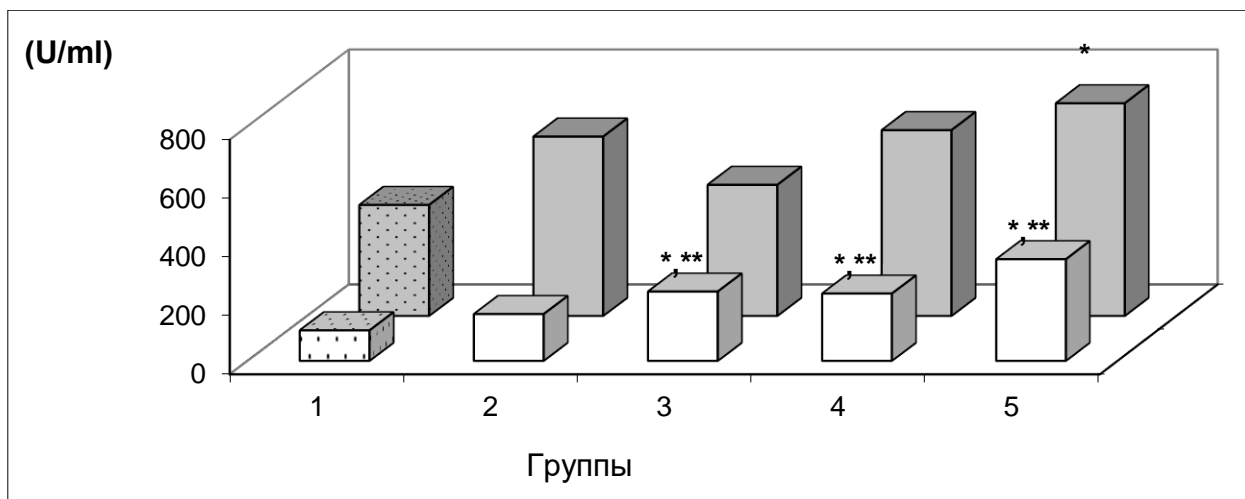


Рис. 3. Сывороточное содержание sCD25 (ряд 1) и sCD95 (ряд 2) молекул у детей, инфицированных ЦМВ и/или микоплазмой на фоне бронхиальной астмы (БА):

1 – контроль; 2 – бронхиальная астма без инфекции (больные бронхиальной астмой, отрицательные по маркерам Cytomegalovirus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamidophila pneumoniae, Herpes simplex virus 1,2); 3 – БА + ЦМВ (больные БА, положительные по маркерам Cytomegalovirus); 4 – БА + микоплазма (больные БА, положительные по маркерам Mycoplasma pneumoniae); 5 – БА + ЦМВ + микоплазма (больные БА, положительные по маркерам Cytomegalovirus и Mycoplasma pneumoniae).

* – достоверные различия по сравнению с контролем, ($p < 0,05$);

** – достоверные различия по сравнению с неинфицированными больными, ($p < 0,05$)

Повышение сывороточного уровня sCD95 молекул было отмечено у детей при бронхиальной астме, ассоциированной одновременно с цитомегаловирусным и микоплазменным инфицированием. В остальных группах обнаружена тенденция к росту содержания sCD95. При оценке относительного количества CD95⁺ мононуклеарных клеток в периферической крови детей, больных астмой, ассоциированной с инфицированием ЦМВ и/или микоплазмой, не выявлено изменений данного показателя ни в одной из групп.

Исследование характера изменения сывороточной концентрации sHLA-I и относительного содержания выявляемых в реакции иммунофлуоресценции HLA-I⁺ мононуклеарных клеток периферической крови не показало достоверных изменений в их содержании при бронхиальной астме разной тяжести (табл. 6). Однако обнаружено достоверное снижение сывороточного уровня молекул sHLA-I в период ремиссии при тяжелой астме и уменьшение относительного числа HLA-I⁺ мононуклеарных клеток при обострении заболевания легкого и среднетяжелого течения.

В отличие от уровня sHLA-I молекул сывороточное содержание sHLA-DR молекул при астме в целом в общей группе больных детей было повышено в 2,7 раза. Нарастание тяжести заболевания сопровождалось повышением сывороточного уровня sHLA-DR молекул относительно контроля. Легкая астма характеризовалась тенденцией к нарастанию уровня sHLA-DR, среднетяжелая и тяжелая — достоверным ростом уровня HLA-DR молекул (табл. 7).

Таблица 7

Уровень sHLA-I и sHLA-DR молекул в сыворотке детей
при бронхиальной астме разной тяжести (U/ml)

Показатель	Контроль	БА (общая группа)	Легкая БА	Средне-тяжелая БА	Тяжелая БА
sHLA-I	921,5 ± 221,0	763,8 ± 172,6	1334,2 ± 712,3	671,6 ± 132,2	537,5 ± 82,1
sHLA-DR	99,5 ± 12,5	290,1 ± 47,6*	116,2 ± 36,4	302,0 ± 45,2*	425,9 ± 77,1*

* — достоверные различия по сравнению с нормой, (p < 0,05).

Содержание sHLA-DR молекул в общей группе больных бронхиальной астмой детей было повышено относительно нормы как при обострении, так и ремиссии заболевания (табл. 7). При этом прослеживалось нарастание

содержания sHLA-DR молекул при утяжелении астмы как в период ремиссии, так и в период обострения. Статистически значимым этот рост являлся в период обострения среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, а также при ремиссии тяжелой астмы. Возможно, высокий сывороточный уровень sHLA-DR молекул у лиц с бронхиальной астмой обусловлен сходом молекул гистосовместимости с поверхности активированных макрофагов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, а также эндотелиальных, эпителиальных и тучных клеток. Биологический смысл такого явления может заключаться в ограничении пролиферации клеток иммунной системы и угнетении гуморального ответа детей с астмой.

Относительное содержание HLA-DR⁺ клеток было статистически достоверно повышено у больных независимо от степени тяжести астмы, а также в период обострения и ремиссии. Достоверные изменения были выявлены на стадии обострения легкой БА и на стадии ремиссии у больных среднетяжелой и тяжелой астмой.

Был проведен корреляционный анализ между сывороточным уровнем молекул гистосовместимости I, II классов, относительным содержанием HLA-I⁺, HLA-DR⁺ мононуклеарных клеток крови и параметрами МОС. Важно отметить, что у детей, больных БА, увеличение уровня растворимых HLA-DR молекул и HLA-DR-положительных клеток оказалось связанным с усилением обструкции средних (МОС₅₀) и мелких (МОС₇₅) бронхов.

Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации повышенного уровня sHLA-DR с усилением воспалительного процесса у таких больных. С нашей точки зрения, повышенное сывороточное содержание sHLA-DR молекул можно рассматривать как возможный мониторинговый показатель неблагоприятного течения БА.

Проведена оценка сывороточного уровня молекул sHLA-I при инфицировании больных астмой детей ЦМВ и/или *Mycoplasma pneumoniae* (рис. 4). Обнаружено, что присутствие ЦМВ приводит к статистически достоверному снижению уровня молекул sHLA-I и относительного числа

HLA-I⁺ мононуклеарных клеток крови у больных по сравнению с нормой. Аналогичные изменения обнаружены у детей при бронхиальной астме, инфицированных ЦМВ и микоплазмой. В группе больных БА, инфицированных только микоплазмой, уровень исследуемых показателей не изменен относительно нормы. Вероятно, при смешанном инфицировании снижение уровня sHLA-I молекул и относительного содержания HLA-I⁺ клеток преимущественно связано с инфицированием ЦМВ. Это может быть обусловлено способностью вируса цитомегалии ингибировать функциональную активность молекул HLA I класса или белков, принимающих участие в транспортировке молекул HLA I класса из эндоплазматического ретикулума к мембране зараженной клетки.

При астме, отягощенной ЦМВ и/или микоплазменным инфицированием, выявлены также изменения сывороточного уровня sHLA-DR молекул и относительного содержания HLA-DR⁺ мононуклеарных клеток (рис. 4).

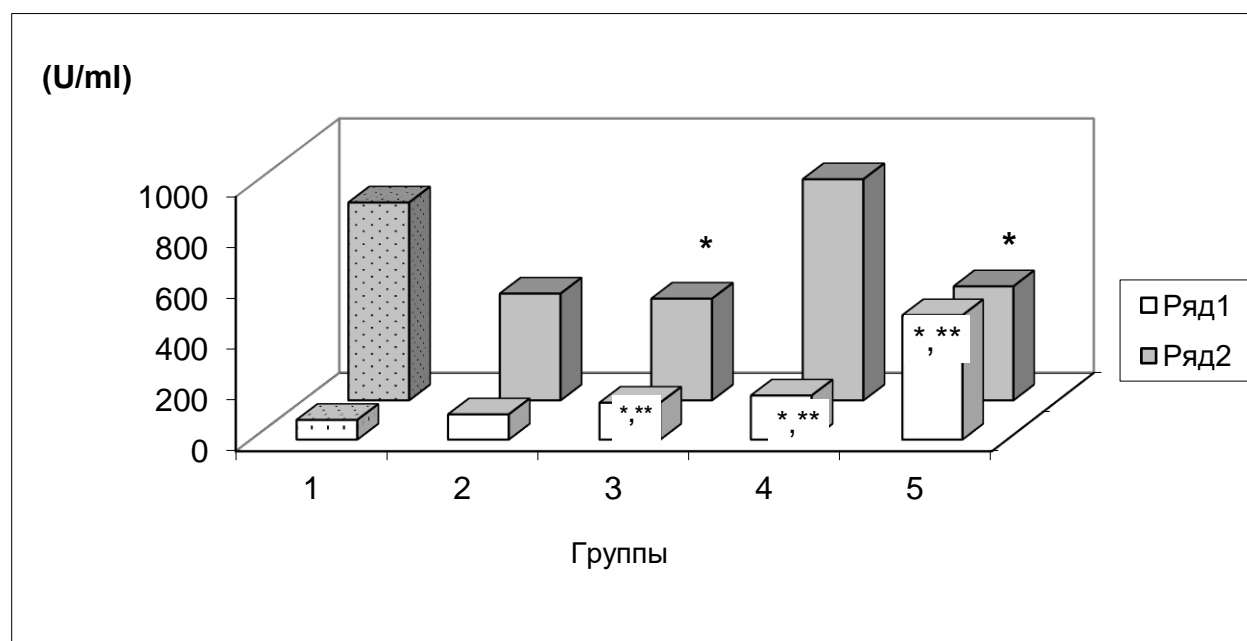


Рис. 4. Сывороточное содержание sHLA-DR (ряд 1) и sHLA-I (ряд 2) молекул у детей, инфицированных ЦМВ и/или микоплазмой на фоне бронхиальной астмы (БА):

- 1 – контроль; 2 – БА без инфекции; 3 – БА + ЦМВ; 4 – БА + микоплазма;
5 – БА + ЦМВ + микоплазма.

* – достоверные различия по сравнению с нормой, ($p < 0,05$);

** – достоверные различия по сравнению с неинфицированными больными,
($p < 0,05$)

Моноинфицирование ЦМВ или микоплазмой приводило к достоверному повышению в сравнении с нормой сывороточного содержания sHLA-DR молекул. Смешанное инфицирование сопровождалось еще более высоким повышением уровня sHLA-DR молекул. Во всех случаях различия были статистически достоверны не только в сравнении с нормой, но и с больными бронхиальной астмой без маркеров инфицирования ЦМВ и микоплазмой. Относительное содержание положительных по HLA-DR антигенам мононуклеарных клеток периферической крови повышалось по сравнению с нормой во всех группах больных БА, как отрицательных, так и положительных по маркерам тестируемых инфекций.

Можно заключить, что при бронхиальной астме у детей среди тестированных нами показателей наиболее выраженные изменения были обнаружены для sCD54 и sHLA-DR. Их уровень возрастал при усилении степени тяжести заболевания, при уменьшении проходимости средних бронхов и при ассоциации астмы со смешанным инфицированием ЦМВ и микоплазмой. В связи с этим сывороточное содержание растворимых sICAM-1 и sHLA-DR может быть использовано в качестве дополнительных показателей тяжести бронхиальной астмы и выраженности бронхообструкции у детей.

Таким образом, обнаружено, что у детей с нарастанием степени тяжести бронхиальной астмы увеличивается сывороточное содержание растворимых молекул CD25, CD95, CD50, CD54, HLA-DR. В периоды ремиссии и обострения при бронхиальной астме легкого, среднетяжелого и тяжелого течения наблюдаются разнонаправленные изменения тестированных показателей иммунитета. Чаще всего статистически достоверные различия между ними в периоды ремиссии и обострения

обнаруживаются при бронхиальной астме легкого течения. Моноинфицирование детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом или *Mycoplasma pneumoniae* ассоциировано с достоверным ростом сывороточного содержания растворимых молекул CD25 и молекул HLA-DR. Моноинфицирование цитомегаловирусом у больных астмой связано с нормализацией повышенного уровня sCD50, увеличением относительного количества CD38⁺ клеток и уменьшением числа CD54⁺ и HLA-I⁺ мононуклеарных клеток крови. Смешанное инфицирование больных астмой детей цитомегаловирусом и *Mycoplasma pneumoniae* сопровождается ростом сывороточного уровня sCD50, sCD54, sHLA-DR. Сывороточный уровень растворимых молекул адгезии CD54, молекул HLA-DR и относительное содержание HLA-DR-положительных клеток отрицательно коррелируют с параметрами МОС₅₀ и МОС₇₅, отражающими проходимость средних и мелких бронхов (Максимова А.В. и др., 2002).

Представленные данные позволяют заключить, что на изменения, связанные с развитием бронхиальной астмы, накладываются изменения иммунитета, ассоциированные с оппортунистическими инфекциями, такими как цитомегаловирусная инфекция. В связи с этим мы исследовали роль растворимых дифференцировочных молекул в формировании иммуносупрессии при цитомегаловирусной инфекции. Известно, что инфицирование цитомегаловирусом и реактивация ЦМВ-инфекции сопровождаются рядом изменений в состоянии клеточного иммунитета, в частности CD4⁺ лимфопенией на фоне повышенной продукции ряда цитокинов, таких как IL-1, гамма-интерферон, IL-21 и IL-17A, но сниженной продукцией IL-2 (Lindemann M. et al., 2018; Pourgheysari B. et al., 2007; Afshari A. et al., 2015; Dornieden T. et al., 2019). Пониженный уровень IL-2, продукция самим вирусом IL-10-подобного белка, вызывающего иммуносупрессию, повышение продукции TGF-beta являются звеньями в формировании недостаточности иммунного ответа. Одним из важных признаков ЦМВ-инфекции служит наличие популяции ЦМВ-специфических

CD8⁺ Т-клеток памяти, приводящих к явлению, называемому инфляцией памяти, и свидетельствующему о нарушении иммунитета. Молекулярные механизмы формирования иммуносупрессии изучены далеко не полностью (Klenerman P., Oxenius A., 2016).

Нами определен сывороточный уровень суммарных и растворимых фракций растворимых молекул CD25, CD38, CD95 больных с цитомегаловирусной инфекцией в стадии реактивации, подтвержденной с помощью клинических и лабораторных данных. Сывороточный уровень суммарной фракции растворимых молекул CD25 почти в 2 раза превышал показатель нормы. Еще более выраженная картина повышения получена для олигомерной формы растворимых молекул CD25. Повышенный уровень растворимых молекул CD25 отражает активацию Т-клеток, появляется в крови за счет протеолитического шеддинга с активированных клеток и по принципу обратной связи осуществляет ингибирование иммунного ответа (Rubin L.A. et al., 1985). Одним из источников растворимых молекул CD25 являются Т-регуляторы, характеризующиеся высокой плотностью экспрессии молекул CD25 (Pedersen A.E., Lauritsen J.P., 2009). Путем освобождения в межклеточное пространство больших количеств растворимых молекул CD25 Т-регуляторы могут дополнительно контролировать пролиферацию Т-клеток, усиливая свой ингибирующий эффект (Lindqvist C.A. et al., 2010). Сообщено о повышении сывороточного уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 у больных с острым цитомегаловирусным мононуклеозным синдромом, у женщин детородного возраста с цитомегаловирусной инфекцией, показано повышение сывороточного уровня растворимого CD25 при реактивации CMV после пересадки печени (Cao Y., Li A., 1997; Ninova D.I. et al., 1994). Недавно продемонстрировано повышение сывороточного содержания суммарной фракции растворимых молекул CD25 в крови больных цитомегаловирусным гепатитом (Komura T. et al., 2020). Однако суммарная фракция этих белков представлена в крови как мономерной, так и олигомерной (димерной)

формами. Функция последней остается непонятной, однако предполагается, что она также участвует в формировании иммуносупрессии (Коровушкина К.А. и др., 2010). Полученные данные показывают сходные изменения уровня олигомерной и суммарной фракций растворимых CD25 молекул, что указывает на их совместное участие в ингибировании иммунного ответа при цитомегаловирусной инфекции.

Еще одной дифференцировочной молекулой, которая в мембранной форме принимает участие в активации Т-клеток, а в растворимой форме способна тормозить иммунные реакции, является молекула CD38 (Новиков В.В. и др., 2005в). Для нее известна димерная (олигомерная) форма, изменения в сывороточном содержании которой при иммунодефицитных состояниях отличаются от изменений в содержании суммарной фракции растворимых молекул CD38 (Lebedev M.Ju. et al., 2004). У тестированных нами больных ЦМВ-инфекцией сывороточный уровень суммарной фракции растворимых молекул CD38 в 1,8 раза превышал нормальный уровень, содержание олигомерной фракции менялось сходным образом. Мембранная форма молекул CD38 обладает несколькими функциями. Наряду с передачей сигнала внутрь клетки при активации лимфоцитов она способна выступать в качестве белка адгезии, участвующего в межклеточных взаимодействиях и миграции клеток. Растворимые молекулы CD38 в этой ситуации могут выступать в качестве блокаторов этих процессов и вызывать тем самым иммуносупрессию, характерную для цитомегаловирусной инфекции в стадии активации.

Молекулой, служащей, с одной стороны, активационным антигеном лимфоцитов, а с другой стороны, представляющей собой рецептор, инициирующий один из путей внешнего апоптоза (Fas-зависимый апоптоз), является молекула CD95. В растворимой форме она обладает или проапоптотическими, или анти-апоптотическими свойствами в зависимости от ее структурного состояния. Показано, что олигомерная форма растворимой молекулы CD95, взаимодействуя с Fas-лигандом на мембране эффекторных Т-лимфоцитов, вызывает их апоптоз путем обратной

сигнализации. Мономерная форма тормозит апоптотические процессы клеток-мишеней (Proussakova O.V. et al., 2003; Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007). В наших наблюдениях содержание суммарной формы растворимых молекул CD95 повышалось в сыворотке крови больных с цитомегаловирусной инфекцией, и еще большие изменения в ее содержании были зарегистрированы для олигомерной формы CD95. Ранее сообщалось о повышении сывороточного содержания суммарной фракции растворимых молекул CD95 в крови больных острой цитомегаловирусной инфекцией после трансплантации печени (Wang Y. et al., 2006). Обнаруженное нами более выраженное повышение олигомерной фракции растворимых молекул CD95 в сравнении с их суммарной фракцией позволяет предположить наличие при цитомегаловирусной инфекции механизма супрессии иммунного ответа, связанного с инициацией апоптоза эффекторных Т-лимфоцитов. Инициация апоптоза в этой ситуации будет осуществляться путем взаимодействия олигомерных форм растворимых молекул CD95 с их мембранным лигандом на поверхности клеток (Fas-лиганд) с последующей передачей в клетки сигнала смерти.

Таким образом, при реактивации цитомегаловирусной инфекции происходят выраженные нарушения не только в состоянии цитокиновой сети, контролирующей иммунный ответ, но и в структурно-функциональном состоянии пула растворимых дифференцировочных молекул, в частности, таких как молекулы CD25, CD38 и CD95. При этом изменяется не только содержание этих белков в биологических жидкостях организма, но и происходят сдвиги в их наноструктурном состоянии, например, повышается относительное содержание олигомерной формы молекул CD95 по отношению к суммарной фракции этих белков. Сдвиги в состоянии пула растворимых дифференцировочных молекул у больных с реактивацией цитомегаловирусной инфекции вносят свой вклад в развитие

иммуносупрессии, ингибируя разные звенья Т-клеточного иммунитета (Новиков В.В. и др., 2021).

Таким образом, у больных с реактивацией цитомегаловирусной инфекции происходит повышение сывороточного содержания суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD25, CD38 и CD95. Если сывороточное содержание суммарной и олигомерной фракций молекул CD25 и CD38 повышается в одинаковой степени, то для олигомерной фракции молекул CD95 обнаружено более выраженное повышение в сравнении с суммарной фракцией этих молекул. Изменения в содержании и структурно-функциональном состоянии растворимых дифференцировочных молекул CD25, CD38 и CD95 свидетельствуют об их участии в механизмах иммуносупрессии у больных с цитомегаловирусной инфекцией. Обнаруженные изменения, несомненно, вносят вклад в уровень растворимых дифференцировочных молекул у инфицированных цитомегаловирусом больных бронхиальной астмой.

РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Возникновение и развитие сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается выраженной иммунологической воспалительной локальной реакцией, а также системными реакциями, ведущими к развитию многообразных иммунологических сдвигов. В ближайший и отдаленный постинфарктные периоды отмечается высокий риск смерти от коронарных событий, сердечных осложнений. Инфаркт миокарда продолжает быть самой тяжелой и распространенной формой ишемической болезни сердца в развитых странах Востока и Запада. COVID-19, развивающийся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, отличается тяжелым течением и повышенным риском смертности. Развитие инфаркта миокарда тесно связывают с воспалительными и апоптотическими процессами, идущими в миокарде, дисфункцией эндотелия и хроническим воспалением интимы сосудов сердца. Во всех этих процессах решающую роль играют молекулярно-иммунологические реакции, идущие с участием клеток, принадлежащих различным популяциям, и с участием растворимых факторов, выполняющих эффекторные и регуляторные функции. Изменения в содержании и функциональной активности данных белковых факторов сопровождаются активацией процессов перекисного окисления липидов, что в свою очередь ведет к осложнениям заболевания в острую фазу болезни и в последующие сроки, ухудшает прогноз, повышает летальный риск, ведет к ремоделированию желудочка, сердечной недостаточности и инвалидизации больных. Важную роль при инфаркте миокарда играют растворимые белки адгезии, регулирующие процессы взаимодействия клеток крови и эндотелия сосудов и способствующие их агрегации с другими клетками, трансмембранному транспорту клеток в интиму, где они запускают процесс

воспаления, процесс свободнорадикального окисления, способствуют апоптозу миокарда, токсическому поражению сосудистой стенки, развитию атеросклероза.

В настоящем разделе представлены полученные совместно с профессором С.С. Белоусовым результаты изучения роли растворимых дифференцировочных молекул и молекул главного комплекса гистосовместимости при остром инфаркте миокарда в острой и подострой его фазах в сопоставлении с уровнем в крови провоспалительных цитокинов. Включенные в исследование больные были разделены на группы с учетом размера инфаркта. В первую группу вошли больные трансмуральным инфарктом (Q-инфарктом), больные с распространенными ЭКГ- и эхокардиографическими инфарктными нарушениями и больные с высокими уровнями маркеров некроза КФК-МБ и тропонина I. Во вторую группу были включены больные с мелкоочаговым, не Q-инфарктом миокарда.

Был исследован сывороточный уровень ряда растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости, представленных в табл. 8. Анализ сывороточного содержания растворимых дифференцировочных молекул и молекул главного комплекса гистосовместимости у больных инфарктом миокарда показал, что статистически значимые изменения в сравнении с нормой обнаруживаются не для всех тестируемых белков. Однако выявленные изменения весьма показательны и касаются повышения сывороточного уровня растворимых молекул адгезии и молекул, опосредующих Fas-зависимый апоптоз (Белоусов С.С. и др., 2010).

Наиболее выраженные изменения, обнаруживаемые у больных при поступлении в стационар, касаются сывороточного содержания растворимых молекул CD95 (Fas). Как следует из табл. 8, сывороточный уровень суммарной фракции растворимых молекул Fas при Q-инфаркте статистически значимо повышался в 1,4 раза. Сходные изменения выявлены для олигомерной формы молекул Fas, которая построена из нескольких

идентичных белковых Fas-молекул и обладает несколько отличными от мономерной формы свойствами.

Таблица 8

Сывороточный уровень растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости при Q-инфаркте (U/ml)

Белок	Норма	Сроки		
		При поступлении	Через 10 дней	Через 23 дня
CD95	356,0 ± 7,8	487,6 ± 26,4*	462 ± 28,4*	412,2 ± 48,4*
CD54	64,0 ± 2,2	104,6 ± 12,4*	99,2 ± 12,8*	79,8 ± 6,3*
CD50	353,6 ± 7,6	395,4 ± 17,8	337,7 ± 19,7	350,4 ± 26,0
CD38	190,3 ± 5,3	293,1 ± 33,6*	207,8 ± 27,7	207,0 ± 17,1
CD25	402,1 ± 12,6	480,7 ± 65,2	443,8 ± 59,2	428,8 ± 32,5
CD8	270,7 ± 16,3	321,5 ± 35,6	302,0 ± 27,1	286,9 ± 17,4
HLA I класса	1021,0 ± 94,7	1094,4 ± 17,3	1129,4 ± 158,0	1052,3 ± 157,9
HLA-DR	124,9 ± 17,6	141,8 ± 21,8	105,9 ± 14,0	129,5 ± 16,4
HLA-I-CD8	528,6 ± 15,9	547,2 ± 25,4	563,4 ± 28,3	530,1 ± 19,6
oICD95	250,4 ± 5,7	348,2 ± 26,1*	336,0 ± 32,9*	312,9 ± 15,2*
oICD38	78,3 ± 4,1	38,8 ± 4,4*	61,6 ± 10,1	84,7 ± 12,8
oICD25	356,2 ± 15,9	401,2 ± 45,1	394,8 ± 37,9	382,1 ± 28,3

* – статистически значимые отличия от нормы.

Молекула Fas (CD95) в мембранной форме является одним из клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз. Она представляет собой гликозилированный протеин с молекулярной массой 45 кДа, относится к суперсемейству рецептора фактора некроза опухоли и состоит из нескольких доменов. Функционально активная мембранная форма CD95 является гомотримером. Во внутриклеточной части белковой молекулы CD95

содержится консервативная область, играющая важную роль при передаче сигнала смерти. Именно этот участок, который называют «доменом смерти», и передает апоптотический сигнал внутрь клетки. Наряду с мембраносвязанной формой молекул CD95 описано несколько функционально активных растворимых форм, обозначаемых как sCD95 или sFas и образующихся чаще всего за счет альтернативного сплайсинга мРНК гена Fas. Обнаружено 13 форм мРНК, кодирующих растворимый белок. Среди растворимых форм выделяют доминирующую форму молекулы Fas и несколько минорных. Кроме того, мембранные молекулы Fas также способны срезаться протеолитическими ферментами с поверхности клетки и вносить свой вклад в формирование пула растворимых Fas-молекул. Однако нет данных о существенной значимости этого пути образования растворимых молекул Fas. Мономерные формы растворимого Fas белка блокируют центры связывания на Fas-лиганде, конкурируя таким образом за Fas-лиганд с мембранными CD95 молекулами, расположенными на клетках-мишенях. Кроме того, растворимые мономерные молекулы Fas способны вмешиваться в формирование тримеров этих молекул на мембране клеток-мишеней и нарушать таким образом взаимодействие Fas-Fas-лиганд, также ингибируя инициацию апоптоза по Fas-зависимому пути (Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007).

В растворе молекулы Fas могут быть мономерными и олигомерными. Установлено, что доминирующая форма растворимого Fas антигена может присутствовать в сыворотке крови как в мономерной, так и олигомерной форме. В сыворотке крови пациентов с ревматоидным артритом почти весь растворимый Fas антиген находится в олигомеризованной форме. Сыворотка таких больных обладает цитотоксичностью в отношении FasL-положительных клеток в отличие от сыворотки крови здоровых доноров, где растворимый Fas антиген находится преимущественно в мономерной форме. Таким образом, доминирующая форма растворимого Fas белка в мономерном и олигомерном состояниях может выполнять разные функции, подавляя

апоптоз клеток, несущих на своей поверхности молекулы Fas, а также индуцируя гибель клеток, несущих на своей мембране Fas-лиганд, характерный для CD8-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров).

Как следует из полученных нами данных, при Q-инфаркте в крови повышается уровень не только суммарной фракции растворимых молекул Fas, но и в более выраженной форме олигомерных Fas-молекул. Вероятно, нарастание суммарной фракции молекул Fas идет за счет подъема уровня олигомерной фракции данных молекул, способной подавлять активность цитотоксических Т-клеток, являющихся фактором деструкции Fas-положительных кардиомиоцитов при инфаркте миокарда. Заметим, что изменения сывороточного содержания суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул Fas не всегда происходят однонаправленно. Так, при раке молочной железы ранее нами было обнаружено разнонаправленное изменение сывороточного уровня суммарной и олигомерной фракций молекул Fas, приводящее к повышению уровня суммарной фракции растворимых молекул Fas на фоне снижения уровня олигомерной фракции (Новиков В.В. и др., 2005а, 2005в).

Повышенный уровень суммарной фракции растворимых молекул Fas и олигомерной фракции данных белковых молекул сохранялся на протяжении всего периода наблюдений, то есть в течение трех недель после поступления больного в стационар.

Наряду с увеличением сывороточного содержания растворимых молекул Fas (CD95) при Q-инфаркте обнаружено статистически значимое повышение сывороточного уровня растворимых молекул адгезии. С помощью разработанных авторами методов были протестированы уровни суммарных фракций молекул адгезии ICAM-1 (CD54), ICAM-3 (CD50), CD38, а также содержание в сыворотке крови больных олигомерной фракции молекул CD38. При Q-инфаркте в начальной стадии болезни было

обнаружено повышение сывороточного содержания всех трех растворимых молекул адгезии и олигомера CD38 (табл. 8).

Молекула ICAM-1 (CD54) является лигандом интегринов, таких как LFA-1, Mac-1, и в мембранной форме участвует в формировании иммунологического синапса, играет важную роль в процессах адгезии клеток иммунной системы. Эта же молекула появляется на поверхности эндотелия сосудов в участках воспаления. Повышение концентрации растворимого ICAM-1 ассоциировано с воспалительными процессами и обнаружено при многих иммуноопосредованных заболеваниях. В связи с этим не вызывает удивления повышение сывороточного уровня этого белка в крови больных Q-инфарктом и его сохранение на высоком уровне в течение всего периода наблюдения. Функциональная значимость такого подъема связана с компенсаторной реакцией иммунной системы на протекающие в организме воспалительные процессы, поскольку растворимые молекулы ICAM-1 ингибируют межклеточные взаимодействия, необходимые для развития иммунного ответа. Одновременно повышенный уровень растворимых молекул ICAM-1 является индикатором наличия хронических воспалительных заболеваний либо острого воспалительного процесса.

Молекула ICAM-3 (CD50), так же как и ICAM-1, является белком адгезии, относится к иммуноглобулино-подобным белкам и в мембранной форме принимает участие в инициации адаптивного иммунного ответа. Растворимая форма ICAM-3 образуется путем протеолитического шеддинга, блокирует межклеточные взаимодействия на начальных этапах иммунного ответа и является показателем воспаления эндотелия сосудов. Ее содержание повышается в крови при ряде аутоиммунных, инфекционных заболеваний, в том числе при вирусных гепатитах и ВИЧ-инфекции (Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007). У больных острым инфарктом миокарда (Q-инфаркт) сывороточное содержание растворимых молекул CD50 статистически значимо повышается в первые дни после поступления больных в стационар, а затем нормализуется. Вероятно, это связано с

активными иммунопатологическими процессами, идущими в первые часы и сутки после наступления инфаркта с участием мембранной молекулы CD50 и ее аддукта — растворимой формы этой молекулы, оказывающей тормозящее действие на деструктивную реакцию иммунокомпетентных клеток.

Сходным образом меняется сывороточное содержание растворимой формы еще одной молекулы адгезии — суммарной и олигомерной фракций растворимой молекулы CD38. Это белок, который существует как в мембранной, так и в растворимой форме. В мембранной форме CD38 принимает участие в механизмах миграции лимфоцитов в ткани. Как описано выше, в растворимой форме CD38 оказывает тормозящее, регулирующее действие на поступление клеток иммунной системы в очаг воспаления. Одновременно белок CD38 является нуклеотид-метаболизирующим ферментом и катализирует образование Ca^{2+} -мобилизующего мессенджера — циклической АДФ-рибозы и гидролиз цАДФ-рибозы в АДФ-рибозу. Растворимая форма CD38 антигена (sCD38) образуется в результате ферментативного расщепления (кливеджа) поверхностного белка. Растворимые молекулы CD38 обладают той же самой ферментативной активностью, что и мембранные, и могут вызывать деградацию внеклеточного NAD. Альтернативно, растворимый CD38 способен модулировать CD38-опосредованную трансдукцию сигнала и таким образом регулировать функциональную активность мембранной формы протеина (Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007). В соответствии с полученными нами данными, в первые дни Q-инфаркта в крови повышается сывороточное содержание как суммарной фракции, так и олигомерной фракции растворимых молекул CD38. При этом уровень олигомерной фракции повышается в большей степени, чем уровень суммарной фракции. То есть можно сделать заключение о сдвиге равновесия между мономерной и олигомерной фракциями в сторону олигомерной, которая в большей степени, чем мономерная, обладает ферментативной активностью, но сохраняет и способность взаимодействовать со своим природным лигандом — молекулой

CD31, обеспечивающей на молекулярном уровне поступление CD38-положительных клеток в очаг воспаления. Повышение уровня растворимой молекулы CD38 можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма, оказывающего блокирующее действие на поступление эффекторных клеток иммунной системы в очаг воспаления и сдерживающего таким образом драматические события в зоне инфаркта.

Молекулярные механизмы реализации иммунного ответа многообразны благодаря участию множества различных клеточных популяций и растворимых белковых факторов. В связи с этим мы оценили возможную патогенетическую роль нескольких других растворимых дифференцировочных молекул, а также растворимых молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Были также включены в исследование обнаруженные нами ранее наномолекулярные растворимые белковые комплексы, состоящие из молекул главного комплекса гистосовместимости I класса и дифференцировочных молекул CD8. Известно, что растворимые молекулы гистосовместимости способны инициировать апоптотические реакции, частично имитируя мембранный лиганд T-клеточных рецепторов. В то же время их модификация путем образования ассоциатов с молекулами CD8 вызывает структурные изменения, которые могут мешать их проапоптотическому действию на эффекторные CD8-положительные T-клетки, осуществляющие киллерную функцию. Оценка сывороточного содержания растворимых молекул HLA I класса в сыворотке крови больных инфарктом миокарда не выявила статистически значимых изменений на протяжении всего периода наблюдения за больными. Не обнаружено также статистически значимых изменений в содержании растворимых дифференцировочных молекул CD8, которые выходят в кровь с мембраны цитотоксических CD8-положительных киллерных T-лимфоцитов в результате их активации. Регистрировалась лишь тенденция к повышению их содержания, как и тенденция к повышению содержания растворимых комплексов CD8-HLA-I. Отсутствие статистически

значимых изменений при наличии тенденции к повышению было зарегистрировано, кроме того, в первые дни после инфаркта для суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD25, представляющих собой альфа-цепь рецептора интерлейкина-2 и являющейся маркером активации лимфоцитов. Однако наличие тенденции отражает наличие воспалительных и активационных процессов, идущих в организме при развитии острого инфаркта миокарда.

В группе больных не Q-инфарктом были обнаружены сходные, но менее выраженные изменения в сывороточном уровне растворимых дифференцировочных молекул. Сывороточный уровень суммарной фракции молекул CD95 был повышен в течение первых десяти дней после поступления в стационар. Повышение было не столь выраженным при Q-инфаркте, но статистически значимым. На 21–23 день наблюдения уровень суммарной фракции растворимых молекул CD95 нормализовался. В отличие от суммарной фракции уровень олигомерной фракции был повышен только при поступлении больных в стационар. Последующее наблюдение за больными не выявило статистически значимых изменений в уровне растворимых молекул CD95 в олигомерной форме, что отражает наличие менее тяжелой формы, характеризующейся более благоприятным течением процесса.

Регистрировалось повышение сывороточного содержания растворимых молекул адгезии. Однако оно также было менее выраженным, и статистически значимое увеличение сывороточного содержания происходило во всех случаях только в первые дни заболевания (при поступлении больных в стационар). Регистрировался подъем сывороточного содержания растворимых молекул CD50 (ICAM-3), суммарной и олигомерной фракций молекул CD38. Интересно, что изменений в сывороточном уровне растворимых молекул CD54 (ICAM-1) обнаружено не было, что, вероятно, также связано с меньшей тяжестью патологического процесса. Кроме того, во многих случаях регистрировался большой разброс данных, что

свидетельствует о неоднородности тестируемой выборки, связанной с разным течением заболевания у пациентов на протяжении срока наблюдения.

Обнаружена положительная связь между сывороточными уровнями растворимых молекул Fas и ICAM-1. На десятый день лечения больных (при заживающем инфаркте) корреляционная связь сохранялась, свидетельствуя о сопряженности апоптотических процессов и процессов адгезии иммунокомпетентных клеток. В подострую фазу инфаркта миокарда (20–24 день) статистически достоверная корреляционная связь исчезала. У больных не Q-инфарктом отмечена положительная связь между сывороточным уровнем растворимых молекул Fas и ICAM-1 на всех трех этапах наблюдения. Таким образом, имеется достаточно высокая теснота связи между уровнями дифференцировочных антигенов, что может говорить об общности патогенетических связей при инфаркте. Исследование уровня фактора некроза опухоли-альфа в крови больных острым инфарктом миокарда показало, что он достоверно превышает норму и статистически значимо ассоциирован с уровнем растворимых молекул Fas в начальной фазе инфаркта и в подострой стадии.

Патофизиология инфаркта миокарда связана с возникновением длительной и глубокой ишемии миокарда, в результате которой в течение нескольких часов развивается ишемический некроз миокарда — необратимая гибель части миокарда в центре ишемического поражения. Наряду с этим по периферии некротической зоны при субкритической ишемии протекают и другие процессы структурно-функционального поражения (оглушение, гибернация и апоптоз миоцитов). В патогенезе инфаркта существенную роль играют и адгезивные молекулы. Растворимая форма ICAM-1 способна образовываться путем шеддинга с поверхности клеток, в том числе при активации эндотелиальных клеток. Усиление миграции иммунных клеток в интиму сосудов при развитии воспаления приводит к увеличению шеддинга молекул адгезии с их поверхности и поверхности эндотелиоцитов. Повышение сывороточной концентрации растворимых молекул ICAM-1

считается показателем дисфункционального статуса сосудистого эндотелия и сосудистого воспаления. Развитие сосудистого воспаления, нарушение кровообращения в микроциркуляторном русле способствуют развитию феномена no-reflow и увеличению зоны некроза и апоптоза. Ограничение миграции лейкоцитов в зону инфаркта приводит к уменьшению зоны инфаркта.

Как показали наши результаты, размер и глубина инфаркта сказываются на сывороточном содержании растворимых молекул Fas и ICAM-1, но не связаны с сывороточным уровнем растворимой формы еще двух молекул адгезии — ICAM-3 и CD38. Очевидно, что микроскопический (фокальный) инфаркт может не вызывать изменений в содержании растворимых молекул Fas и ICAM-1 или вызывать лишь кратковременный подъем уровня указанных растворимых дифференцировочных молекул. Подъем сывороточного содержания этих белков не может иметь значения для этиологической диагностики, поскольку встречается и при других системных и локальных болезнях, но вместе с тем является показателем иммунологического неблагополучия в организме и может использоваться для оценки эффективности лечения и прогноза заболевания.

Таким образом, повышенный сывороточный уровень суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул Fas и увеличенный уровень растворимых молекул межклеточной адгезии при Q-инфаркте свидетельствует о манифестации апоптоза и воспалительных процессов в подострый период инфаркта, то есть на протяжении трех и более недель от начала инфаркта. При мелкоочаговом инфаркте миокарда повышение сывороточного уровня растворимых молекул Fas менее выражено и нормализуется на протяжении трех недель. Процесс апоптоза и сосудистое воспаление тесно коррелируют друг с другом, что свидетельствует об их патогенетической общности.

Существуют работы, в которых не обнаружено связи между размером инфаркта и интенсивностью апоптотического процесса (Kleinman P., Harriet D.,

2009; Ohtsuka N. et al., 1999). Другие, наоборот, подтверждают наличие такой связи (Krijken P.A. et al., 2002; Zhao Z.-Q. et al., 2003). Наши данные согласуются с выводами последних, поскольку изменения в сывороточном уровне растворимых молекул Fas и CD54 коррелируют между собой, а также имеется положительная корреляция между уровнем растворимых молекул Fas и CD38. Полученные результаты показывают, что при крупноочаговом инфаркте повышение содержания растворимых молекул адгезии (CD54, CD50, CD38) связано с эндотелиальной дисфункцией и воспалением в сосудистой интиме и является фактором патогенеза инфаркта миокарда, атеросклероза, ИБС и тромбогенеза. То есть при возникновении острого ишемического некроза (инфаркта) миокарда возникает иммунная реакция, направленная на ограничение зоны погибшего миокарда, уничтожение погибшей ткани и ее восполнение. В этой реакции принимает участие клеточная популяция полиморфноядерных лейкоцитов (в острую фазу процесса), а затем моноцитарно-макрофагальные лейкоциты, которые с помощью молекул хемокинов и молекул адгезии транслоцируются через эндотелиальный барьер, формируя очаг иммунного воспаления в миокарде и в сосудистой стенке. В периинфарктной зоне (зоне субкритической ишемии) возникает апоптоз кардиомиоцитов, что расширяет область функционального и структурного поражения, приводя к ухудшению глобальной сократимости желудочка, его ремоделированию, сердечной недостаточности и ухудшению прогноза заболевания (Best E., 1999). Сам процесс апоптоза, если ориентироваться на повышенный уровень его маркера — растворимые молекулы Fas, может продолжаться 3–4 недели. Таков же период подъема концентрации растворимой молекулы адгезии ICAM-1, коррелированный с процессом апоптоза.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важном значении повышенных концентраций sFas в ремоделировании тканей при инфаркте миокарда. Однако возник вопрос об источнике повышенных концентраций sFas в крови больных инфарктом миокарда. В связи с этим

совместно с Д.В. Новиковым и С.С. Белоусовым мы провели анализ уровня мРНК mFas и sFas в крови больных, перенесших острый инфаркт миокарда на фоне стандартной терапии и терапии левокарнитином, способным ингибировать Fas-зависимый апоптоз клеток (Mutomba M.C. et al., 2000).

В крови больных инфарктом миокарда в момент поступления в стационар уровень мРНК mFas был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. В последующие 2 недели уровень мРНК mFas у больных, проходивших стандартный курс лечения, оставался повышенным. У больных, получавших наряду со стандартной терапией левокарнитин («Элькар»; 1,5 г 2 раза в день: первые 3 сут. внутривенно капельно, затем перорально), уровень мРНК mFas в крови также был статистически значимо повышен в течение 2 недель после поступления в стационар. Уровень мРНК sFas у больных инфарктом миокарда при поступлении в стационар статистически значимо не изменялся. Двухнедельное наблюдение за больными, получавшими стандартную терапию, показало, что уровень мРНК sFas сохранялся в пределах нормы через 7 суток, но статистически значимо повышался через 14 суток. У больных, получавших дополнительно левокарнитин, уровень мРНК sFas в периферической крови оставался в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения, то есть назначение левокарнитина меняло динамику изменения мРНК sFas (Белоусов С.С. и др., 2014; Новиков Д.В. и др., 2014).

Известно, что инфаркт миокарда сопровождается увеличением количества Fas⁺ лимфоцитов и нейтрофилов (Терещенко С.Н. и др., 2001). Наблюдавшийся нами повышенный уровень мРНК mFas в периферической крови больных в течение 2-недельного постинфарктного периода не противоречил имеющимся данным о повышенном содержании CD95⁺-клеток в крови больных инфарктом миокарда. Повышение происходило как при стандартной терапии, так и при дополнительном назначении левокарнитина. На этом фоне уровень мРНК sFas повышался только при стандартной терапии и только к 14-ым суткам постинфарктного периода. При лечении

левокарнитином уровень мРНК sFas не повышался на протяжении всего периода наблюдения. Ранее нами показано, что в первые сутки после инфаркта миокарда наблюдается лишь тенденция к увеличению содержания сывороточного sFas, а наиболее выраженное его повышение при стандартной терапии происходит на 10-е сутки постинфарктного периода (Белоусов С.С. и др., 2010). Повышенное содержание сывороточного sFas, вероятно, связано с подъемом уровня мРНК sFas в клетках периферической крови больных и, соответственно, с увеличенной продукцией этого растворимого белка в окологлобальное пространство и кровь. sFas проявляет антиапоптотическое действие, конкурентно взаимодействуя с mFas, присутствующей на поверхности клеток.

Показано, что mFas появляется на мембране в повышенном количестве при стрессовых воздействиях на клетку, таких как гипоксия, которая является патогенетическим звеном развития инфаркта миокарда (Tanaka M. et al., 1994). Увеличение уровня sFas в такой ситуации является фактором, защищающим клетки миокарда от Fas-зависимого апоптоза. Однако защита осуществляется только через 10–15 суток после инфаркта и направлена, по-видимому, на сохранение активно пролиферирующих гранулярных клеток миокарда, на поверхности которых присутствует способная запустить апоптоз mFas (Feng Q.Z., Zhao Y.S., Abdelwahid E., 2008). Такая защита важна для ремоделирования желудочков после перенесенного инфаркта миокарда. Еще одним фактором, способным ингибировать Fas-индуцированный апоптоз, является левокарнитин, стабилизирующий структуру митохондриальных мембран кардиомиоцитов, облегчающий транспорт жирных кислот в митохондриальный матрикс, где они используются в качестве источника энергии, и блокирующий выход из митохондрий цитохрома С (Mutomba M.C. et al., 2000; Oyanagi E. et al., 2011). Ингибирование является не прямым, а опосредованным, через митохондриальный путь апоптоза, который связан с Fas-индуцированным путем (Рыжов С.В., Новиков В.В., 2002). При назначении больным

инфарктом миокарда левокарнитина уровень мРНК sFas сохранялся в норме, что указывает на наличие общих механизмов в действии этих двух анти-апоптотических факторов. Вероятно, нормальный уровень мРНК sFas на фоне повышенного уровня мРНК mFas сохраняется благодаря стабилизирующему воздействию левокарнитина на структурно-функциональное состояние митохондрий клеток крови. Одновременно осуществляется тормозящее апоптоз воздействие на состояние митохондрий кардиомиоцитов, а также на участвующие в восстановлении структуры миокарда пролиферирующие гранулярные клетки.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Пандемия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), подняла много вопросов о ведении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и о необходимости модификации их терапии. В основе патогенеза хронической обструктивной болезни легких лежит аномальная воспалительная реакция легочной ткани на раздражение различными патогенными частицами и газами, результатом которой является частично обратимое ограничение скорости воздушного потока. Сходство симптомов вызвало дискуссию о дифференциальной диагностике COVID-19 и ХОБЛ. Научный комитет Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) представил информацию о ведении пациентов с ХОБЛ во время пандемии COVID-19. Сообщается, что неясно, подвергаются ли пациенты с ХОБЛ повышенному риску заражения SARS-CoV-2. Постулируется, что пациенты с ХОБЛ должны соблюдать основные меры инфекционного контроля, включая социальное дистанцирование, мытье рук и ношение маски. Пациенты должны получать соответствующие прививки, особенно ежегодную вакцинацию против гриппа. Для лечения ХОБЛ предлагается продолжать использовать ингаляционные кортикостероиды, бронходилататоры длительного действия, рофлумиласт или хронические макролиды. Системные стероиды и антибиотики следует применять при обострениях ХОБЛ по обычным показаниям. При развитии бессимптомного или умеренного COVID-19 следует соблюдать обычные протоколы ХОБЛ (Halpin D.M.G. et al., 2021).

Развитие воспалительного процесса при ХОБЛ во многом обусловлено повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺) в бронхолегочной ткани. Этот феномен объясняется усилением рекрутирования клеток, повышением выживания и/или их

активации. Важную роль в реализации иммунно-опосредованных этапов воспаления играют поддерживающие межклеточные взаимодействия, миграцию клеток в очаг воспаления и инициацию иммунного ответа молекулы адгезии, такие как ICAM-1 (CD54), ICAM-3 (CD50), LFA-1, E-селектин, VCAM-1. Они выполняют свои функции как в мембранной, так и в растворимой форме, которая обладает иммуномодулирующим действием, основанным на связывании лигандов и предотвращении их взаимодействия с мембранной формой молекулы (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008).

В исследовании Н.И. Кубышевой с соавторами на первой и второй стадиях заболевания была отмечена выраженная тенденция к увеличению сывороточного содержания sCD50 и sCD54 антигенов с прогрессированием тяжести ХОБЛ. Однако достоверное увеличение данных показателей как относительно нормы, так и относительно первой и второй стадий выявлено лишь при тяжелой форме заболевания.

В индуцированной мокроте уровень растворимых форм ICAM-3 и ICAM-1 достоверно повышался практически во всех группах ХОБЛ по сравнению с контролем, причем при III стадии заболевания содержание sCD50 и sCD54 антигенов, также как и в крови, было достоверно увеличено относительно I и II стадий заболевания.

Установлена негативная корреляция между сывороточным содержанием молекул sCD54 и уровнем показателя МОС₅₀, отражающего проходимость средних бронхов. Отрицательная достоверная корреляция выявлена также между уровнем sCD54 в индуцированной мокроте и показателями ОФВ₁ (объем форсированного воздуха за 1 секунду) и ОФВ₁/ФЖЕЛ (соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких). Поскольку данные показатели функции внешнего дыхания отражают степень обструкции бронхов, сделано заключение, что обнаруженное нами повышение уровня молекул sCD54 в крови и индуцированной мокроте связано с прогрессированием бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ, а

содержание растворимой формы CD54 может выступать в качестве маркера тяжести течения заболевания.

Относительное количество CD50⁺ и CD54⁺ мононуклеарных клеток в крови всех больных ХОБЛ достоверно было пониженным по сравнению со здоровыми волонтерами. С нарастанием тяжести заболевания оно имело тенденцию к снижению. Особенно это отчетливо наблюдалось в отношении CD54⁺ мононуклеарных клеток, количество которых у больных тяжелой формой ХОБЛ достоверно уменьшалось относительно больных с менее тяжелыми формами. Обнаруженная положительная достоверная корреляция между количеством циркулирующих CD54⁺ клеток, ОФВ₁/ФЖЕЛ и МОС₂₅ подтверждает прогрессирующее снижение относительного содержания данных клеток с ростом бронхиальной обструкции. В индуцированной мокроте относительное количество CD54⁺ и CD50⁺ мононуклеарных клеток, также как и в крови, практически у всех больных ХОБЛ было пониженным по сравнению с контрольными показателями.

Известно, что функциональное значение растворимых молекул CD50 и CD54, заключающееся в модуляции иммунологических реакций, может осуществляться путем торможения процессов активации клеток и процессов адгезии, связанных с клеточной миграцией. Так, растворимый CD54 антиген способен конкурировать с мембранным ICAM-1 на эндотелиальных клетках за связывание с LFA-1 и тем самым снижать адгезию лейкоцитов к эндотелию. Повышенные концентрации растворимых CD50 и CD54 антигенов являются результатом интенсивного шеддинга с поверхности антиген-положительных клеток (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008). Одним из следствий такого шеддинга может быть падение относительного количества CD50- и CD54-положительных мононуклеарных клеток, связанное со снижением плотности экспрессии данных антигенов на клеточной мембране. Высокие сывороточные концентрации растворимых молекул ICAM-1 и ICAM-3 при ХОБЛ могут быть звеном рестриктивного механизма,

направленного на торможение избыточной миграции воспалительных клеток в шоковый орган и купирование таким образом воспалительного процесса.

С другой стороны, повышение содержания растворимых молекул адгезии на местном уровне (индуцированная мокрота) является неблагоприятным фактором с точки зрения разрешения воспаления, поскольку блокируется возможность клеток-эффекторов реализовать свои функции во флогогенном очаге, что может привести к хронизации и повышению тяжести заболевания. Более того, Schmal H. с соавторами продемонстрировали, что сход ICAM-1 антигена с поверхности макрофагов и эпителиальных клеток в дистальных отделах респираторного тракта способен усилить повреждение ткани в результате активации легочных макрофагов и стимуляции их к повышенной продукции цитокинов — MIP-2 и TNF- α (Schmal H. et al., 1998). То есть повышенная концентрация растворимого CD54 антигена на системном уровне тормозит развитие воспалительных процессов, а локальный подъем концентрации этого антигена в индуцированной мокроте, наоборот, может увеличивать воспаление.

Таким образом, возрастание уровня sCD54 и sCD50 антигенов при утяжелении заболевания отражает тяжесть течения воспалительного процесса, а содержание sICAM-1 и sICAM-3 в сыворотке крови и индуцированной мокроте может выступать как показатель тяжести течения ХОБЛ (Кубышева Н.И. и др., 2009).

С целью поиска новых неинвазивных маркеров воспаления при ХОБЛ нами также исследовано содержание растворимых молекул HLA I класса (sHLA-I) у больных ХОБЛ в различных биологических средах — периферической крови, индуцированной мокроте (ИМ) и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). У здоровых волонтеров содержание растворимых молекул HLA I класса в сыворотке крови превышало их содержание в индуцированной мокроте и было выше уровня растворимых молекул HLA I класса в конденсате выдыхаемого воздуха.

Во всех тестированных биологических жидкостях у больных ХОБЛ легкой степени тяжести содержание растворимых молекул гистосовместимости I класса не отличалось от нормы. При средней степени тяжести ХОБЛ сывороточный уровень растворимых молекул HLA I класса имел тенденцию к повышению в сыворотке крови и индуцированной мокроте, но статистически достоверное изменение в сторону повышения было зарегистрировано только в конденсате выдыхаемого воздуха. Тяжелая степень ХОБЛ характеризовалась статистически достоверным повышением сывороточного содержания молекул sHLA-I во всех тестированных биологических жидкостях. В сыворотке крови, индуцированной мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха оно превышало норму.

Выявлена достоверная отрицательная корреляция между таким параметром функции внешнего дыхания, как ОФВ₁, и концентрацией sHLA-I во всех исследуемых биологических средах. Обнаруженная связь свидетельствует о закономерном увеличении концентрации молекул sHLA-I с прогрессированием бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ.

Биологической функцией антигенов главного комплекса гистосовместимости является регуляция иммунного ответа. Показано, что sHLA-I молекулы могут ингибировать функцию Т-клеток, блокируя рецептор и/или индуцируя апоптоз (Zavazava N., Kronke M., 1996.). Блокада происходит при связывании s-форм HLA-I с молекулами CD8 на поверхности цитотоксических клеток. В результате ограничивается распознавание презентруемых антигенных пептидов и запускается продукция растворимого Fas-лиганда. В свою очередь, sFas-L, выступая в роли аутокринного фактора, способен взаимодействовать с мембранным Fas (CD95)-антигеном на этих же клетках с последующей инициацией апоптоза цитотоксических CD8-положительных Т-лимфоцитов (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008).

Можно предположить, что повышенное содержание sHLA-I может привести к снижению количества Т-цитотоксических лимфоцитов. Во

многих исследованиях установлено также, что растворимые молекулы гистосовместимости I класса могут связываться со специфическими рецепторами, экспрессированными на поверхности натуральных киллеров, и передавать отрицательный сигнал NK-клеткам, блокируя их функции (Kambayashi T. et al., 2001). Учитывая, что основная функция CD8⁺ Т-лимфоцитов и NK-клеток состоит в противовирусной защите, можно предположить, что высокие концентрации sHLA-I, подавляя и/или ограничивая деятельность данных клеток, являются одной из причин обострения заболеваний, при которых ключевую роль играют вирусные агенты.

Следует подчеркнуть, что индуцированный растворимой формой молекулы гистосовместимости sFas-L может вызывать гибель также и собственных клеток бронхолегочного аппарата и, следовательно, способствовать деструкции легочной ткани и прогрессированию хронического воспаления при ХОБЛ.

При изучении относительного количества HLA-I⁺-клеток периферической крови выявлена тенденция к снижению данного показателя с ростом тяжести заболевания. На II и III стадиях ХОБЛ относительный уровень HLA-I⁺ мононуклеарных клеток был достоверно ниже контрольной группы. Причем при тяжелой форме ХОБЛ количество данных клеток также достоверно отличалось относительно первой группы больных. Полученная нами позитивная корреляция между таким параметром функции внешнего дыхания, как МОС₂₅, отражающим выраженность бронхиальной обструкции, и количеством исследуемых клеток подтверждает выявленное нами снижение системных мононуклеаров, экспрессирующих HLA-I антиген, с ухудшением бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ.

В индуцированной мокроте при среднетяжелой форме ХОБЛ относительное количество HLA-I⁺ мононуклеарных клеток было статистически выше по сравнению с контролем. У больных III стадии

заболевания содержание исследуемых клеток достоверно не отличалось от нормы, хотя отмечалось снижение их количества относительно II стадии.

Выявлена отрицательная достоверная корреляция между содержанием исследуемой растворимой формы молекулы гистосовместимости и относительным количеством HLA-I⁺ мононуклеарных клеток крови у больных тяжелого течения ХОБЛ (Кубышева Н.И. и др., 2010а, б, в). По мнению ряда исследователей, увеличенные сывороточные уровни sHLA-I могут использоваться иммунной системой для контроля пула активизированных

T-клеток с помощью индукции апоптоза (Purro F. et al., 1997; Campoli M., Ferrone S., 2008). Вместе с тем снижение количества исследуемых клеток, вполне вероятно, связано со снижением плотности экспрессии HLA-I рецепторов. Известно, что в реакции непрямой иммунофлуоресценции, регистрируемой с помощью люминесцентного микроскопа, выявляются не все клетки. Это связано с недостаточной чувствительностью примененного метода, который дает возможность выявлять клетки с высокой плотностью экспрессии МНС I класса. Одним из объяснений этого снижения является сбрасывание в межклеточное пространство дифференцировочных антигенов молекул гистосовместимости, которое происходит при активации клеток. По данным ряда авторов, это может привести к даун-регуляции иммунного ответа и, как следствие, снижению плотности экспрессии мембранной формы антигена (Rokita E., Menzel E.J., 1997). Таким образом, снижение количества HLA-I⁺ мононуклеаров при тяжелой форме ХОБЛ, возможно, связано не только с их утилизацией, но также со снижением плотности экспрессии данных рецепторов на поверхности исследуемых клеток. Учитывая, что связывание чужеродных молекул с антигенраспознающими рецепторами служит источником внутриклеточных сигналов, приводящих к дифференцировке эффекторных клеток адаптивного иммунитета, снижение экспрессии HLA рецепторов в условиях тяжелого воспаления может

приводить к нарушению адекватного иммунного ответа с последующим нарушением клеточной эффекторной и регуляторной функций.

ХОБЛ характеризуется неуклонно прогрессирующей аномальной воспалительной реакцией легочной ткани. Важное значение в патогенезе ХОБЛ принадлежит активированным CD8⁺ Т-лимфоцитам, обладающим деструктивным действием на бронхолегочную ткань (Halpin D.M.G. et al., 2021). Активация CD8⁺ Т-лимфоцитов происходит при непосредственном участии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса. В результате активации во внеклеточную среду могут освобождаться растворимые формы молекул CD8 (sCD8) и молекул HLA I класса. Они в свою очередь, взаимодействуя друг с другом, могут образовывать растворимые комплексы (sHLA-I-CD8). В связи с этим нами осуществлено определение не только растворимых молекул HLA I класса, но и растворимых молекул CD8 (sCD8), а также растворимых комплексов HLA-I-CD8 (sHLA-I-CD8).

Обнаружено, что сывороточный уровень sCD8 молекул был повышен на I и II стадиях ХОБЛ. В то же время на III стадии ХОБЛ уровень sCD8 нормализовался (табл. 9). В конденсате выдыхаемого воздуха уровень sCD8 был повышен на всех стадиях, а в выдыхаемой мокроте на первой и второй стадиях не менялся, но на третьей падал ниже нормы.

Таблица 9

Изменение содержания sCD25, sCD38, sCD8 молекул и комплекса sHLA-I : CD8, уровня CD25⁺ и CD38⁺ мононуклеарных клеток в различных биологических средах у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Молекула	Контроль	I стадия ХОБЛ	II стадия ХОБЛ	III стадия ХОБЛ
sCD25 (кровь)	350,7 ± 17,4	757,2 ± 143,2*	597,7 ± 69,5*	398,9 ± 22,9*****
sCD25 (мокрота)	174,5 ± 43,4	406,5 ± 22,5*	417,4 ± 25,1*	415,2 ± 16,8*
sCD25 (КВВ)	196,8 ± 3,5	241,5 ± 16,5*	228,8 ± 7,8*	200,8 ± 6,9*****

sCD38 (кровь)	143,4 ± 14,7	202,1 ± 15,2*	292,1 ± 45,2*	138,3 ± 7,9*****
sCD38 (мокрота)	124,2 ± 12,8	133,1 ± 6,1	187,3 ± 18,3***	147,5 ± 15,6
sCD38 (КВВ)	134,2 ± 4,7	143,1 ± 4,1	221,3 ± 20,8***	157,9 ± 17,6***
sCD8 (кровь)	482,8 ± 35,6	775,1 ± 105,2*	684,1 ± 47,1*	502,1 ± 35,8*****
sCD8 (мокрота)	434,4 ± 53,2	447,1 ± 37,3	409,3 ± 41,7	280,7 ± 20,3*****
sCD8 (КВВ)	290,6 ± 19,2	392,1 ± 41,2*	410,8 ± 24,8*	394,7 ± 16,7*
sHLA-I : CD8 (кровь)	513,1 ± 22,1	542,3 ± 36,9	660,7 ± 39,2***	881,2 ± 97,2***
sHLA-I : CD8 (мокрота)	265,5 ± 46,5	280,2 ± 61,3	705,7 ± 125,4***	608,9 ± 58,7***
sHLA-I : CD8 (КВВ)	648,2 ± 148,9	1208,1 ± 165,1*	1278,1 ± 74,9*	1307,2 ± 117,4*

* – $p < 0,05$ относительно контрольной группы;

** – $p < 0,05$ по сравнению с больными I стадии ХОБЛ;

*** – $p < 0,05$ по сравнению с больными II стадии ХОБЛ

Таким образом, прогрессирование бронхиальной обструкции у обследованных нами больных ХОБЛ сочетается со снижением содержания sCD8 молекул как на системном, так и на топическом уровне. Для растворимых комплексов sHLA-I : CD8 был зарегистрирован рост их содержания как в сыворотке крови, так и в конденсате выдыхаемого воздуха и мокроте с прогрессированием тяжести заболевания. Обнаружена отрицательная корреляция между сывороточным содержанием комплекса sHLA-I : CD8 и такими показателями функции внешнего дыхания, как ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, что подтверждает закономерное увеличение данного показателя с прогрессированием тяжести заболевания и, следовательно, с ростом бронхиальной обструкции. Обнаружена также корреляционная связь между уровнями sCD8 и sHLA-I : CD8; sHLA-I и sHLA-I : CD8 (Кубышева Н.И и др., 2010а, б, в; Kubysheva N. et al., 2017).

Растворимые молекулы sCD8 и sHLA-I рассматриваются как ингибиторы активации цитотоксических положительных Т-клеток (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008). С этой точки зрения повышение содержания в биологических субстратах растворимого комплекса HLA-I-CD8 у больных ХОБЛ указывает на торможение ингибирующего активацию Т-клеток действия, оказываемого растворимыми молекулами CD8 и HLA-I класса. Результатом является частичное снятие ограничений в активации цитотоксических клеток, обусловленных действием растворимых молекул CD8 и HLA-I класса, что представляется компенсаторным механизмом, приводящим к повышению эффективности цитотоксического звена иммунитета, играющего в данном случае патогенетическую роль, отягощающую течение ХОБЛ. При этом содержание молекул sHLA-I класса и молекулярного комплекса sHLA-I-CD8 в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха может выступать в качестве показателя тяжести течения этого заболевания.

Известно, что важную роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких играют такие механизмы развития данного заболевания, как дисбаланс в протеазно-антипротеазной системе, оксидативный стресс и воспалительный процесс, нарушение баланса между апоптозом и пролиферацией клеток в легком. Последний механизм определяет деструкцию клеток бронхиального дерева и альвеолярных структур, характерную для ХОБЛ (MacNee W., Tudor R.M., 2009). Одним из специализированных клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз, является молекула CD95 (Fas). Она представляет собой гликозилированный трансмембранный протеин с молекулярной массой 45 кДа, относится к суперсемейству TNF-рецепторных молекул и состоит из 3 обогащенных цистеином внеклеточных доменов (157 аминокислот), трансмембранного домена (17 аминокислот) и цитоплазматического домена (145 аминокислот) (Krueger A. et al., 2003; Newell M.K., Desbarats J., 1999).

При связывании FasL и Fas-R происходит тримеризация рецепторов и накопление внутриклеточного домена смерти. Это приводит к мобилизации цитоплазмического белка FADD (Fas-associated death domain), который в последующем активизирует каскад каспаз, что в конечном счете приводит к гибели клетки (Nagata S., Golstein P., 1995).

Наряду с мембраносвязанной формой CD95 антигена описано несколько функциональных форм растворимых CD95 молекул (sCD95, sFas), образующихся за счет альтернативного сплайсинга мРНК (Cascino I. et al., 1995; Cheng J. et al., 1994; Nishirari K. et al., 1997). Некоторые авторы отмечают возможность образования sFas молекул другим способом. Например, sCD95 антиген может встречаться в составе мембран внеклеточных везикул и определяться с помощью иммуноферментного метода как растворимая форма (Albanese J. et al., 1998; Redondo P. et al., 2002). Растворимый CD95 антиген конкурирует с локализованным на мембране CD95 антигеном за связывание Fas-лиганда. Взаимодействие sFas/FasL блокирует сигнальную трансдукцию, обуславливает подавление CD95-опосредованного апоптоза (Hebert M.J. et al., 2001; Yamada Y. et al., 2003).

Изменение сывороточного содержания растворимых CD95 молекул также выявлено при различных онкологических и аутоиммунных заболеваниях, ожоговых травмах, хроническом гастрите, заболеваниях сердца, почек, хронических заболеваниях печени различной этиологии и при такой респираторной патологии, как бронхиальная астма (Новиков В.В., 2008). Обнаружено, что sFas антиген в высоких концентрациях защищает стенки кровеносных сосудов от иммунного повреждения и снижает выраженность атеросклеротических процессов (Wang T. et al., 2002).

Исследования, касающиеся оценки количества клеток, экспрессирующих Fas антиген, и содержания растворимой формы CD95 молекул у больных ХОБЛ противоречивы. Hodge S.J. et al. продемонстрировали повышение Fas экспрессии на Т-клетках периферической крови после их ФГА стимуляции у пациентов этого

заболевания (Hodge S.J. et al., 2003). При изучении растворимой формы CD95 молекул Takabatake N. et al. не выявили каких-либо значимых результатов содержания данного показателя у больных ХОБЛ по сравнению с нормой (Takabatake N. et al., 2000). В то же время другими исследователями описано значительное увеличение sFas в плазме крови у тяжелых больных ХОБЛ по сравнению с пациентами с легкой или средней тяжести ХОБЛ (Yasuda N., 1998).

Нами в рамках докторской диссертации Н.И. Кубышевой проведена оценка содержания растворимых молекул sCD95 в крови, в индуцированной мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха больных ХОБЛ. Обнаружено снижение сывороточного содержания молекулы sCD95 у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами и пациентами I стадии заболевания (табл. 10). В конденсате выдыхаемого воздуха, также как и в индуцированной мокроте, максимальная концентрация растворимых Fas молекул была характерна для группы пациентов II стадии заболевания. В то же время при III стадии ХОБЛ концентрация sCD95 молекул в данных биосредах была достоверно ниже относительно группы больных с умеренными бронхообструктивными нарушениями и статистически не отличалась от нормальных значений. При легкой степени тяжести заболевания содержание растворимых Fas белков в конденсате выдыхаемого воздуха было выше контрольных значений, а в индуцированной мокроте не отличалось от показателей нормы.

Выявленные позитивные корреляционные связи между параметрами функции внешнего дыхания и содержанием растворимых молекул CD95 в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (табл. 10) могут свидетельствовать о значимости sFas белков в прогрессировании системных и топических проявлений, а также в нарушении вентиляционной функции легких у пациентов с ХОБЛ (Soodaeva S. et al., 2021).

Таблица 10

Изменение содержания sCD95 молекул (U/ml) и относительного количества CD95⁺ мононуклеарных клеток в различных биологических жидкостях у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

	Контроль	I стадия ХОБЛ	II стадия ХОБЛ	III стадия ХОБЛ
sCD95 (кровь)	393,7 ± 20,9	401,2 ± 52,5	360,8 ± 13,8	319,1 ± 11,7***
sCD95 (мокрота)	275,5 ± 41,5	258,8 ± 44,7	374,3 ± 21,5*	301,1 ± 31,2**
sCD95 (КВВ)	139,6 ± 6,8	177,5 ± 13,1*	204,2 ± 18,2*	161,2 ± 12,1**
CD95 ⁺ (кровь)	27,0 ± 5,4	25,6 ± 2,7	34,1 ± 3,1	45,3 ± 6,1***
CD95 ⁺ (мокрота)	34,7 ± 5,7	44,4 ± 9,4	58,3 ± 6,9*	37,7 ± 5,9***

* – $p < 0,05$ относительно контрольной группы;

** – $p < 0,05$ по сравнению с больными I стадии ХОБЛ;

*** – $p < 0,05$ по сравнению с больными II стадии ХОБЛ

Зафиксированное увеличение относительного содержания CD95⁺ мононуклеарных клеток в крови у больных III стадии ХОБЛ может свидетельствовать о повышенной готовности данных клеток к Fas-опосредованному апоптозу и подтверждает развитие активации процессов программируемой клеточной гибели на системном уровне в условиях тяжелого воспалительного процесса. Установленная сопряженность прогрессирования бронхиальной обструкции и повышения числа циркулирующих клеток, экспрессирующих CD95 рецепторы, позволяет отнести число данных клеток к индикаторам степени тяжести заболевания (табл. 10). В индуцированной мокроте обнаружено значимое повышение относительного количества CD95-положительных клеток у больных II стадии ХОБЛ, в то время как у пациентов тяжелой степени заболевания отмечалось

снижение числа данных клеток по сравнению с показателями предыдущей группы.

Известно, что растворимый Fas антиген способен связываться с Fas-лигандом, в результате чего может происходить блокада CD95-опосредованного апоптоза (Cheng J. et al., 1994; Nishirari K. et al., 1997). Таким образом, растворимая форма апоптотического рецептора может участвовать в сохранении клеточного гомеостаза при нормально развивающемся процессе программированной гибели клеток. Пониженный сывороточный уровень sCD95 антигена у больных с тяжелым течением ХОБЛ создает условия для более эффективной реализации механизмов Fas-зависимой программируемой клеточной гибели, что может привести к прогрессированию апоптоза патогенетически значимых клеток воспаления.

Нами была установлена также высокая отрицательная корреляция между содержанием циркулирующих растворимых Fas молекул и количеством клеток, экспрессирующих CD95 рецептор. Вероятно, снижение уровня sCD95 у пациентов тяжелого течения ХОБЛ в период обострения также может объяснять рост относительного содержания CD95-экспрессирующих мононуклеарных клеток. Относительное количество CD95-положительных мононуклеарных клеток в индуцированной мокроте с тяжестью течения заболевания изменялось аналогично растворимым формам sCD95 молекул в этой биологической среде. У пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ количество CD95⁺ мононуклеарных эндобронхиальных клеток было выше в сравнении с контролем. При тяжелом течении ХОБЛ содержание CD95⁺ мононуклеарных клеток не отличалось от нормы (Kubysheva N. et al., 2014).

Одним из факторов, обуславливающих увеличение количества системных и топических CD95-положительных мононуклеарных клеток, является воздействие различных проапоптотических маркеров.

В исследованиях Fadok V.A. et al. было показано, что фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами приводит к высвобождению TGF- β и

TNF- α в дыхательные пути (Fadok V.A. et al., 1998). Моноциты могут повышать секрецию TGF- β и TNF- α в периферической крови как результат поглощения повышенного количества апоптотических клеток при ХОБЛ. Повышенная продукция данных медиаторов может содействовать не только Т-клеточному апоптозу, но также программированной клеточной гибели клеток альвеолярных стенок, приводя таким образом к разрушению структурной целостности легких у больных ХОБЛ (Kasahara Y. et al., 2001; Majo J. et al., 2001). Кроме того, TGF- β имеет выраженный ингибиторный эффект на иммунную функцию и может увеличивать восприимчивость к оппортунистическим инфекциям и болезнетворным бактериям. Ослабление иммунного ответа на инфекцию может содействовать частоте повторений инфекций, которые ассоциированы с обострением ХОБЛ (Letterio J.J., Roberts A.B., 1998; Sethi S., 2000). Таким образом, зафиксированное нами изменение уровня клеток, экспрессирующих Fas рецептор, и концентрации s-формы CD95 может свидетельствовать о влиянии и значимой роли данных молекул в неуклонном прогрессировании воспаления при ХОБЛ (Кубышева Н.И. и др., 2009).

Известными активационными маркерами, имеющими как мембранные, так и растворимые формы, являются молекулы CD25 и CD38. Кубышевой Н.И. с соавторами было исследовано содержание в биологических субстратах больных ХОБЛ растворимых молекул CD25 и CD38. Выявлен однонаправленный характер изменения сывороточного содержания данных белков у больных ХОБЛ, сопряженный с прогрессированием стадии заболевания. Установленные для больных I и II стадий ХОБЛ высокие концентрации данных растворимых молекул в крови с ростом степени тяжести заболевания снижались, и у пациентов с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями уровень sCD25 и sCD38 молекул не превышал контрольных показателей.

В индуцированной мокроте установлено повышение содержания sCD25 белков у всех больных относительно контрольных значений.

В конденсате выдыхаемого воздуха отмечалась тенденция к снижению уровня данных молекул с прогрессированием стадии ХОБЛ. Обнаружена позитивная связь между уровнем sCD25 белков в конденсате выдыхаемого воздуха и параметрами функции внешнего дыхания, которая позволяет рассматривать содержание данных белков в качестве неинвазивного маркера степени тяжести этого заболевания (Kubysheva N. et al., 2017). Таким образом, у большинства больных ХОБЛ I и II стадий заболевания наблюдается повышение содержания циркулирующих системных и топических sCD25 молекул.

Известно, что молекулы CD25 (альфа-цепь рецептора ИЛ-2), экспрессированные на поверхности активированных лимфоцитов, моноцитов и натуральных киллеров, участвуют в реализации иммунных реакций и в активационных процессах. В свою очередь, образование растворимых молекул CD25 происходит в основном путем шеддинга с мембраны активированных лимфоцитов и моноцитов, и содержание данных растворимых форм рассматривают как косвенный маркер активации клеток иммунной системы (Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007). Следовательно, обнаруженное нами повышение относительного содержания sCD25 молекул при ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, вероятно, отражает активационные процессы воспаления на этих стадиях заболевания.

Вместе с этим известно, что одной из функций растворимого CD25 является нейтрализация ИЛ-2-зависимых иммунных реакций за счет связывания с циркулирующим ИЛ-2. При этом наряду с функциями активированных лимфоцитов может ингибироваться цитотоксическая функция натуральных киллеров. Учитывая, что НК-клетки участвуют, в том числе, и в противовирусной защите, можно предположить, что sCD25 антиген в повышенных концентрациях способен ограничивать их активность, выступая в качестве фактора, приводящего к обострению ХОБЛ, в патогенезе которой важную роль часто играют вирусные агенты. То есть полученные

результаты свидетельствуют о возможном потенцировании растворимым CD25 воспалительного процесса у больных ХОБЛ.

Необходимо отметить, что при тяжелой степени заболевания тестированный показатель не отличался от нормы, хотя был ниже, чем при легкой и среднетяжелой формах ХОБЛ. Вероятно, снижение данного показателя с прогрессированием воспаления отражает угнетение иммунных реакций при тяжелом течении заболевания. Данное предположение подтверждает снижение циркулирующего ИЛ-2 с прогрессированием заболевания, также свидетельствующее об угнетении иммунного ответа в условиях тяжелого хронического воспаления (Кострова Т.О., 2007).

Известно также, что растворимая молекула CD25 способна конкурировать с мембранным рецептором ИЛ-2, проявляя тем самым иммуносупрессорный эффект (Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., 2008). Кроме того, снижение плотности экспрессии мембранных молекул CD25 вследствие интенсивного протеолитического шеддинга их растворимых форм также может снижать уровень активации мононуклеарных клеток при III стадии заболевания.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об участии CD25 антигенов в патогенезе ХОБЛ. При этом содержание растворимой формы CD25 молекул в КВВ может выступать в качестве неинвазивного показателя тяжести течения этого заболевания.

Исследование содержания sCD38 молекул на топическом уровне показало повышение их уровня у больных II стадии ХОБЛ как в конденсате выдыхаемого воздуха, так и в индуцированной мокроте. При тяжелой степени ХОБЛ содержание sCD38 молекул было в пределах контрольных значений, но в конденсате выдыхаемого воздуха уровень sCD38 молекул был меньше по сравнению с пациентами II стадии заболевания.

CD38 представляет собой бифункциональный протеин, который выполняет роль как энзима, так и молекулы адгезии. Экспрессия CD38 молекулы на мембране является индуцибельной и увеличивается при

активации. Растворимая форма CD38 антигена образуется путем шеддинга с мембраны активированных лимфоцитов и моноцитов (Alessio M. et al., 1990; Pfister M. et al., 2001; Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В., 2007).

Обнаруженное нами повышение растворимых CD38 молекул при ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, вероятно, отражает активационные процессы воспаления на этих стадиях заболевания. При тяжелой степени заболевания уровень sCD38 молекул не отличался от нормы. Вероятно, отсутствие изменений в их содержании отражает угнетение иммунных реакций при тяжелом течении заболевания.

В рамках диссертационного исследования Любавиной Н.А. проведена оценка уровней ряда растворимых дифференцировочных молекул у больных диабетом второго типа, ассоциированного с ХОБЛ. Показано, что маркером тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких является сниженный сывороточный уровень sCD50, sCD54, sCD8, sCD38, sCD25, sCD95, sHLA-I и sHLA-DR молекул, а маркером тяжелого течения бронхиальной астмы смешанного генеза — повышенное сывороточное содержание sCD50, sCD54, sCD8, sCD25, sCD95 и sHLA-DR молекул. Наличие сахарного диабета 2 типа вносит вклад в нарушения иммунного ответа у больных обструктивными заболеваниями легких. Хроническая гипергликемия при декомпенсированном сахарном диабете 2 типа усугубляет снижение концентрации sCD50, sCD8, sHLA-I, олигомерных sCD38 и sCD95 при одновременном росте уровня sHLA-DR у больных с обострением ХОБЛ, а также нарастание сывороточного содержания sCD50, sCD54, sCD38, sCD25 и sHLA-DR у пациентов с обострением смешанной бронхиальной астмы. Декомпенсация углеводного обмена, изменение сывороточного уровня sCD50, sCD54, sCD95 и sHLA-I, рост бронхообструкции ведут к увеличению обсемененности нижних дыхательных путей энтеробактериями и грибами рода Кандида. Длительная антибиотикотерапия и применение системных глюкокортикостероидов у больных с обострением ХОБЛ усугубляют снижение сывороточного содержания sCD50, sCD54, sCD8, sCD95 и

sHLA-DR. У больных с обострением бронхиальной астмы смешанного генеза антибиотикотерапия и совместное применение ингаляционных и системных глюкокортикостероидов ведут к нормализации повышенного сывороточного уровня молекул sCD54, sCD50, sCD38, sCD25 и sHLA-DR. При комплексной терапии ХОБЛ и сопутствующем сахарном диабете 2 типа сохраняются нарушения адгезии иммунокомпетентных клеток и супрессия Т-клеточного цитотоксического звена иммунитета, о чем свидетельствуют изменения сывороточного содержания sCD50, sCD54, sCD38, sCD8, sHLA-I (Макарова Е.В. и др., 2009; Любавина Н.А. и др., 2011, 2011а).

В ходе более широких исследований патогенетической роли растворимых дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости показаны также связь нитрозивного стресса и растворимых дифференцировочных молекул при обострении хронической обструктивной болезни легких, различия в уровнях маркера оксидативного статуса и растворимого CD95 у пациентов со средней и тяжелой ХОБЛ в период обострения и в стабильный период, значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ, охарактеризованы изменения в содержании растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости I класса у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне иммуностропной терапии деринатом (Кубышева Н.И. и др., 2010; Постникова Л.Б. и др., 2012; Kubysheva N. et al., 2014; Новиков В.В., 2016; Kubysheva N. et al., 2017, 2018; Соодаева С.К. и др., 2017).

Е.В. Макаровой с соавторами показано, что прогрессирование ХОБЛ, ассоциированное с увеличением кумулятивной интенсивности курения, сопровождается снижением содержания олигомерных и суммарных фракций растворимых рецепторов, модулирующих апоптоз, растворимых форм молекул адгезии, других дифференцировочных антигенов и молекул гистосовместимости. Подобное истощение защитных систем макроорганизма наряду с усилением персистентного потенциала условно-патогенных бактерий (в виде расширения

спектра антииммуноглобулиновой активности, нарастания антилизоцимной и анти-IgA активности) способствует нарушению колонизационной резистентности нижних дыхательных путей. Это сопровождается повышением микробной нагрузки за счет Грамотрицательных микроорганизмов (энтеробактерий и неферментирующих бактерий), увеличением числа полирезистентных штаммов, преобладанием микробных ассоциаций.

Нарушение гомеостаза респираторной микроэкосистемы ведет к хронизации дезадаптивной воспалительной реакции, что сопровождается увеличением частоты обострений, нарастанием бронхиальной обструкции, усилением выраженности респираторных симптомов (одышки, кашля, продукции мокроты). Активация хронического воспалительного процесса проявляется изменениями в состоянии пула растворимых лейкоцитарных дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости, что позволяет использовать эти биомаркеры для мониторинга выраженности воспаления и оценки эффективности терапии.

На основании изучения сывороточного содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов клеток иммунной системы в сравнительных проспективных исследованиях были установлены иммуномодулирующие эффекты рофлумапта при тяжелой и крайне тяжелой стабильной ХОБЛ, а также небулизированного будесонида и неинвазивной вентиляции легких в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ. Улучшение иммунологических параметров сопровождалось положительной динамикой клиническо-функциональных параметров, уменьшением частоты обострений, более быстрым их купированием и улучшением профиля безопасности при лечении обострений (Любавина Н.А. и др., 2013; Макарова Е.В. и др., 2009, 2015).

В целом Е.В. Макаровой с соавторами показано, что клинические варианты ХОБЛ характеризуются особенностями сывороточного пула иммунных маркеров. Отличительной чертой фенотипа с частыми обострениями являлось изменение концентраций растворимых молекул CD8, sCD25, молекул ICAM-1, молекул гистосовместимости II класса на 26–40 % ниже нормы, а

также снижение содержания растворимого Fas рецептора, модулирующего апоптоз, и молекул sCD38, участвующих в активации клеток и развитии бронхоконстрикции, по сравнению как с контролем, так и с редкими обострениями. Указанные иммунные нарушения ассоциировались с длительным анамнезом, высокой интенсивностью курения, усилением клинической симптоматики и бронхообструктивных нарушений, увеличением частоты обострений. Сочетание бронхиальной астмы с ХОБЛ оказывало отягчающее влияние на выраженность одышки и других респираторных симптомов при тенденции к меньшей интенсивности курения. К особенностям сывороточного пула иммунных маркеров при перекресте ХОБЛ и бронхиальной астмы на ранних стадиях можно отнести увеличение концентраций модулятора апоптоза sCD95 и ключевых маркеров инициации иммунного ответа sCD25 и sHLA-I, а также повышение содержания адгезивных молекул sICAM-1 и sICAM-3, дифференцировочных и активационных маркеров sCD8 и sCD38 по сравнению с изолированной ХОБЛ.

Обнаруженные положительные корреляции между уровнем $ОФВ_1$ и содержанием растворимых форм маркеров цитотоксических лимфоцитов CD8, активационных молекул CD25 и CD38 свидетельствуют об участии иммунных механизмов в прогрессировании бронхообструктивных нарушений при ХОБЛ. При стабильной ХОБЛ повышение сывороточного уровня растворимых лейкоцитарных дифференцировочных молекул и молекул гистосовместимости является предиктором обострения, предшествует клиническому ухудшению и обладает большей информативностью по сравнению с рутинными лабораторными тестами, указывая на персистенцию воспаления и необходимость коррекции терапии. Для обострения заболевания характерно дальнейшее усиление воспалительных сдвигов с нарастанием по сравнению со стабильной фазой концентраций растворимых форм молекул CD54, CD50, CD95, CD8, CD38, CD25 и HLA-DR (Макарова Е.В. и др., 2016а, 2016б, 2017; Караулов А.В. и др., 2016; Новиков В.В. и др., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с информацией, представленной на портале GENCODE (GENCODE v38 Release Stats), к концу 2021 года у человека было идентифицировано 60 239 генов, из которых белок-кодирующими являются только 19 955 генов. При этом белок-кодирующих транскриптов генов обнаружено в четыре раза больше (86 757 транскриптов). Разница между количеством белок-кодирующих генов и количеством их транскриптов объясняется наличием альтернативного сплайсинга мРНК. То есть в среднем у человека один ген кодирует более четырех полипептидных цепей. Разнообразие белков еще более возрастает за счет наличия у одного и того же белка множества протеоформ, то есть вариантов, возникающих за счет посттрансляционной модификации. Белки могут модифицироваться самым разным образом и, в том числе, за счет ограниченного протеолиза. Такой протеолиз, наряду с альтернативным сплайсингом пре-мРНК и другими механизмами, участвует в формировании многообразия вариантов белков. Среди более чем четырех сотен мембранных дифференцировочных молекул клеток иммунной системы значительная часть имеет растворимые формы, образующиеся с помощью вышеприведенных механизмов. Функциональные особенности различных вариантов растворимых дифференцировочных молекул, а также изменения в их содержании в биологических жидкостях при патологических состояниях позволяют использовать растворимые дифференцировочные молекулы в качестве информативных биомаркеров при мониторинге и прогнозировании течения заболеваний.

Как показано в настоящей работе, выраженные воспалительные процессы нередко сопровождаются значительными изменениями в структуре пула растворимых дифференцировочных молекул. Чаще всего изменения выражаются в подъеме их уровня и характеризуют течение заболевания. Продемонстрировано, что COVID-19, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, острые и хронические заболевания легких сопровождаются

нередко драматическим повышением содержания в крови больных растворимых молекул CD25 (IL-2R), CD50 (ICAM-3), CD54 (ICAM-1), CD14, E-селектина (CD62L), HLA-G, TIM-3 (CD366), CD163, RAGE, CD117 и других. Характер повышения уровня данных растворимых молекул несет прогностическую информацию, в частности, при COVID-19 дает прогноз тяжелого течения заболевания вплоть до прогноза смертности. Нарушения в количественном содержании растворимых дифференцировочных молекул связаны с патогенетическими особенностями развития как COVID-19, так и других воспалительных заболеваний.

Широко известно, что новая коронавирусная инфекция характеризуется развитием цитокинового шторма, который является отражением чрезмерной активации иммунной системы наряду с истощением жизненно важных популяций лимфоцитов. Общая разбалансированность иммунных реакций, выражающаяся в цитокиновом шторме, сопровождается также изменениями в содержании хемокинов, которые назвали хемокиновым штормом (Syed F. et al., 2021). Как сформулировано в работе Kong Y. et al. (2020), при тяжелом течении COVID-19 развивается также шторм растворимых точек иммунного контроля. Речь в данном случае идет о растворимых дифференцировочных молекулах, чьи мембранные аналоги работают в точках иммунного контроля. Они рассматриваются как функциональная часть мембранных иммунных точек контроля. То есть при COVID-19 зарегистрирован значительный подъем сывороточного уровня ряда растворимых изоформ белков, выполняющих функции точек иммунного контроля.

Вместе с тем из представленных данных следует, что при COVID-19 и других заболеваниях, характеризующихся выраженными воспалительными реакциями, происходят изменения в сывороточном уровне ряда других растворимых дифференцировочных молекул. Среди них растворимые дифференцировочные молекулы, опосредующие врожденные иммунные реакции, растворимые дифференцировочные молекулы, являющиеся активационными маркерами лимфоцитов, растворимыми маркерами

эндотелиальной дисфункции, растворимыми формами молекул адгезии, растворимыми дифференцировочными молекулами, опосредующими апоптоз и другие. Наличие таких изменений позволяет шире посмотреть на картину разбалансированности иммунного ответа при COVID-19 и дополнить ее представлениями о повышенных уровнях пула растворимых дифференцировочных молекул, обладающих иммунорегуляторными свойствами. С такой точки зрения имеет право на жизнь понятие о «шторме растворимых дифференцировочных молекул». При шторме растворимых дифференцировочных молекул в организме значительно повышается продукция ряда растворимых изоформ мембранных белков клетками иммунной системы и других клетками, участвующими в воспалительных процессах.

Причиной такой гиперпродукции могут выступать чрезмерные активационные процессы, на торможение которых потенциально расходуются растворимые дифференцировочные молекулы, часто выступающие в роли рецепторов-ловушек. Однако при избыточном содержании они способны переводить клетки в состояние анергии, приводя к истощению пула эффекторных Т-лимфоцитов. В то же время можно предположить, что повышение уровня ряда растворимых форм контрольных точек иммунного ответа приведет к нейтрализации ингибирующих точек иммунного ответа, опосредующих активацию клеток. В результате на фоне чрезмерной активации одних популяций клеток происходит функциональное истощение других популяций клеток, что характерно для COVID-19. Возникающий дисбаланс совместно с нарушениями в содержании других эффекторных молекул (цитокины, хемокины) способен привести к драматическим системным эффектам. Таким образом, при тяжелом течении COVID-19 происходит разбалансировка иммунологических реакций, сопровождающаяся наличием цитокинового, хемокинового шторма и шторма растворимых дифференцировочных молекул, что приводит к нарушениям в работе многих органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

Алясова А.В., Варшавская Л.В., Новиков В.В., Барышников А.Ю. Динамика растворимого CD50 антигена у больных раком молочной железы в процессе комплексного лечения // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 42–43.

Бабаев А.А., Ятманова Т.А., Кравченко Г.А., Новиков В.В. Обнаружение растворимых комплексов молекул адгезии в сыворотке крови человека и их уровень у больных острым гепатитом В // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского, серия «Биология». – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2006. – Вып. 1, № 11. – С. 128–132.

Бабаев А.А., Князев Д.И., Кравченко Г.А., Манакова Э.А., Новиков Д.В., Пегов Р.Г., Барышников А.Ю., Караулов А.В., Новиков В.В. Растворимые олигомеры молекул адгезии CD50 и CD18 в сыворотке крови человека // Иммунология. – 2011. – №2. – С. 69–71.

Бабаев А.А. Сывороточный уровень адгезивной молекулы CD18 в крови пациентов с ожоговой травмой // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2003. – Вып. 3. – С. 294–294.

Бабаев А.А., Егорова Н.И., Новиков В.В. Метод определения сывороточного содержания растворимой формы CD18 антигена // Матер. докл. II Всерос. симп. «Тест-методы химического анализа». – Саратов: Изд-во «Научная книга», 2004. – С. 54–55.

Бабаев А.А., Ятманова Т.А., Кравченко Г.А., Новиков В.В. Обнаружение растворимых комплексов молекул адгезии в сыворотке крови человека и их уровень у больных острым гепатитом В // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского, серия «Биология». – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2006. – Вып. 1, № 11. – С. 128–132.

Белоусов С.С., Кузнецов А.Н., Ерошевская Н.В., Новиков Д.В., Новиков В.В. Генное регулирование программированной клеточной гибели миокарда при остром инфаркте миокарда, ее динамика при лечении и

перспективы терапии // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 92–96.

Белоусов С.С., Сахарнов Н.А., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Новиков В.В. Содержание растворимых молекул Fas и ICAM-1 в сыворотке крови больных острым инфарктом миокарда // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2010. – № 4. – С. 96–99.

Варшавская Л.В., Алясова А.В., Кравченко Г.А., Тагиров О.Т., Козлов А.Ю., Новиков В.В., Барышников А.Ю. Повышенное содержание растворимых CD50 и CD38 антигенов в сыворотке крови при солидных опухолях // Вестник Нижегородского госуниверситета, серия «Биология». – 2002. – Выпуск 1(4). – С. 183–188.

Вишневская Т.В., Масалова О.В., Шкурко Т.В., Евсегнеева И.В., Птицына Ю.С., Кравченко Г.А., Речкина Е.А., Келли Е.И., Блохина Н.П., Новиков В.В., Куц А.А. Растворимые формы дифференцировочных антигенов в сыворотке крови больных гепатитом С // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 33–40.

Вязьмина Е.С., Новиков В.В., Добротина Н.А., Фриго Н.В., Комарова В.Д., Новикова С.И., Мартынова Т.Г., Абалкина Л.М. Сывороточный уровень цитокинов и растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при сифилисе // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 15–19.

Голенков А.К., Митина Т.А., Новиков В.В., Тагиров О.Т., Королева В.В., Крыжанова М.А., Луцкая Т.Д., Новиков Д.В., Барышников А.Ю. Клиническое значение растворимых молекул адгезии (sCD50–ICAM-3), апоптоза (sCD95) и sHLA класса I при лимфопролиферативных заболеваниях // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – № 1. – С. 60–64.

Гостюжова Е.А., Ликов В.Ф., Караулов А.В., Новиков В.В. Особенности содержания растворимых молекул HLA I класса, CD8 антигена

и их комплексов при хроническом миелолейкозе // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 3. – С. 33-36.

Евсегнеева И.В., Манакова Э.А., Новиков В.В., Караулов А.В. Повышенный уровень растворимых антигенов CD50, CD95 и HLA I класса в сыворотке крови больных гепатитом А // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 25–27.

Егорова Н.И., Курников Г.Ю., Бабаев А.А., Новиков В.В. Сывороточный уровень растворимых молекул межклеточной адгезии при урогенитальном хламидиозе // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 32–36.

Караулов А.В., Евсегнеева И.В., Тюленева Е.Б., Крыжанова М.А., Мартынова Т.Г., Королева В.В., Чеснокова Т.В., Новиков В.В. Изучение содержания растворимых форм мембранных антигенов у больных сахарным диабетом типа 2 при развитии диабетической ретинопатии // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – № 1. – С. 75–79.

Караулов А.В., Макарова Е.В., Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Кравченко Г.А., Евсегнеева И.В., Новиков В.В. Растворимые формы мембранных лейкоцитарных антигенов при кортикостероидной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких // Иммунология. – 2016. – Т. 37, №3. – С. 175–180.

Коровушкина К.А., Караулов А.В., Бабаев А.А., Конторщикова Е.Ю., Князев Д.И., Резвцова К.В., Фролова М.А., Новиков Д.В., Евсегнеева И.В., Афанасьев М.С., Крылов В.Н., Хомутов А.Е., Барышников А.Ю., Новиков В.В. Структурно-функциональные формы растворимых молекул адгезии в крови онкологических больных // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 2. – С. 18-22.

Кострова Т.О. Патогенетическая значимость нарушений баланса цитокинов и эффективность их коррекции у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Авторефер. дис. канд. мед. наук. – Кемерово. – 2007. – 24 с.

Кравченко Г.А., Новиков Д.В., Птицына Ю.С., Новиков В.В. Сывороточный уровень растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы у носителей маркеров вирусного гепатита G // Вопросы вирусологии. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 19–22.

Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Кокушков Д.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 1. – С. 55–56.

Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б., Новиков В.В. Содержание растворимого CD95 антигена и CD95⁺ мононуклеарных клеток в биологических жидкостях больных с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 22–23.

Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Евсегнеева И.В., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Новиков В.В., Караулов А.В. Участие растворимых молекул HLA I класса, CD8 и их комплексов в развитии хронической обструктивной болезни легких // Иммунология. – 2010а. – № 2. – С. 97–100.

Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б., Новиков В.В. Участие растворимых молекул гистосовместимости I класса в развитии хронической обструктивной болезни легких // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2010б. – № 2, часть 2. – С. 541–554.

Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Миндубаев Р.З., Караулов А.В. Содержание интерлейкина-8, растворимых молекул адгезии и молекул гистосовместимости I класса у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне иммуотропной терапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2010в. – № 2. – С. 18–22.

Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Новиков В.В., Шумилова С.В., Касатова Е.С., Елисеева Т.И., Игнатов С.К., Ли Т.В., Батыршин И.З. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров

прогрессирования воспаления при ХОБЛ // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 105–117.

Лебедев М.Ю., Крыжанова М.А., Кораблев С.Б., Воробьев В.Г., Барышников А.Ю., Новиков В.В. Растворимый CD38 антиген – новый информативный показатель состояния иммунной системы при ожоговой болезни // Нижегородский мед. журнал. – 2000. – № 2. – С. 10–14.

Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Филатова Е.Н., Курников Г.Ю., Новиков В.В. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии как маркер прогрессирования хронической обструктивной болезни легких // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 67–71.

Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень молекул sCD38, sCD25 и sCD95 у больных бронхиальной астмой смешанного типа // Иммунология. – 2011. – Т. 32, № 5. – С. 267–269.

Любавина Н.А., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Майорова Л.В., Шония М.Л., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Варварина Г.Н., Новиков В.В. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 52–55.

Макарова Е.В., Меньков Н.В., Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Малышева А.А., Новиков В.В. Содержание растворимых форм антигенов CD95 (Fas/Apo-1), CD38 и CD25 при хронических неспецифических заболеваниях легких // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 192–193.

Макарова Е.В. Роль индуцированных курением нарушений растворимых молекул адгезии в формировании и развитии хронической

обструктивной болезни легких // Современные технологии в медицине. – 2015. – № 4. – С. 105–112.

Макарова Е.В., Варварина Г.Н., Меньков Н.В., Цапаева М.Ю., Лазарева Е.С., Казацкая Ж.А., Новиков В.В., Караулов А.В. Небулизированный будесонид в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких: эффективность, безопасность и влияние на содержание растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови // Терапевтический архив. – 2016а. – Т. 88, №3. – 24–31.

Макарова Е.В., Вахламов В.А., Шония М.Л., Меньков Н.В., Соловьева Т.И., Архипова Е.В., Варварина Г.Н., Новиков В.В. Роль современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах у молодых начинающих курильщиков // Современные технологии в медицине. – 2015. – №3 (7). – С. 77–83.

Макарова Е.В., Пластинина С.С., Варварина Г.Н., Любавина Н.А. Особенности сывороточного содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов CD8 и их связь с нарушениями легочной вентиляции при хронической обструктивной болезни легких // Медицинский альманах. – 2016б. – Т. 42, №2. – С. 35–38.

Макарова Е.В., Шумилова С.В., Вахламов В.А., Касатова Е.С., Меньков Н.В., Луковникова Н.Б., Варварина Г.Н., Тюрикова Л.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Влияние неинвазивной вентиляции легких на функциональные и иммунные показатели больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 344–349.

Максимова А.В., Кубышева Н.И., Богданова Т.А., Ермолаева Е.В., Лазарева Л.Г., Мазепа В.Н., Новиков В.В., Павлова С.М. Влияние цитомегаловируса и микоплазмы на иммунитет детей, больных бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 2. – С. 119–120.

Максимова А.В., Кубышева Н.И., Ермолаева Е.В., Постникова Л.Б., Чеснокова Т.В., Лазарева Л.Г., Новиков В.В. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии и молекул гистосовместимости у детей с бронхиальной астмой // Аллергология. – 2005. – № 4. – С. 30–34.

Мамаева М.Е., Алясова А.В., Шумилова С.В., Хазов М.В., Новиков В.В. Прогностическое значение содержания растворимых молекул CD50, CD54 в сыворотке крови больных раком шейки и тела матки // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 141–146.

Мамаева М.Е., Новиков Д.В., Алясова А.В., Копылова Г.Е., Хазов М.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Содержание олигомерной и суммарной фракций растворимых молекул CD38 в сыворотке крови больных миомы матки // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 140–144.

Новиков В.В. Растворимые формы дифференцировочных антигенов гемопоэтических клеток // Вопросы гематологии. – 1996. – № 6. – С. 40–43.

Новиков В.В. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы при вирусных инфекциях // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия «Биология». – 2001. – С. 208–217.

Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при иммуноопосредованных заболеваниях // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 192–193.

Новиков В.В., Алясова А.В., Уткин О.В., Новиков Д.В. Растворимые антигены CD38 и CD95 при раке молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2005в. – № 3. – С. 46–51.

Новиков В.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы как компоненты глобальной иммунологической сети // Тез. научн. докл. III Съезда Биохимического общества, С.-Петербург. – 2002. – С. 196–197.

Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 4. – С. 249–254.

Новиков В.В., Добротина Н., Бабаев А.А. Иммунология. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2005. – 226 с.

Новиков В.В., Гостюжова Е.А., Караулов А.В., Самойлова О.С., Бабаев А.А., Волкова С.А., Гришунина Н.Е., Новиков Д.В., Кокушков Д.В., Барышников А.Ю. Состояние пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при острых лейкозах // Российский иммунологический журнал. – 2009а. – Т. 3(12), № 2. – С. 164–170.

Новиков В.В., Евсегнеева И.В. Новые дифференцировочные антигены человека, утвержденные на VII Международном воркшопе // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 3. – С. 1–4.

Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально-значимых заболеваниях. Сообщение I. Основные понятия и их изменения при сифилисе // Российский биотерапевтический журнал. – 2005а. – № 2. – С. 23–27.

Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально-значимых заболеваниях. Сообщение II. Исследование их роли при вирусных инфекциях // Российский биотерапевтический журнал. – 2005б. – № 3. – С. 131–142.

Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. – М.: Изд-во МИА, 2008. – 243 с.

Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., Кравченко Г.А., Бабаев А.А., Гостюжова Е.А., Евсегнеева И.В. Особенности структурного состояния пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы // Молекулярная медицина. – 2009. – № 4. – С. 27–33.

Новиков В.В., Кравченко Г.А., Собчак Д.М., Новиков Д.В., Шумилова С.В. Роль растворимых молекул CD25, CD38, CD95 в формировании иммуносупрессии при цитомегаловирусной инфекции // ЗНИСО. – 2021. – № 4. – С. 74–78.

Новиков В.В., Макарова Е.В., Шумилова С.В., Красногорова Н.В., Варварина Г.Н. Растворимые дифференцировочные молекулы как биомаркеры при ХОБЛ // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 157–160.

Новиков В.В., Мамаева М.Е., Алясова А.В., Хазов М.В., Касатова Е.С., Шумилова С.В., Караулов А.В. Сывороточный уровень суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD38 при злокачественных опухолях шейки и тела матки // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 32–36.

Новиков Д.В., Белоусов С.С., Караулов А.В., Ерошевская Н.В., Шумилова С.В., Касатова Е.С., Казацкая Ж.А., Новиков В.В. Лвокарнитин нормализует повышение уровня мРНК растворимого Fas в крови больных острым инфарктом миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 11. – С. 564–567.

Пегов Р.Г., Алясова А.В., Новиков В.В. Растворимые CD38 и CD50 антигены при раке легкого // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – № 1. – С. 9–10.

Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Болдина М.В., Ли Т.В., Климанов И.А., Новиков В.В. Нитрозивный стресс и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 35–39.

Птицына Ю.С., Новиков В.В., Мартынова Т.Г., Барышников А.Ю. Повышенное содержание растворимой формы CD50 антигена (ICAM-3) в сыворотке крови больных вирусным гепатитом G // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 107.

Рыжов С.В., Новиков В.В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов // Рос. биотер. журн. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 27–33.

Соодаева С.К., Новиков В.В., Шумилова С.В., Касатова Е.С., Елисеева Т.И., Игнатов С.К., Ли Т.В., Батыршин И.З. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 105–117.

Терещенко С.Н., Бармотин Г.В., Соколовская А.А. Апоптоз и иммунный статус больных инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью // Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. А.В. Караулова. – М., 2001. – Т. 1. – С. 179–190.

Худякова Н.Е., Новиков В.В., Кравченко Г.А., Иванова Н.И., Птицына Ю.С., Носов Н.Н. Уровень растворимых антигенов HLA I и II классов в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных лиц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 1. – С. 42–45.

Abbott C.A., McCaughan G.W., Levy M.T., Church W.B., Gorrell M.D. Binding to human dipeptidyl peptidase IV by adenosine deaminase and antibodies that inhibit ligand binding involves overlapping, discontinuous sites on a predicted beta propeller domain // Eur. J. Biochem. – 1999. – Vol. 266. – P. 798–810.

Afshari A., Yaghobi R., Karimi M.H., Darbouy M., Azarpira N., Geramizadeh B., Malek-Hosseini S. A., Nikeghbalian S. IL-17 mRNA expression and cytomegalovirus infection in liver transplant patients // Exp. Clin. Transpl. – 2015. – Vol. 13, (Suppl. 1). – P. 83–89.

Albanese J., Meterissian S., Kontogiannea M. Dubreuil C., Hand A., Sorba S., Dainiak N. Biologically active Fas antigen and its cognate ligand are expressed on plasma membrane-derived extracellular vesicles // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 3862-3874.

Albayati Z., Alyami A., Alomar S., Middleton D., Bonnett L., Aleem S., Flanagan B. F., Christmas S. E. The influence of cytomegalovirus on expression of HLA-G and its ligand KIR2DL4 by human peripheral blood leucocyte subsets //

Scand. J. Immunol. – 2017 – Vol. 86, Suppl. (5). – P. 396–407. doi: 10.1111/sji.2017.86.issue-510.1111/sji.12594.

Al-Biltagi M.A., Abo-Elezz A.A. E., Elshafiey R.M.G., Suliman G.A., Mabrouk M.M., Mourad H. A.. The predictive value of soluble endothelial selectin plasma levels in children with acute lung injury // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 32. – P. 31-35. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.12.012.

Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 1385–1396.

Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Bindahman L.S., Alokail M.S., Alkharfy K.M., Draz H.M., Yakout S., McTernan P.G., Sabico S., Chrousos G.P. Soluble CD163 is associated with body mass index and blood pressure in hypertensive obese Saudi patients // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 42. – P. 1221–1226. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02714.x.

Alessio M., Roggero S., Funaro A., De Monte L. B., Peruzzi L., Geuna M., Malavasi F. CD38 molecule: structural and biochemical analysis on human T lymphocytes, thymocytes, and plasma cells // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 145. – P. 878-84.

Alenius G.M., Eriksson C., Dahlqvist R.S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27(1): 120-3.

Alegre E., Rizzo R., Bortolotti D., Fernandez-Landázuri S., Fainardi E., González A. Some basic aspects of HLA-G biology // *J. Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 2014. – ID 657625. doi: 10.1155/2014/657625.

Aliu-Bejta A., Atelj A., Kurshumliu M., Dreshaj S., Barsic B. Presepsin values as markers of severity of sepsis // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 95. – P. 1-7.

Amiot L., Vu N., Samson M. Immunomodulatory properties of HLA-G in infectious diseases // *J. Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 2014. – ID298569. doi: 10.1155/2014/298569.

Andersen E.S., Rødgaard-Hansen S., Moessner B., Christensen P.B., Møller H.J., Weis N. Macrophage-related serum biomarkers soluble CD163 (sCD163) and soluble mannose receptor (sMR) to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients with chronic hepatitis C: A pilot study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. Vol. 33. – P. 117–122. doi: 10.1007/s10096-013-1936-3.

Andersen M.N., Abildgaard N., Maniecki M.B., Møller H.J., Andersen N.F. Monocyte/macrophage-derived soluble CD163: A novel biomarker in multiple myeloma // *Eur. J. Haematol.* – 2014. – Vol. 93. – P. 41–47. doi: 10.1111/ejh.12296.

Arai Y., Mizugishi K., Nonomura K., Naitoh K., Takaori-Kondo A., Yamashita K. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin // *J. Infect. Chemother.* – 2015. – Vol. 21. – P. 564–569.

Astier A., Merle-Beral H., de la Salle H., Moncuit J., Cazenave J.P., Fridman W.H., Hanau D., Teillaud J.L. Soluble Fc gamma receptor, Fc gamma RIIa2, is present in two forms in human serum and is increased in patients: with stage C chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* – 1997. – Vol. 26, Suppl. (3-4). – P.317-326. doi: 10.3109/10428199709051781.

Ayarci A.O., Yilmaz E., Sigirli D., Budak F., Göral G., Oral H.B. Diagnostic value of serum concentrations of high-mobility group-box protein 1 and soluble hemoglobin scavenger receptor in brucellosis // *Microbiol Immunol.* – 2013. – Vol. 57. – P. 150–158. doi: 10.1111/1348-0421.12016.

Azmy V., Kaman K., Tang D., Zhao H., Cruz C.D., Topal J.E., Malinis M., Price C.C. Cytokine profiles before and after immune modulation in hospitalized patients with COVID-19 // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 41 Suppl (4). – P. 738-747. doi: 10.1007/s10875-020-00949-6.

Barrett T.J., Lee A. H., Xia Y., Lin L. H., Black M., Cotzia P., Hochman J., Berger J.S. Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 127. – P. 945–947. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317803.

Barthel S.R., Gavino J. D., Descheny L., Dimitroff C.J. Targeting selectins and selectin ligands in inflammation and cancer // *Expert. Opin. Ther. Targets.* – 2007. – Vol. 11. – P. 1473–1491. doi: 10.1517/14728222.11.11.1473.

Best E. Apoptosis: Basic concepts and implication in coronary artery disease *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol.19. – P. 14–22.

Bewick M., Conlon M., Parissenti A.M., Lee H., Zhang L., Glück S., Lafrenie R.M. Soluble Fas (CD95) is a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation // *J. Hematother. Stem. Cell Res.* – 2001. – Vol. 10. – P. 759–768.

Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // *Journal of leukocyte biology.* – 2007. – Vol. 81, Suppl. (1). – P. 1–5.

Birnhuber A., Fliesser E., Gorkiewicz G., Zacharias M., Seeliger B., David S., Welte T., Schmidt J., Olschewski H., Wygrecka M. Between inflammation and thrombosis — endothelial cells in COVID-19 // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 13. – P. 2100377. doi: 10.1183/13993003.00377-2021.

Blann A.D., Taberner D.A. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? // *Br. J. Haematol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 244–248. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05143.x.

Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1365–71. doi: 10.1038/nm1511.

Buechler C., Eisinger K., Krautbauer S. Diagnostic and prognostic potential of the macrophage specific receptor CD163 in inflammatory diseases // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* – 2013. – Vol. 12. – P. 391–402.

Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Vol. 108, Suppl (3). – P. 787–799. doi: 10.1002/JLB.2MR0220-549R.

Buszko M., Park J.H., Verthelyi D., Sen R., Young H.A., Rosenberg A.S. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge // *Nat. Immunol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1146–1151.

Campoli M., Ferrone S. Tumor escape mechanisms: potential role of soluble HLA antigens and NK cells activating ligands // *Tissue Antigens.* – 2008. – Vol. 72, Suppl (4). – P. 321–34. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01106.x.

Cao Y., Li A. Relationship between human cytomegalovirus infection and soluble interleukin-2 receptor level // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* – 1997. – Vol. 11, Suppl (3). – P. 256–258.

Capra F., De Maria E., Lunardi C., Marchiori L., Mezzelani P., Beri R., Gabrielli G.B. Serum level of soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: a prognostic marker for responses to interferon treatment // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 425–431.

Carosella E. D., Rouas-Freiss N., Roux D. T.-L., Moreau P., LeMaout J. Chapter Two – HLA-G: an immune checkpoint molecule // *Advances in Immunology*, Academic Press. – 2015. – Vol. 127. – P. 33.

Casalod Y., Alegret R., Martinez-Jarreta B., Gomez Zapata M., Luna A. Association between immunohistochemical markers of myocardial damage and apoptosis. *Legal Medicine.* – 2009. – Vol. 11. – S311–S312. doi: 10.1016/j.legalmed.2009.02.055.

Cascino I., Fiucci G., Papoff G., Ruberti G. Three functional soluble forms of the human apoptosis-inducing Fas molecule are produced by alternative splicing // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, Suppl. (6). – P. 2706–2713.

Casrouge A., Sauer A.V., Barreira da Silva R., Tejera-Alhambra M., Sánchez-Ramón S., Cancrini C., Ingersoll M.A., Aiuti A., Albert M.L. Lymphocytes are a major source of circulating soluble dipeptidyl peptidase 4 // *Clin. Exp. Immunol.* – 2018. – Vol. 194, Suppl. (2). P. 166–179. doi: 10.1111/cei.13163.

Cayrol C., Girard J. P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. // *Immunol. Rev.* – 2018. – Vol. 281. – P. 154–168.

Cengizlier R., Demirpolat E., Tulek N., Cakmak F. Circulating ICAM-1 levels in bronchial asthma and the effect of inhaled corticosteroids // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2000. – Vol. 84. – P. 539–541.

Ceriello A., De Nigris V., Praticchizzo F. Why is hyperglycaemia worsening COVID-19 and its prognosis? // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22. – P. 1951–1952. doi: 10.1111/dom.14098.

Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 167. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108383.

Ceyhan B.B., Sungur M., Celikel T., Ozgün S.S. Role of the adhesion molecule ICAM-1 in asthma // *J. Asthma* – 1995. – Vol 32. – P.419–427.

Chen M., Zhu Y. Utility of sTREM-1 and Presepsin (sCD14-ST) as diagnostic and prognostic markers of sepsis // *Clin. Lab.* – 2020. – Vol. 66, Suppl. 4. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190508.

Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N., Mallet-Coste T., Claessens Y.E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 450. – P. 97–103.

Cheng J., Zhou T., Liu C., Shapiro J.P., Brauer M.J., Kiefer M.C., Barr P.J., Mountz J.D. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule // *Science.* – 1994. – Vol. 263. – P. 1759–1762.

Chihara J, Yamamoto T, Kurachi D, Nakajima S. Soluble ICAM-1 in sputum of patients with bronchial asthma // *Lancet* – 1994. – Vol 343(8905). – P. 1108.

Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis // *Semin Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39. – P. 517–28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.

Ciprandi G., Contini P., Murdaca G., Gallina A.M., Puppo F. Soluble HLA-G molecule in patients with perennial allergic rhinitis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 150, Suppl. (3). – P. 278-281. doi: 10.1159/000222680.

Ciebiada M., Gorska-Ciebiada M., Gorski P. SICAM-1 and TNF- α in asthma and rhinitis: Relationship with the presence of atopy // *J. Asthma* – 2011. – Vol. 48. – P. 660–666.

Ciprandi G., Corsico A., Pisati P. Serum-soluble HLA-G is associated with specific IgE in patients with allergic rhinitis and asthma // *Inflammation* – 2014. – Vol. 37. – P. 1630–1634.

Clark G., Stockinger H., Balderas R., van Zelm M. C., Zola H., Hart D., Engel P. Nomenclature of CD molecules from the Tenth Human Leucocyte Differentiation Antigen Workshop // *Clin. Transl. Immunology* – 2016. – Vol. 5, Suppl. (1). – e57. doi: 10.1038/cti.2015.38.

Collins A.V., Brodie D.W., Gilbert R.J., Iaboni A., Manso-Sancho R., Walse B., Stuart D.I., van der Merwe P.A., Davis S.J. The interaction properties of costimulatory molecules revisited // *Immunity*. – 2002. – Vol. 17. – P. 201–210.

Contini P., Ghio M., Merlo A., Poggi A., Indiveri F., Puppo F. Apoptosis of antigen-specific T lymphocytes upon the engagement of CD8 by soluble HLA class I molecules is Fas Ligand/Fas mediated: Evidence for the involvement of p56^{lck}, calcium calmodulin kinase II, and calcium-independent protein kinase C signaling pathways and for NF- κ B and NF-AT nuclear translocation // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 7244–7254.

Cooper A.M., Hobson P.S., Jutton M.R., Kao M.W., Drung B., Schmidt B., Fear D.J., Beavil A.J., McDonnell J.M., Sutton B.J., Gould H.J. Soluble CD23 controls IgE synthesis and homeostasis in human B cells // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, Suppl. (7). – P. 3199–3207.

Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J. M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 54. – P. 62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.

Craig D.G., Lee P., Pryde E.A., Hayes P.C., Simpson K.J. Serum neopterin and soluble CD163 as markers of macrophage activation in paracetamol

(acetaminophen)-induced human acute liver injury // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38. – P. 1395–1404. doi: 10.1111/apt.12530.

Czúcz J., Cervenak L., Föhrécz Z., Gombos T., Pozsonyi Z., Kunde J., Karádi I., Jánoskúti L., Prohászka Z. Serum soluble E-selectin and NT-proBNP levels additively predict mortality in diabetic patients with chronic heart failure // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100, Suppl. (7). – P. 587-594. doi: 10.1007/s00392-011-0283-6.

Crux N.B., Elahi S. Human Leukocyte Antigen (HLA) and immune regulation: How do classical and non-classical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections? // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8, Suppl. 8. – P. 832. doi: 10.3389/fimmu.2017.00832.

Cugno M., Meroni P.L., Gualtierotti R., Griffini S., Grovetti E., Torri A., Lonati P., Grossi C., Borghi M.O., Novembrino C. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity // *J. Autoimmun.* – 2021. – Vol. 116. – ID102560. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102560.

Cummings C.J., Sessler C.N., Beall L.D., Fisher B.J., Best A.M., Fowler A.A. 3rd. Soluble E-selectin levels in sepsis and critical illness. Correlation with infection and hemodynamic dysfunction // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1997. – Vol. 156, Suppl 2 (Pt 1). – P. 431–437. doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9509017.

Dantas S., Matos A.O., da Silva F. E., Silva-Sales M., Sales-Campos H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) as a therapeutic target in infectious and noninfectious disease: a critical review // *Int. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 39. – P.188–202.

Das C., Kumar V. S., Basak S., Gupta S., Kumar S. 2000. Immunobiology of trophoblast cells // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2000. – Vol.15, (Suppl 1). – P. 60–64 doi: 10.1007/BF02867545.

Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019

(COVID-19) // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.

Diaz-López A., Chacón M.R., Bulló M., Maymó-Masip E., Martínez-González MA., Estruch R., Vendrell J., Basora J., Díez-Espino J., Covas M.I., Salas-Salvadó J. Serum sTWEAK concentrations and risk of developing type 2 diabetes in a high cardiovascular risk population: A nested case-control study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 3482–3490. doi: 10.1210/jc.2013-2472.

Deacon C.F. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of Type 2 diabetes // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10, article 80. doi: 10.3389/fendo.2019.00080.

Deaglio S., Mehta K., Malavasi F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors // *Leukemia Research*. – 2001. – Vol. 25. – P. 1–12.

De Campos Fraga-Silva T.F., Maruyama S.R., Sorgi C.A., de Sousa Russo E. M., Fernandes A.P.M., de Barros Cardoso C.R., Faccioli L.H., Dias-Baruffi M., Deperon Bonato V.L. COVID-19: Integrating the complexity of systemic and pulmonary immunopathology to identify biomarkers for different outcomes. // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 11. – ID 599736. doi: 10.3389/fimmu.2020.599736.

De Meester I., Vanham G., Kestens L., Vanhoof G., Bosmans E., Gigase P., Scharpé S. Binding of adenosine deaminase to the lymphocyte surface via CD26 // *Eur. J. Immunol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 566–70.

Dentener M.A., Bazil V., Von Asmuth E.J., Ceska M., Buurman W.A. Involvement of CD14 in lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha, IL-6 and IL-8 release by human monocytes and alveolar macrophages // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 150. – P. 2885–2891. doi: 10.1164/ajrccm.155.3.9117029.

De Nooijer A.H., Grondman I., Lambden S., Kooistra E.J., Janssen N.A.F., Kox M., Pickkers P., Joosten L.A.B., van de Veerdonk F.L., Derive M., Gibot S., Nestea M.G., RCI-COVID-19 study group. Increased sTREM-1 plasma

concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19 // *Biosci. Rep.* – 2021. – Vol. 41, Suppl. (7). ID BSR20210940. doi: 10.1042/BSR20210940.

De Pablo R., Monserrat J., Reyes E., Díaz D., Rodríguez-Zapata M., de la Hera A., Prieto A., Álvarez-Mon M. Circulating sICAM-1 and sE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 24. – P. 132–138.

Díaz-López A., Chacón M.R., Bulló M., Maymó-Masip E., Martínez-González M.A., Estruch R., Vendrell J., Basora J., Díez-Espino J., Covas M.I., Salas-Salvadó J. Serum sTWEAK concentrations and risk of developing type 2 diabetes in a high cardiovascular risk population: A nested case-control study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 3482–3490. doi: 10.1210/jc.2013-2472.

Djurisic S., Hviid T.V.F. HLA class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – Article 652. doi: 10.3389/fimmu.2014.00652.

Dolmatova E.V., Wang K., Mandavilli R., Griendling K.K. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 117. – P. 60–73.

Dornieden T., Wilde B., Korth J., Werner K., Horn P. A., Witzke O., Lindemann M. Enhancement of cytomegalovirus-specific cytokine production after modulation of the costimulation in kidney transplant patients // *J. Immunol. Res.* – 2019. – ID 3926175. doi: 10.1155/2019/3926175. eCollection 2019.

Doughty C., O'Driscoll D. N., Smith S., O'Curraín E., Grant T., O'Hare F. M. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in neonatal sepsis // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – P.1–8.

Dubin W., Martin T.R., Swoveland P., Leturcq D.J., Moriarty A.M., Tobias P. S. Asthma and endotoxin: lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in bronchoalveolar compartment // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270. – P. L736–744. doi: 10.1152/ajplung.1996.270.5.L736.

Dummer W., Bröcker E.-B., Bastian B.C. Elevated serum levels of soluble CD30 are associated with atopic dermatitis, but not with respiratory atopic disorders and allergic contact dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 1997 – Vol. 137. – P. 185–187.

Dymicka-Piekarska V., Kemono H. Does colorectal cancer clinical advancement affect adhesion molecules (sP-selectin, sE-selectin and ICAM-1) concentration? // *Thromb. Res.* – 2009. – Vol. 124, Suppl. (1). – P. 80-83. doi: 10.1016/j.thromres.2008.11.021.

Echigo T., Hasegawa M., Shimada Y., Takehara K., Sato S. Expression of fractalkine and its receptor, CX 3 CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113. – P. 940–948.

Egerer K., Hertzner J., Foist E., Albrecht A., Rudolph P.E., Darner T., Burmese G.-R. sE-selectin for stratifying outcome in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49, Suppl. (4). – P. 546-548. doi: 10.1002/art.11190.

Ekong, U., Zeng S., Dun H., Feirt N., Guo J., Ippagunta N., Guarrera V., Lu Y., Weinberg A., Qu W., Ramasamy R., Schmidt A. M., Emond J. C. Blockade of the receptor for advanced glycation end products attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice // *Journal of gastroenterology and hepatology.* – 2006. – Vol. 21, Suppl. (4). – P. 682–688.

Evans B.J., McDowall A., Taylor P. Hogg N., Haskard D.O., Landis R.C. Shedding of lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) in a human inflammatory response // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 3593-3599.

Fadok V.A., Bratton D.L., Konowal A., Freed P.W., Westcott J.Y., Henson P.M. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 890–898.

Fakhroo A.D., Al Thani A.A., Yassine H.M. Markers associated with COVID-19. Susceptibility, resistance, and severity // *Viruses*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1–18. doi: 10.3390/v13010045.

Falcone C., Emanuele E., D'Angelo A., Buzzi M.P., Belvito C., Cuccia M., Geroldi D. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2005. – Vol. 25, Suppl. (5). – P. 1032–1037.

Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1172–1179.

Feng Q.Z., Zhao Y.S., Abdelwahid E. The role of Fas in the progression of ischemic heart failure: prohypertrophy or proapoptosis // *Coron. Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19, Suppl. (7). – P. 527-534.

Fernandez-Boyanapalli R., Goleva E., Kolakowski C., Min E., Day B., Leung D.Y., Riches D.W., Bratton D.L., Sutherland E.R. Obesity impairs apoptotic cell clearance in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 1041–1047 e1-e3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.028.

Flo J., Tisminetzky S., Baralle F. Codelivery of DNA coding for the soluble form of CD86 results in the down-regulation of the immune response to DNA vaccines // *Cell Immunol.* – 2001. – Vol. 209. – P. 120–131.

Frick C., Odermatt A., Zen K., Mandell K. J., Edens H., Portmann R., Mazzucchelli L., Jaye D.L., Parkos C.A. Interaction of ICAM-1 with beta 2-integrin CD11c/CD18: characterization of a peptide ligand that mimics a putative binding site on domain D4 of ICAM-1 // *Eur. J. Immunol.* – 2005. – Vol. 35. – P. 3610–3621.

Frings W, Dreier J, Sorg C. Only soluble form of the scavenger receptor CD163 acts inhibitory on phorbol ester-activated T-lymphocytes, whereas membrane-bound protein has no effect // *FEBS Letters*. – 2002. – Vol. 15. – P. 93–96. doi: 10.1016/S0014-5793(02)03142-3.

Fukada A., Kitagawa Y., Matsuoka M., Sakai J., Imai K., Tarumoto N. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: A case series // *J. Med. Virol.* – 2020. – doi: 10.1002/jmv.26164.

Gächter T., Werenskiold A.K., Klemenz R. Transcription of the interleukin-1 receptor-related T1 gene is initiated at different promoters in mast cells and fibroblasts // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 124–129.

García-Gasalla M., Ferrer J.M., Fraile-Ribot P.A., Ferre-Beltrán A., RodríguezA., Martínez-Pomar N., Ramon-ClarL., IglesiasA., Losada-López I., Fanjul F., Poi J.A., J.A. Llompарт-Alabern J.A., Toledo N., Pons J., Oliver A., Riera M., Murillas J. Predictive immunological, virological, and routine laboratory markers for critical COVID-19 on admission // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2021. – ID 9965850. doi: 10.1155/2021/9965850.

Geng Y., Yeh K., Takatani T., King M.R. Three to Tango: MUC1 as a Ligand for Both E-selectin and ICAM-1 in the breast cancer metastatic cascade // *Front. Oncol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 76.

Gearing A.J., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease // *Immunol. Today.* – 1993. – Vol. 14, Suppl. (10). – P. 506–512. doi: 10.1016/0167-5699(93)90267-O.

Koch A.E., Turkiewicz W., Harlow L.A., Pope R.M. Soluble E-selectin in arthritis // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1993. – Vol. 69, Suppl. (1). – P. 29–35. doi: 10.1006/clin.1993.1146.

Geroldi D., Falcone C., Emanuele E., D'Angelo A., Calcagnino M., Buzzi M. P., Scioli G.A., Fogari R. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with essential hypertension // *Journal of hypertension.* – 2005. – Vol. 23, Suppl. (9). – P. 1725–1729.

Ghozali M., Anggia M.F., Tjahjadi A.I., Reniarti L., Syamsunarno M., Setiabudiawan B. Positive correlation between ferritin and activated monocyte in iron overloaded major β -thalassemia patients // *Hiroshima J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 67. – P. 78–82.

Gho Y.S., Kleinman H.K., Sosne G. Angiogenic activity of human soluble intercellular adhesion molecule-1 // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 5128–5132.

Giannoulis K., Angouridaki C., Fountzilas G., Papapolychroniadis C., Giannoulis E., Gamvros O. Serum concentrations of soluble ICAM-1 and VCAM-1 in patients with colorectal cancer // *Clinical implications. Tech. Coloproctol.* – 2004. – Vol. 8, Suppl. (1). – P. 65–67.

Glenn J.V., Stitt A.W. The role of advanced glycation end products in retinal ageing and disease // *Biochimica et Biophysica Acta.* — 2009. – Vol. 1790, Suppl. (10). – P. 1109-1116. doi:10.1016/j.bbagen.2009.04.016.

Glowinska B., Urban M., Peczynska J., Flores B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes // *Metabolism.* – 2005. – Vol. 54, Suppl. (8). – P. 1020-1026. doi: 10.1016/j.metabol.2005.03.004.

Gómez-Rial J., Currás-Tuala M. J., Rivero-Calle I., Gómez-Carballa A., Cebej-López M., Rodríguez-Tenreiro C., Dacosta-Urbieta A., Rivero-Velasco C., Rodríguez-Núñez N., Trastoy-Pena R., Rodríguez-García J., Salas A., Martínón-Torres F. Increased serum levels of sCD14 and sCD163 indicate a preponderant role for monocytes in COVID-19 immunopathology // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – ID 560381. doi: 10.3389/fimmu.2020.560381. eCollection 2020.

Grazioli S., Tavaglione F., Torriani G., Perreau M., Eberhardt C., Didierlaurent A., Kaiser L., Eckerle I., Roux-Lombard P., Blanchard-Rohner G. Immunological assessment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to coronavirus disease 2019 // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* – 2021. – Vol. 10, Suppl. (6). – P. 706-713. doi: 10.1093/jpids/piaa142.

Gross M.D., Bielinski S.J., Suarez-Lopez J.R., Reiner A.P., Bailey K., Thyagarajan B., Carr J.J., Duprez D.A., Jacobs D.R. Jr. Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the coronary artery risk development in young adults study // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 411–420.

Guimarães M.C., Soares C.P., Donadi E.A., Derchain S.F.M., Andrade L.A., Silva T.G.A., Hassumi M.K., Simoes R.T., Miranda F.A., Lira R.C.P., Crispim J., Soares E.G. Low expression of human histocompatibility soluble leukocyte antigen-G (HLA-G5) in invasive cervical cancer with and without metastasis, associated with papilloma virus (HPV) // *J. Histochem. Cytochem.* – 2010. – Vol. 58, Suppl. (5). – P. 405–411. doi: 10.1369/jhc.2009.954131.

Gu D., Ao X., Yang Y., Chen Z., Xu X. Soluble immune checkpoints in cancer: production, function and biological significance // *J. Immunother. Cancer.* – 2018. – Vol. 6. – P. 132. doi: 10.1186/s40425-018-0449-0.

Gu X., Ma C., Yuan D., Song Y. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer: a systematic review // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2012. – Vol. 1. – P. 36–44.

Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science.* – 2020. – Vol. 369. – P. 718–724.

Hai-Xiao C., Bao-Guo C., Wei-Wu S., Rui Z., Dan-Ping X., Aifen L., Wei-Hua Y. Induction of cell surface human leukocyte antigen-G expression in pandemic H1N1 2009 and seasonal H1N1 influenza virus-infected patients // *Hum. Immunol.* – 2011. – Vol. 72, Suppl. (2). – P. 159–165. doi: 10.1016/j.humimm.2010.11.009.

Hallam K.M., Li Q., Ananthakrishnan R., Kalea A., Zou Y.S., Vedantham S., Schmidt A.M., Yan S.F., Ramasamy R. Aldose Reductase and AGE-RAGE pathways: central roles in the pathogenesis of vascular dysfunction in aging rats // *Aging cell.* – 2010. – Vol. 9, Suppl. (5). – P. 776–784.

Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A., Singh D., Anzueto A., Martinez F.J., Agusti A.A., Vogelmeier C.F. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 203, Suppl. (1). – P. 24-36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.

Hashimoto S., Imai K., Kobayashi T., Takahashi Y., Tomita Y., Iwata T., Suguro H., Yamaguchi M., Yachi A. Elevated levels of soluble ICAM-1 in sera from patients with bronchial asthma // *Allergy*. – 1993. – Vol. 48. – P. 370–372.

Heaney M.L., Golde D.W. Soluble cytokine receptors // *Blood*. – 1996. – Vol. 87, Suppl. (3). – P. 847-857.

Hebert M.J., Masse M., Vigneault N., Sirois I., Troyanov S., Madore F. Soluble Fas is a marker of coronary artery disease in patients with end stage renal disease // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1271-1276.

Hock B.D., Patton W.N., Budhia S., Mannari D., Roberts P., McKenzie J.L. Human plasma contains a soluble form of CD86 which is present at elevated levels in some leukaemia patients // *Leukemia*. – 2002. – Vol. 16. – P. 865–873.

Hodge S.J., Hodge G.L., Reynolds P.N., Scicchitano R., Holmes M. Increased production of TGF- β and apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. L492-L499.

Hoel H., Ueland T., Hove-Skovsgaard M., Hartling H. J., Gelpi M., Benfield T. Soluble T-cell immunoglobulin mucin domain-3 is associated with hepatitis C virus coinfection and low-grade inflammation during chronic human immunodeficiency virus infection // *Open Forum Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 7(2):ofaa033. doi: 10.1093/ofid/ofaa033. eCollection 2020 Feb.

Hogger P., Sorg C. Soluble CD163 inhibits phorbol ester-induced lymphocyte proliferation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 15. – P. 841–843. doi: 10.1006/bbrc.2001.5845.

Homsak E., Gruson D. Soluble ST2: a complex and diverse role in several diseases // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. 507. – P. 75–87.

Hou H., Zhang B., Huang H., Luo Y., Wu S., Tang G., Liu W., Mao L., Mao L., Wang F., Sun Z. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19 // *Clin. Exp. Immunol.* – 2020. – Vol. 201, Suppl. (1). – P. 76–84. doi: 10.1111/cei.13450.

Huttunen H.J., Fages C., Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappa B require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways // *Cancer research and treatment*. – 1999. – Vol. 62, Suppl. (28). – P. 4805–4811.

Ishida A., Ohta N., Suzuki Y., Kakehata S., Okubo K., Ikeda H., Shiraishi H., Izuhara K. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis // *Allergol. Int.* – 2012. – Vol. 61. – P. 589–595.

Iwata S., Yamaguchi N., Munakata Y., Ikushima H., Lee J. F., Hosono O. CD26/dipeptidyl peptidase IV differentially regulates the chemotaxis of T cells and monocytes toward RANTES: possible mechanism for the switch from innate to acquired immune response // *Inter. Immunol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 417–426. doi: 10.1093/intimm/11.3.417.

Janeway C. A., Medzhitov R. Innate immune recognition // *Annual review of immunology*. – 2002. – Vol. 20, Suppl. (17). – P. 197–216.

Kakkar R., Hei H., Dobner S., Lee R. T. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 6941–6948.

Kambayashi T., Michaelsson J., Fahlen L., Chambers B. J., Sentman C.L., Karre K., Ljunggren H. G. Purified MHC class I molecules inhibit activated NK cells in a cell-free system in vitro // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – Vol. 31, Suppl. (3). – P. 869-875.

Kameoka J., Tanaka T., Nojima Y., Schlossman S. F., Morimoto C. Direct association of adenosine deaminase with a T cell activation antigen, CD26 // *Science*. – 1993. – Vol. 261. – P. 466–469.

Kang S.-A., Blanced C. A., Bajana S. , Hasan N., Kamal M., Morita Y., Gupta V., Tsolmon B., Shu K.S., Tanaka T. The effect of soluble E-selectin on tumor progression and metastasis // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – Article 331. doi: 10.1186/s12885-016-2366-2.

Kasahara Y., Tudor R.M., Cool C.D., Lynch D.A., Flores S.C., Voelkel N.F. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 737–744.

Kato M., Hattori T., Kitamura M., Beppu R., Yanagita N., Nakashima I. Soluble ICAM-1 as a regulator of nasal allergic reaction under natural allergen provocation // *Clin. Exp. Allergy.* – 1995. – Vol. 25. – P. 744–748.

Kato M., Hattori T., Ikeda R., Yamamoto J., Yamashita T., Yanagita N., Nakashima I. Amount of pollen has an effect on the systemic and local levels of soluble ICAM-1 in patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 1996a. – Vol. 51. – P. 128–132.

Kato M., Hattori T., Matsumoto Y., Nakashima I. Dynamics of soluble adhesion molecule levels in patients with pollinosis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1996b. – Vol. 122. – P. 1398–1400.

Kaur S., Hussain S., Kolhe K., Kumar G., Tripathi D. M., Tomar A., Kale P., Narayanan A., Bihari C., Bajpai M., Maiwall R., Gupta E., Sarin S. K. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis // *JHEP Rep.* – 2021. – Vol. 3, Suppl. (4). ID 100303. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100303.

Kaur S., Tripathi D. M., Yadav A. The enigma of endothelium in COVID-19. // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 989.

Kaya H., Kaji M., Usuda D. Soluble interleukin-2 receptor levels on admission associated with mortality in coronavirus disease 2019. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 105. – P. 522-524. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.011.

Kayal S., Jais J. P., Aguni N., Chaudiere J., Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 776–784. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.9705034.

Kazankov K., Barrera F., Møller H. J., Bibby B. M., Vilstrup H., George J., Grønbaek H. Soluble CD163, a macrophage activation marker, is independently

associated with fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B and C // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – P. 521–530. doi: 10.1002/hep.27129.

Kehribar D.Y., Cihangiroglu M., Sehmen E., Avci B., Capraz A., Bilgin A.Y., Gunaydin C., Ozgen M. The receptor for advanced glycation end product (RAGE) pathway in COVID-19 // *Biomarkers*. – 2021. – Vol. 26, Suppl. (2). – P. 114-118. doi: 10.1080/1354750X.2020.1861099.

Kevil C. G., Orr A. W., Langston W., Mickett K., Murphy-Ullrich J., Patel R.P., Kucik D. F., Bullard D.C. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) regulates endothelial cell motility through a nitric oxide-dependent pathway // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 19230–19238.

Khan M., Arooj S., Wang H. Soluble B7-CD28 family inhibitory immune checkpoint proteins and anti-cancer immunotherapy // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – ID 651634. doi: 10.3389/fimmu.2021.651634.

Khan A.H., Nasir N., Nasir N., Maha Q., Rehman R. Vitamin D and COVID-19: is there a role? // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2021. – Vol. 20, Suppl. (1). – P. 1–8. doi: 10.1007/s40200-021-00775-6.

Kitchens R.L., Thompson P.A. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions // *J. Endotoxin Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 225–229. doi: 10.1179/096805105X46565.

Kjaergaard A.G., Dige A., Nielsen J.S., Tønnesen E., Krog J. The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients // *APMIS*. – 2016. – Vol. 124, Suppl. (10). – P. 846-855. doi: 10.1111/apm.12585.

Kjaergaard A.G., Rodgaard-Hansen S., Dige A., Krog J., Møller H.J., Tønnesen E. Monocyte expression and soluble levels of the haemoglobin receptor (CD163/sCD163) and the mannose receptor (MR/sMR) in septic and critically ill non-septic ICU patients // *PLoS One*. – 2014. – vol. 9. – e92331. doi: 10.1371/journal.pone.0092331.

Klaassen E.M.M, Thönissen B.E.J. T, van Eys G., Dompeling E., Jöbsis Q.A systematic review of CD14 and toll-like receptors in relation to asthma in Caucasian children // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 9. doi: 10.1186/1710-1492-9-10.

Kleinman P., Harriet D. Association between of necrosis markers and apoptosis // *Legal medicine.* – 2009. – Suppl 1. – P. 311–312.

Klenerman P., Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus // *Nature Reviews Immunology.* – 2016. – Vol. 16. – P. 367–377. doi: 10.1038/nri.2016.38.

Kneidl J., Mysore V., Geraci J., Tuchscher L., Löffler B., Holzinger D., Roth J., Barczyk-Kahlert K. Soluble CD163 masks fibronectin-binding protein A-mediated inflammatory activation of Staphylococcus aureus infected monocytes // *Cell Microbiol.* – 2014. – Vol. 16. – P. 364–377. doi: 10.1111/cmi.12225.

Knudsen T.B., Larsen K., Kristiansen T.B., Møller H.J., Tvede M., Eugen-Olsen J., Kronborg G. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: Comparison with CRP and procalcitonin // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 39. – P. 542–553. doi: 10.1080/00365540601113685.

Kobayashi T., Hashimoto S., Imai K. et al. Elevation of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and sE-selectin levels in bronchial asthma // *Clin. Exp. Immunol.* – 1994. – Vol. 96. – P. 110–5.

Komura T., Kagaya T., Takayama H., Yanagi M., Yoshio T., Sugimoto S., Nishino M., Orita N., Asahina Y., Nishikawa M., Kaneko S., Unoura M. Clinical features and dynamics of T cells-related markers in immunocompetent patients with cytomegalovirus hepatitis // *Can. J. Gastroenterol, Hepatol.* – 2020. – ID 8874620. doi: 10.1155/2020/8874620. eCollection 2020.

Kong Y., Wang Y., Wu X., Han J., Li G., Hua M., Han K., Zhang H., Li A., Zeng H. Storm of soluble immune checkpoints associated with disease severity of COVID-19 // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2020. – Vol. 5. – Article 192. doi: 10.1038/s41392-020-00308-2.

Kotsiou O.S., Gourgoulianis K.I., Zarogiannis S. G. IL-33/ST2 axis in organ fibrosis // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – ID 2432. doi: 10.3389/fimmu.2018.02432.

Kostler W.J., Tomek S., Brodowicz T., Budinsky A.C., Flamm M., Hejna M., Krainer M., Wiltschke C., Zielinski C. C. Soluble ICAM-1 in breast cancer: clinical significance and biological implications // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2001. – Vol. 50. – P. 483–490.

Krijken P.A., Nijmijer R., Meijer C., Visser C.A., Hack C.E., Niessen H.W. Apoptosis in myocardial ischemia and infarction // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 801-811. doi: 10.1136/jcp.55.11.801.

Kroczyńska-Bednarek J, Pietrzakowicz M, Górski P, Grzelewska-Rzymowska I: Effect of natural allergens exposure on serum concentration of soluble form of intercellular adhesion molecule 1 in patients with seasonal airway allergy // *Pol Merkur. Lek.* – 2007. – Vol. 22. – P. 140–145.

Krueger A., Fas S. C., Baumann S., Krammer P.H. The role of CD95 in the regulation of peripheral T-cell apoptosis // *Immunological Reviews.* – 2003. – Vol. 193. – P. 58-69.

Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L., Novikov V., Maksimova A., Chuchalin A. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD // *COPD.* – 2014. – Vol. 11, Suppl. (6), P. 639-644.

Kubysheva N., Postnikova L., Soodaeva S., Novikov V., Eliseeva T., Batyrshin I., Li T., Klimanov I., Chuchalin A. Relationship of the content of systemic and endobronchial soluble molecules of CD25, CD38, CD8, and HLA-I-CD8 and lung function parameters in COPD Patients // *Disease Markers.* – 2017. – Vol. 2017. doi:10.1155/2017/8216723.

Kubysheva N., Soodaeva S., Novikov V., Eliseeva T., Li T., Klimanov I., Kuzmina E. Baez-Medina H. Solovyev V., Ovsyannikov D. Yu., Batyrshin I. Soluble HLA-I and HLA-II Molecules Are Potential Prognostic Markers of Progression of Systemic and Local Inflammation in Patients with COPD Disease

Markers // 2018. –Vol. 2018, Article ID 3614341, 7 pages.
<https://doi.org/10.1155/2018/3614341>.

Kuenz B., Lutterotti A., Khalil M., Helping R., Gneiss C., Deisenhammer F., Reindl M., Berger T. Plasma levels of soluble adhesion molecules sPECAM-1, sP-selectin and sE-selectin are associated with relapsing-remitting disease course of multiple sclerosis // *J Neuroimmunol.* – 2005. – Vol. 167, Suppl. (1-2). – P. 143-149. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.06.019.

Kumar P., Amin M.A., Harlow L. A., Polverini P. J., Koch A. E. Src and phosphatidylinositol 3-kinase mediate soluble E-selectin-induced angiogenesis // *Blood.* – 2003 May. – Vol. 101, Suppl. (10). – P. 3960-3968. doi: 10.1182/blood-2002-04-1237.

Kumar P., Osaka S., Koch A. E. Soluble E-selectin induces monocyte chemotaxis through Src family tyrosine kinases // *J. Biol. Chem.* – 2001 Jun. – Vol. 276, Suppl. (24). – P. 21039-21045. doi: 10.1074/jbc.M009099200.

Kusi K. A., Gyan B. A., Goka B. Q., Dodoo D., Obeng-Adjei G., Troye-Blomberg M., Akanmori B. D., Adjimani J. P. Levels of soluble CD163 and severity of malaria in children in Ghana // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1456–1460. doi: 10.1128/CVI.00506-07.

Ky B., French B., McCloskey K. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 2. – P. 180-187.

Laaribi A.B., Bortolotti D., Hannachi N., Mehri A., Hazgui O., Ben Yahia H., Babay W., Belhadj M., Chaouech H., Yacoub S., Letaief A., Ouzari H.I., Boudabous A., Di Luca D., Boukadida J., Rizzo R., Zidi I. Increased levels of soluble HLA-G molecules in Tunisian patients with chronic hepatitis B infection // *J. Viral Hepat.* – 2017. – Vol. 24, Suppl. (11). – P. 1016–1022. doi: 10.1111/jvh.2017.24.issue-1110.1111/jvh.12718.

Laan M.P., Koning H., Baert M. R. M., Oranje A.P., Buurman W.A., Savelkoul H. F. J., Neijens H. J. Levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble E-selectin, tumor necrosis factor- α , and soluble tumor necrosis factor

receptor p55 and p75 in atopic children // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – Vol. 53. – P.51–58.

Laudes I.J., Guo R.F., Riedemann N.C., Speyer C., Craig R., Sarma J.V., Ward P.A. Disturbed homeostasis of lung intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 during sepsis // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164. – P.1435–1445.

Lebedev M.Yu., Egorova N.I., Sholkina M.N., Vilkov S.A., Baryshnikov A. J., Novikov V.V. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients // *Burns.* – 2004. – Vol. 30. – P. 552-556.

Lemarie J., Barraud D., Gibot S. Host response biomarkers in sepsis: overview on sTREM-1 detection // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1237. – P. 225–239.

Lebedev M. Ju., Sholkina M.N., Vilkov S.A., Egorova N. I., Novikov V.V., Baryshnikov A. Ju. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients // *Burns.* – 2004. – Vol. 30, Suppl. (6). – P. 552-556. doi: 10.1016/j.burns.2004.01.029.

Leeuwenberg J. F., Smeets E. F., Neefjes J. J., Shaffer M.A., Cinek T., Jeunhomme T.M., Ahern T.J., Buurman W.A. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro // *Immunology.* – 1992. – Vol. 77, Suppl. (4). P. 543-549.

Letterio J.J., Roberts A. B. Regulation of immune responses by TGF-beta // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P.137–161.

Levy A., Purushothaman K.R., Levy N. S., Purushothaman M., Strauss M., Asleh R., Marsh S., Cohen O., Moestrup S.K., Moller H.J. Downregulation of the hemoglobin scavenger receptor in individuals with diabetes and the Hp 2–2 genotype: Implications for the response to intraplaque hemorrhage and plaque vulnerability // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101. – P. 106–110. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.149435.

Lévy Y., Wiedemann A., Hejblum B.P., Durand M., Lefebvre C., Laouénan C., Bouadma L., Timsit J.-F., Yazdanpanah Y., Pantaleo G., Hocini H., Thiébaud R.,

the French COVID cohort study group. CD177, a specific marker of neutrophil activation, is associated with coronavirus disease 2019 severity and death // *iScience*. – 2021. – Vol. 24, Suppl. (7). – ID 102711. doi: 10.1016/j.isci.2021.102711.

Llauradó G., González-Clemente J. M., Maymó-Masip E., Subías D., Vendrell J., Chacón M. R. Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: Relationship with cardiovascular risk factors. A case-control study // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – e43919. doi: 10.1371/journal.pone.0043919.

Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 // *J. Pharm. Anal.* – 2020. – Vol. 10. – P. 102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.

Liao M., Liu Y., Yuan J. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID 19 // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P 842–844.

Lim R., Lappas M., Riley C., Borregaard N., Moller H.J., Ahmed N., Rice G. E. Investigation of human cationic antimicrobial protein-18 (hCAP-18), lactoferrin and CD163 as potential biomarkers for ovarian cancer // *J. Ovarian. Res.* – 2013. – Vol.6, article 5. doi: 10.1186/1757-2215-6-5.

Li D., Guabiraba R., Besnard A. G. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014 – Vol. 134 – P. 1422–1432.

Lindemann M., Korth J., Sun M., Xu S., Struve C., Werner K., Dornieden T., Horn P.A., Witzke O., Wilde B. The cytomegalovirus-specific IL-21 ELISpot correlates with allograft function of kidney transplant recipients – *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, suppl. (12). ID 3945. doi: [https://doi: 10.3390/ijms19123945](https://doi.org/10.3390/ijms19123945).

Lindqvist C.A, Christiansson L. H., Simonsson B., Enblad G., Olsson-Strömberg U., Loskog A. S. I. T regulatory cells control T-cell proliferation partly by the release of soluble CD25 in patients with B-cell malignancies //

Immunology. – 2010. – Vol. 131, suppl. (3). – P. 371–376. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03308.x.

Lødrup Carlsen K. C, Løvik M., Granum B., Mowinckel P., Carlsen K. H. Soluble CD14 at 2 yr of age: Gender-related effects of tobacco smoke exposure, recurrent infections and atopic diseases // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2006. – vol. 17. – P. 304–312.

Long J. W., Tao J., Pi X. M., Wang Y. Y., Tu Y. T. Effect of narrow-band UVB phototherapy on soluble cell adhesion molecules in patients with psoriasis vulgaris // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38, Suppl. (4). – P. 1507-12.

Longenecker C.T., Jiang Y., Yun C.H., Debanne S., Funderburg N.T., Lederman M.M., Storer N., Labbato D.E., Bezerra H.G., McComsey G.A. Perivascular fat, inflammation, and cardiovascular risk in HIV-infected patients on antiretroviral therapy // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 4039–4045. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.059.

Lopez-Campos J.L., Calero C., Arellano-Orden E., Marquez-Martín E., Cejudo-Ramos P., Ortega Ruiz F., Montes-Worboys A. Increased levels of soluble ICAM-1 in chronic obstructive pulmonary disease and resistant smokers are related to active smoking // *Biomark Med.* – 2012. – Vol. 6. – P.805–811.

Lorkiewicz P., Waszkiewicz N. Biomarkers of post-COVID depression // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, Suppl. (18). ID 4142. doi: 10.3390/jcm10184142.

Lowes M.A., Russell C. B., Martin D.A., Towne J.E., Krueger J.G. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses // *Trends Immunol.* – 2013. – Vol. 34, Suppl. (4). – P. 174-181. doi: 10.1016/j.it.2012.11.005.

Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J. G. Immunology of Psoriasis – *Annu. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 227–55.

Lu G., Hu Y., Wang Q., Qi J., Gao F., Li Y., Zhang Y., Zhang W., Yan J., Gao G. F. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26 // *Nature.* – 2013. – Vol. 500, Suppl. (7461). – P. 227–231.

Luc G., Arveiler D., Evans A., Amouyel P., Ferrieres J., Bard J.M., Elkhilil L., Fruchart J.C., Ducimetiere P.; PRIME Study Group. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 170. – P. 169–176.

MacNee W., Tuder R. M. New Paradigms in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease I // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol. 6. – P. 527-531.

Majo J., Ghezzi H., Cosio M. G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17, Suppl. (5). – P. 946-953. doi: 10.1183/09031936.01.17509460.

Magro F., Araujo F., Pereira P., Meireles E., Diniz-Ribeiro M., Velosom F.T. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49. – P. 1265–1274.

Martin A.C., Laing I.A., Khoo S-K., Zhang G., Rueter K., Teoh L., Taheri S., Hayden C.M., Geelhoed G. C., Goldblatt J., LeSouëf P.N. Acute asthma in children: Relationships among CD14 and CC16 genotypes, plasma levels, and severity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – vol. 173. – P. 617–622.

Martin T.R., Rubenfeld G. D., Ruzinski J. T., Goodman R. B., Steinberg K. P., Leturcq D. J. Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 937–944. doi: 10.1164/ajrccm.155.3.9117029.

McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol.19. – ID 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.

Mégret F., Prehaud C., Lafage M., Moreau P., Rouas-Freiss N., Carosella E.D., Lafon M.. Modulation of HLA-G and HLA-E expression in human neuronal cells after rabies virus or herpes virus simplex type 1 infections // *Hum.*

Immunol. – 2007. – Vol. 68, Suppl. (4). – P. 294–302. doi: 10.1016/j.humimm.2006.12.003.

Mentlein R. Dipeptidylpeptidase IV (CD26) – role in the inactivation of regulatory peptides // Regul. Pept. – 1999. – Vol. 85. P. 9–24.

Merad M., Martin J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20. – P. 355-362.

Mochizuki K., Inoue S., Miyauchi R., Misaki Y., Shimada M., Kasezawa N., Tohyama K., Goda T. Plasma sE-selectin level is positively correlated with neutrophil count and diastolic blood pressure in Japanese men // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). – 2013. – Vol. 59, Suppl. (5). – P. 447–53. doi: 10.3177/jnsv.59.447.

Moreno J.A., Dejouvencel T., Labreuche J., Smadja D.M., Dussiot M., Martin-Ventura J.L., Egido J., Gaussem P., Emmerich J., Michel J. B. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010. – Vol. 30. – P. 1253–1262. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.203364.

Moreno J.A., Ortega-Gómez A., Delbosc S., Beaufort N., Sorbets E., Louedec L., Esposito-Farèse M., Tubach F., Nicoletti A., Steg P. G. In vitro and in vivo evidence for the role of elastase shedding of CD163 in human atherothrombosis // Eur. Heart. J. – 2012. – Vol. 33. – P. 252–263. doi: 10.1093/eurheartj/ehr123.

Murdaca G., Contini P., Setti M., Cagnati P., Lantieri F., Indiveri F., Puppo F. Behavior of non-classical soluble HLA class G antigens in human immunodeficiency virus 1-infected patients before and after HAART: Comparison with classical soluble HLA-A, -B, -C antigens and potential role in immune-reconstitution. // Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 133. – P. 238–244. doi: 10.1016/j.clim.2009.08.002.

Mohammadizad H., Shahbazi M., Hasanjani Roushan M. R., Soltanzadeh-Yamchi M., Mohammadnia-Afrouzi M. TIM-3 as a marker of exhaustion in

CD8(+) T cells of active chronic hepatitis B patients // *Microb. Pathog.* – 2019. – Vol. 128. – P. 323–328.

Moore C., Ehlayel M., Inostroza J., Leiva L. E., Sorensen R. U. Elevated levels of soluble HLA class I (sHLA-I) in children with severe atopic dermatitis // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 113–118.

Montilla D., Pérez M., Borges L., Bianchi G., Cova J.A. Soluble Human Leukocyte Antigen-G in the Bronchoalveolar Lavage of Lung Cancer Patients // *Arch. Bronconeumol.* – 2016. – Vol. 52. – P. 420–424. doi: 10.1016/j.arbr.2016.06.018.

Montefort S., Lai C.K. W., Kapahi P., Leung J., Lai K.N., Chan H.S., Haskard D.O., Howarth P.H., Holgate S.T. Circulating adhesion molecules in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 1149–1152.

Morandi F., Rizzo R., Fainardi E., Rouas-Freiss N., Pistoia V. Recent advances in our understanding of HLA-G biology: Lessons from a wide spectrum of human diseases // *J. Immunol. Res.* – 2016. – ID 4326495. doi: 10.1155/2016/4326495.

Moreno J.A., Dejouvencel T., Labreuche J., Smadja D.M., Dussiot M., Martin-Ventura J.L., Egido J., Gaussem P., Emmerich J., Michel J.B. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1253–1262. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.203364.

Moreno J.A., Ortega-Gómez A., Delbosc S., Beaufort N., Sorbets E., Louedec L., Esposito-Farèse M., Tubach F., Nicoletti A., Steg P. G. In vitro and in vivo evidence for the role of elastase shedding of CD163 in human atherothrombosis // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 252–263. doi: 10.1093/eurheartj/ehr123.

Mulvihill E.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // *Endocr. Rev.* – 2014. – Vol. 35. – P. 992–1019.

Muniyappa R., Iantorno M., Quon M. J. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 37, Suppl. (3). – P. 685–711. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.001.

Murdaca G., Contini P., Negrini S., Ciprandi G., Puppo F. Immunoregulatory role of HLA-G in allergic diseases // *J. Immunol. Res.* – 2016. ID 6865758. doi: 10.1155/2016/6865758.

Mutomba M.C., Yuan H., Konyavko M.S. Adachi, C. B. Yokoyama, V. Esser, J. D. McGarry, B. M. Babior, R. A. Gottlieb. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 478, Suppl.(1-2). – P. 19-25. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01817-2.

Muz B., Abdelghafer A., Markovic M., Yavner J., Melam A., Salaam N. N., Azab A. K. Targeting E-selectin to tackle cancer using uproleselan // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol.13, Suppl. (2). – Article 335. doi: 10.3390/cancers13020335.

Nagata S., Golstein P. The Fas death factor // *Science.* – 1995. – Vol. 267. P. 1449-1456.

Nakamura T., Sato E., Fujiwara N., Kawagoe Y., Maeda S., Yamagishi S. Increased levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and high mobility group box 1 (HMGB1) are associated with death in patients with acute respiratory distress syndrome // *Clinical biochemistry.* – 2011. – Vol. 44, Suppl. (8-9). – P. 601–604.

Nakayama W., Jinnin M., Makino K., Kajihara I., Makino T., Fukushima S., Inoue Y., Ihn H. Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 403–407. doi: 10.1007/s00296-010-1691-z.

Nakayama W., Jinnin M., Makino K., Kajihara I., Makino T., Fukushima S., Inoue Y., Ihn H. Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 403–407. doi: 10.1007/s00296-010-1691-z.

Nakayama W., Jinnin M., Makino K., Kajihara I., Makino T., Fukushima S., Sakai K., Inoue Y., Ihn H. CD163 expression is increased in the involved skin and

sera of patients with systemic lupus erythematosus // *Eur. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 512–517.

Neeper M., Schmidt A.M., Brett J., Yan S.D., Wang F., Pan Y.C., Elliston K., Stern D., Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins // *Journal of biological chemistry.* – 1992. Vol. 267, Suppl. (21). – P. 14998–15004.

Newell M. K., Desbarats J. Fas ligand: receptor or ligand? // *Apoptosis.* – 1999. – Vol. 4. – P. 311-315.

Ni L., Dong C. New checkpoints in cancer immunotherapy // *Immunol. Rev.* – 2017. – Vol. 276. – P. 52–65. doi: 10.1111/imr.12524.

Ninova D.I., Wiesner R. H., Gores G.J., Harrison J. M., Krom R.A., Homburger H.A. Soluble T lymphocyte markers in the diagnosis of cellular rejection and cytomegalovirus hepatitis in liver transplant recipients // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 21, Suppl. (6). – P. 1080-1085. doi: 0.1016/s0168-8278(05)80621-x.

Nikitina E., Larionova I., Choinzonov E., Kzhyshkowska J. Monocytes and macrophages as viral targets and reservoirs // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – ID 2821. doi: 10.3390/ijms19092821.

No J.H., Moon J.M., Kim K., Kim Y.B. Prognostic significance of serum soluble CD163 level in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2013. – Vol. 75. – P. 263–267. doi: 10.1159/000349892.

De Nooijer A.H., Grondman I., Lambden S., Kooistra E.J., Janssen N.A.F., Kox M., Pickkers P., Joosten L. A. B., van de Veerdonk F. L., Derive M., Gibot S., Netea M. G., RCI-COVID-19 study group. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19 // *Biosci. Rep.* – 2021. – Vol. 41, Suppl. (7). – ID BSR20210940. doi: 10.1042/BSR20210940.

Ni L., Dong C. New checkpoints in cancer immunotherapy // *Immunol. Rev.* – 2017. – Vol. 276. – P. 52–65. doi: 10.1111/imr.12524.

Nielsen O. H., Brynskov J., Vainer B. Increased mucosal concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), sE-selectin, and interleukin-8 in active ulcerative colitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. – P. 1780–1785.

Nishirari K., Minatoguchi S., Seishima M., Minatoguchi S., Seishima M., Asano K., Noda T., Yasuda N., Sano H., Kumada H., Takemura M., Noma A., Tanaka T., Watanabe S., Fujiwara H. Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure // *JACC.* – 1997. – Vol. 29, Suppl. 6. – P. 1214-1220.

Oczypok E.A., Perkins T.N., Oury T.D. All the "RAGE" in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses // *Paediatric respiratory reviews,* – 2017. – Vol. 23. – P. 40–49.

Oflazoglu E., Simpson E.L., Takiguchi R., Grewal I. S., Hanifin J.M., Gerber H.-P. CD30 expression on CD1a+ and CD8+ cells in atopic dermatitis and correlation with disease severity // *Eur. J. Dermatology.* – 2008. – Vol. 18. – P. 41–49.

Ohashi Y., Nakai Y., Tanaka A., Kakinoki Y., Ohno Y., Masamoto T., Sakamoto H., Kato A., Washio Y., Yamada K., Hayashi M. Clinical role of soluble adhesion molecules during immunotherapy for perennial allergic rhinitis // *Arch. Otolaryngol. – Head Neck Surg.* – 1998. – Vol. 124. – P. 41–45.

Ohashi Y., Nakai Y., Tanaka A., Kakinoki Y., Washio Y., Kato A., Masamoto T., Sakamoto H., Yamada K. Ten-year follow-up study of allergen-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-4, soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in serum of patients on immunotherapy for perennial allergic rhinitis // *Scand. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 47. – P. 167–178.

Ohtsuka N., Hamada M., Sasaki O., Suzuki M, Hara Y., Shigematsu Y., Ohtani T., Honda T., Hiwada K. Clinical implication of soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* – 1999. – Vol.10, Suppl. (4). – P. 221–225.

Oliva A., Rando E., Ismail D.A., De Angelis M., Cancelli F., Miele M. C., Aronica R., Mauro V., Di Timoteo F., Loffredo L., Mastroianni C. M. Role of serum E-selectin as a biomarker of infection severity in coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, Suppl. (17). – ID 4018. doi: 10.3390/jcm10174018.

Osman M., Faridi R. M., Sligl W., Shabani-Rad M.-T., Dharmani-Khan P., Parker A., Kalra A., Tripathi M. B., Storek J., Willem J., Tervaert C., Khan F. M. Impaired natural killer cell counts and cytolytic activity in patients with severe COVID-19 // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4, Suppl. (20). – P. 5035-5039. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002650.

Ott H., Wilke J., Baron J. M., Höger P. H., Fölster-Holst R. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 395–402.

Oyanagi E., Yano H., Uchida M., Utsumi K., Sasaki J. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 412, Suppl (1). – P. 6167.

Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L., Bretherick A. D., Rawlik K., Pasko D., Walker S., Parkinson N., Wilson J. F., Baillie J. K. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 // *Nature.* – 2021. – Vol. 591, Suppl. (7848). – P. 92–98. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y.

Papanicolaou G.A., Predmore J., Redelman-Sidi G., Schmidt E., Seo S.K., Sepkowitz K., Shah M.K., Wolchok J. D., Hohl T.M., Taur Y., Kamboj M. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1218–1223.

Parkner T., Sorensen L.P., Nielsen A.R., Fischer C.P., Bibby B.M., Nielsen S., Pedersen B.K., Møller H.J. Soluble CD163: A biomarker linking macrophages and insulin resistance // *Diabetologia.* – 2012. – Vol.55. – P. 1856–1862. doi: 10.1007/s00125-012-2533-1.

Patterson B.K., Seethamraju H., Dhody K., Corley M.J., Kazempour K., Lalezari J. et al. (2020). Disruption of the CCL5/RANTES-CCR5 Pathway 1

Restores Immune Homeostasis and Reduces Plasma Viral Load in Critical COVID-19 // Preprint. – 2020.05.02. – ID 20084673. doi: 10.1101/2020.05.02.20084673.

Pedersen A. E., Lauritsen J. P. CD25 shedding by human natural occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells does not inhibit the action of IL-2 // Scand. J. Immunol. – 2009. – Vol. 70, Suppl. (1). – P. 40–43. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02268.x.

Pigott R., Dillon L. P., Hemingway I. H., Gearing A. J. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1992. – Vol. 187, Suppl. (2). – P. 584–589.

Pino-Otín M.R., Viñas O., de la Fuente M.A., Juan M., Font J., Torradeflot M., Pallarés L., Lozano F., Alberola-Ila J., Martorell J. Existence of a soluble form of CD50 (intercellular adhesion molecule-3) produced upon human lymphocyte activation. Present in normal human serum and levels are increased in the serum of systemic lupus erythematosus patients // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154, Suppl. (6). – P. 3015-3024.

Proussakova O.V., Rabaya N.A., Moshnikova A.B., Telegina E.S., Turanov A., Nanazashvili M.G., Beletsky I.P. Oligomerization of soluble Fas antigen induces its cytotoxicity // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, Suppl. (38). – P. 36236-36241. doi: 10.1074/jbc.M305896200.

Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7, Suppl. (10). – P. 803-815. doi: 10.1038/nri2171.

Pourgheysari B., Khan N., Best D., Bruton R., Nayak L., Moss P.A.H. Cytomegalovirus-specific CD4⁺ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4⁺ T-cell repertoire // J. Virol. 2007. – Vol. 81, Suppl. (14). – P. 7759–7765. doi: 10.1128/JVI.01262-06.

Prasad K. S., Andre P., He M., Bao M., Manganello J., Phillips D. R. Soluble CD40 ligand induces beta3 integrin tyrosine phosphorylation and triggers platelet

activation by outside-in signaling. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2003. – Vol. 100. – P. 12367-12371.

Ptitsina Yu. S., Borneyakova L. A., Baryshnikov A. Yu., Martynova T. G., Kryzhanova M. A., Novikov V. V. A soluble form of FAS/APO-1(CD95) antigen in the serum of viral hepatitis patients // International Journal on Immunorehabilitation. – 1999. – № 14. – C. 110.

Puppo F., Indiveri F., Scudeletti M., Ferrone S. Soluble HLA antigens: new roles and uses // Immunology Today. – 1997. – V.18, Suppl. 4. – P.154-155.

Quartuccio L., Fabris M., Sonaglia A., Peghin M., Domenis R., Cifù A., Curcio F., Tascini C. Interleukin 6, soluble interleukin 2 receptor alpha (CD25), monocyte colony-stimulating factor, and hepatocyte growth factor linked with systemic hyperinflammation, innate immunity hyperactivation, and organ damage in COVID-19 pneumonia // Cytokine. – 2021 Apr. – Vol. 140. – ID 155438. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155438.

Radzikowska U., Ding M., Tan G., Zhakparov D., Peng Y., Wawrzyniak P., Wang M., Li S., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K. C., O'Mahony L., Akdis C., Sokolowska M. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors // Allergy. – 2020. – Vol. 75. – P. 2829–2845. doi: 10.1111/all.14429.

Ragab D., Laird M., Duffy D. CXCL10 antagonism and plasma sDPPIV correlate with increasing liver disease in chronic HCV genotype 4 infected patients // Cytokine. – 2013. – Vol. 63. – P. 105–112.

Ragusa R., Basta G., Del Turco S., Caselli C. A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19 // Vascul. Pharmacol. – 2021. – Vol. 138. – ID 106857. doi: 10.1016/j.vph.2021.106857.

Raha A.A., Chakraborty S., Henderson J., Mukaetova-Ladinska E., Zaman S., Trowsdale J., Raha-Chowdhury R. Investigation of CD26, a potential SARS-CoV-2 receptor, as a biomarker of age and pathology // Biosci. Rep. – 2020. – Vol. 40, Suppl. (12). – ID BSR20203092. doi: 10.1042/BSR20203092.

Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H.W., Müller M. A., Eijkman R., Bosch B.J., Hagans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature*. – 2013. – Vol. 495. – P. 251–254. doi: 10.1038/nature12005.

Ramos T. N., Bullard D. C., Barnum S. R. ICAM-1: isoforms and phenotypes // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192. – P. 4469-4474.

Redondo P., Solano T., Vázquez V., Bauza A., Idoate M. Fas and Fas ligand: expression and soluble circulating levels in cutaneous malignant melanoma // *British Journal of Dermatology*. – 2002. – Vol. 147. – P. 80-86.

Remy K.E., Mazer M., Striker D.A., Ellebedy A. H., Walton A.H., Unsinger J. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections // *JCI insight*. – 2020. – Vol. 5, Suppl. (17). – ID e140329. doi: 10.1172/jci.insight.140329.

Rizzo R., Neri L. M., Simioni C., Bortolotti D., Occhionorelli S., Zauli G., Secchiero P., Semprini C. M., Laface I., Sanz J. M., Lanza G., Gafà R., Passaro A. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and ultrastructural modifications in small bowel of a 4-week-negative COVID-19 patient // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 27, Suppl. (6). – P. 936–937. doi: 10.1016/j.cmi.2021.01.012.

Robilotti E.V, Babady N. E., Mead P.A., Rolling T., Perez-Johnston R., Bernardes M., Bogler Y., Caldararo M., Figueroa Ortiz C.J., Glickman M.S., Joanow A., Anna Kaltsas A., Lee Y.J., Lucca Bianchi A., Mariano A., Morjaria S., Nawar T., Papanicolaou G.A., Predmore J., Redelman-Sidi G., Schmidt E., Seo S.K., Sepkowitz K., Shah M. K., Wolchok J. D., Hohl T. M., Taur Y., Kamboj M. Determinants of severity in cancer patients with COVID-19 illness // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, Suppl. (8). – P. 1218–1223. doi:10.1038/s41591-020-0979-0.

Robledo O., Papaioannou A., Ochietti B., Beauchemin C., Legault D., Cantin A., King P. D., Daniel C., Alakhov V.Y., Potworowski E.F., St-Pierre Y. ICAM-1 isoforms: specific activity and sensitivity to cleavage by leukocyte elastase and cathepsin G // *Eur. J. Immunol.* 2003. – Vol. 33. – P. 1351-1360.

Rokita E., Menzel E. J. Characteristics of CD14 shedding from human monocytes. Evidence for the competition of soluble CD14 (sCD14) with CD14 receptors for lipopolysaccharide (LPS) binding // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* – 1997. – Vol. 105, Suppl. (7). – P. 510-518.

Roldán V., Marín F., Lip G.Y.H., Blann A.D. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 90. – P. 1007–1020. doi: 10.1160/TH02-09-0083.

Rothenbacher D, Weyermann M, Beermann C, Brenner H. Breastfeeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: Birth cohort study // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005. – Vol. 35. – P. 1014–1021.

Rottem M., Geller-Bernstein C., Shoenfeld Y. Atopy and asthma in migrants: The function of parasites // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 167. – P. 41–46.

Rubin L.A., Kurman C.C., Fritz M.E., Biddison W. E., Boutin B., Yarchoan R., Nelson D.L. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro // *Journal of Immunology.* – 1985. – Vol. 135, Suppl. (5). – P. 3172–3177.

Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P., Alberti G., Bornstein S., Eckel R.H., Mingrone G., Boehm B., Cooper M.E., Chai Z., Del Prato S., Ji L., Hopkins D., Herman W. H., Khunti K., Mbanya J.-C., Renard E. New-onset diabetes in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, Suppl. (8). – P. 789–790. doi: 10.1056/NEJMc2018688.

Sakamaki F., Ishizaka A., Handa M., Fujishima S., Urano T., Sayama K., Nakamura H., Kanazawa M., Kawashiro T., Katayama M. Soluble form of P-selectin in plasma is elevated in acute lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P.1821–1826. doi: 10.1164/ajrccm.151.6.7539327.

Savilahti E. M., Kukkonen A. K., Kuitunen M., Savilahti E. Soluble CD14, α -and β -defensins in breast milk: Association with the emergence of allergy in a high-risk population // *Innate Immun.* – 2015. – Vol. 21. – P. 332–337.

Shaikh S., Nicholson L. F. Advanced glycation end products induce in vitro cross-linking of alpha-synuclein and accelerate the process of intracellular inclusion body formation // *Journal Of Neuroscience Research*. – 2008. – Vol. 86, Suppl. (9). — P. 2071–2082. doi:10.1002/jnr.21644.

Shaked I., Hanna D.B., Gleißner C., Marsh B., Plants J., Tracy D., Anastos K., Cohen M., Golub E. T., Karim R. Macrophage inflammatory markers are associated with subclinical carotid artery disease in women with human immunodeficiency virus or hepatitis C virus infection // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1085–1092. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303153.

Shapiro N.I., Schuetz P., Yano K., Sorasaki M., Parikh S. M., Jones A.E., Trzeciak S., Ngo L., Aird W. C. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14. – ID. R182. doi: 10.1186/cc9290.

Schmal H., Czermak B. J., Lentsch A. B., Bless N. M., Beck-Schimmer B., Friedl H.P., Ward P.A. Soluble ICAM-1 activates lung macrophages and enhances lung injury // *The Journal of Immunology*. – 1998. – V.529. – P. 3685–3693.

Schmitz J., Owyang A., Oldham E. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines // *Immunity*. – 2005. – Vol. 23. – P. 479–490.

Schlicht K., Rohmann N., Geisler C., Hollstein T., Knappe C., Hartmann K., Schwarz J., Tran F., Schunk D., Junker R., Bahmer T., Rosenstiel P., Schulte D., Türk K., Franke A., Schreiber S., Laudes M. Circulating levels of soluble dipeptidylpeptidase-4 are reduced in human subjects hospitalized for severe COVID-19 infections // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2020. – Vol. 44, Suppl. (11). – P. 2335–2338. doi: 10.1038/s41366-020-00689-y.

Schirinzi A., Cazzolla A.P., Lovero R., Lo Muzio L., Testa N. F., Ciavarella D. New insights in laboratory testing for COVID-19 patients: looking for the role and predictive value of Human epididymis secretory protein 4 (HE4) and the

innate immunity of the oral cavity and respiratory tract // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1718. doi: 10.3390/microorganisms8111718.

Shimada Y., Sato S., Hasegawa M., Tedder T. F., Takehara K. Elevated serum L-selectin levels and abnormal regulation of L-selectin expression on leukocytes in atopic dermatitis: Soluble L-selectin levels indicate disease severity // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 104. – P. 163–168.

Shiota Y., Sato T., Ono T. Serum levels of soluble ICAM-1 in asthmatic patients (In Japanese) // *Arerugi*. – 1993. – Vol. 42. – P. 1782–1787.

Schultheiß C., Paschold L., Simnica D., Mohme M., Willscher E., von Wenserski L., Scholz R., Wieters I., Dahlke C., Tolosa E., Sedding D. G., Ciesek S., Addo M., Binder M. Next generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease // *Immunity*. – 2020. – Vol. 53. – P. 442–455.

Seishima M., Seishima M., Takemura M., Saito K., Kitajima Y. Increased serum soluble Fas, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 concentrations in generalized pustular psoriasis // *Dermatology*. – 1998. – Vol. 196, Suppl. (3). – P. 371-372.

Seki K., Sanada S., Kudinova A. Y. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2, Suppl. (6). – P. 684-691. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240.

Semba R.D., Ferrucci L., Sun K., Beck J., Dalal M., Varadhan R., Walston J., Guralnik J.M., Fried L.P. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2009. – Vol. 21, Suppl. (2). – P. 182–190. doi:10.1007/bf03325227.

Semba R.D., Najjar S.S., Sun K., Lakatta E.G., Ferrucci L. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults // *Am. J. of Hyperten.* – 2009 – Vol. 22, Suppl. (1). – P. 74-79. doi:10.1038/ajh.2008.320.

Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 286S–291S.

Majo J., Ghezzi H., Cosio M. G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 946–953.

Silva M., Videira P. A., Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: implications for infection, inflammation, and immunotherapy // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – ID 1878. doi: 10.3389/fimmu.2017.01878.

Simm A., Wagner J., Gursinsky T., Nass N., Friedrich I., Schinzel R., Czeslik E., Silber R. E., Scheubel R.J. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? // *Exp. Geront.* – 2007. – Vol. 42, Suppl. (7). – P. 668-675. doi:10.1016/j.exger.2007.03.006.

Smadja D.M., Guerin C.L., Chocron R., Yatim N., Boussier J., Gendron N., Khider L., Hadjadj J., Goudot G., Debuc B. Angiotensin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients // *Angiogen.* – 2020. – Vol. 23. – P. 611–620. doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.

Smith-Norowitz T. A., Loeffler J., Norowitz Y. M., Kohlhoff S. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in convalescent COVID-19 serum: a case report // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2021. – Vol. 51, Suppl. (5). – P. 730-734.

Snijders B.E.P., Stelma F.F., Reijmerink N.E., Thijs C., Van Der Steege G., Damoiseaux J., Van Den Brandt P.A., Van Ree R., Postma D.S., Koppelman G.H. CD14 polymorphisms in mother and infant, soluble CD14 in breast milk and atopy development in the infant (KOALA Study) // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 541–549.

Soodaeva S., Kubysheva N., Klimanov I., Shutov A., Eliseeva T., Novikov V., Kontorshchikova K., Novikov D., Batyrshin I. The differences in the levels of oxidative status marker and soluble CD95 in patients with moderate to

severe COPD during an exacerbation and a stable period // *Oxidat. Med. and Cell. Longev.* – 2021. – Vol. 2021. – ID 2105406. doi: 10.1155/2021/2105406.

Spadaro S., Fogagnolo A., Campo G. Zucchetti O., Verri M., Ottaviani I., Tunstall T., Grasso S., Scaramuzzo V., Murgolo F., Marangoni E., Sega F.V.D., Pavasini F.F.R., Rizzo P., Ferrari R., Papi A., Volta C.A., Contoli M. Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients // *Crit. Care.* – 2021. – Vol. 25, Suppl. (1). – ID 74. doi: 10.1186/s13054-021-03499-4.

Srikanth V., Maczurek A., Phan T., Steele M., Westcott B., Juskiw D., Münch G. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Agi.* – 2011. – Vol. 32, Suppl. (5). – P. 763-777. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.016.

Striz I., Zheng L., Wang Y.M., Pokorná H., Bauer P.C., Costabel U. Soluble CD14 is increased in bronchoalveolar lavage of active sarcoidosis and correlates with alveolar macrophage membrane-bound CD14 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 544–547. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7531099.

Starling, G.C., McLellan A.D., Egner W., Sorg R. V., Fawcett J., Simmons D.L., Hart D.N.J. Intercellular adhesion molecule 3 is the predominant costimulatory ligand for leukocyte function antigen 1 on human blood dendritic cells // *Eur. J. Immunol.* – 1995. – Vol. 25. – ID. 2528.

Su K.-W., Chen P.-C., Wang I.-J. Cord blood soluble Fas ligand and pediatric atopic dermatitis // *Allergy Asthma Proc.* – 2011. – Vol. 32, Suppl. (5). – P. 366-371. doi: 10.2500/aap.2011.32.3468.

Su K.-W., Tu Y.-L., Chiu C.-Y., Huang Y.-L., Liao S.-L., Chen L.-C., Yao T.-C., Ou L.-S., Lee W.-I., Huang J.-L., Yeh K.-W. Cord blood soluble CD14 predicts wheeze and prolonged cough in young children: The PATCH study // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 169. – P. 189–197.

Su L., Feng L., Liu C., Jiang Z., Li M., Xiao K., Yan P., Jia Y., Feng D., Xie L. Diagnostic value of urine sCD163 levels for sepsis and relevant acute

kidney injury: A prospective study // *BMC Nephrol.* – 2012. – Vol. 13. – ID 123. doi: 10.1186/1471-2369-13-123.

Subramanian K., Du R., Tan N.S., Ho B., Ding J.L. CD163 and IgG codefend against cytotoxic hemoglobin via autocrine and paracrine mechanisms // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190. – P. 5267–5278. doi: 10.4049/jimmunol.1202648.

Sugaya M., Miyagaki T., Ohmatsu H., Suga H., Kai H., Kamata M., Fujita H., Asano Y., Tada Y., Kadono T. Association of the numbers of CD163(+) cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma // *J. Dermatol. Sci.* – 2012. – Vol. 68. – P. 45–51. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.07.007.

Swellam M., Ragab H. M., Abdalla N.A., El-Asmar A.-B. H. Soluble cytokeratin-19 and E-selectin biomarkers: their relevance for lung cancer detection when tested independently or in combinations // *Cancer Biomark.* – 2008 – Vol. 4, Suppl. (1), – P. 43-54. doi: 10.3233/cbm-2008-4105.

Syed F., Li W., Relich R. F., Russell P. M., Zhang S., Zimmerman M. K., Yu Q. Excessive. matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19 // *J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 224, Suppl. (1). – P. 60–69. doi: 10.1093/infdis/jiab167.

Szepietowski J., Wasik F., Bielicka E., Nockowski P., Noworolska A. Soluble E-selectin serum levels correlate with disease activity in psoriatic patients // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1999. – Vol. 24, Suppl. (1). – P. 33–6. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00401.x.

Tahan F., Patiroglu T. Plasma soluble human leukocyte antigen G levels in asthmatic children // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2006 – Vol. 141. – P. 213–216.

Tahaghoghi-Hajghorbani S., Zafari P., Masoumi E., Rajabinejad M., Jafari-Shakib R., Hasani B., Rafiei A. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis // *Virus Res.* – 2020. – Vol. 290. – ID. 198197. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198197.

Tajima S., Oshikawa K., Tominaga S., Sugiyama Y. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest.* – 2003/ – Vol. 124. – P. 1206–1214.

Takabatake N., Nakamura H., Inoue S., Terashita K., Yuki H., Kato S., Yasumura S., Tomoike H. Circulating levels of soluble Fas ligand and soluble Fas in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 1215–1220. doi: 10.1053/rmed.2000.0941.

Tamaro A., Derive M., Gibot S., Leemans J.C., Florquin S., Dessing M.C. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives // *Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 177. – P. 81–95.

Tanaka M., Ito H., Adachi S. Akimoto H., Nishikawa T., Kasajima T., Marumo F., Hiroe M. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 75, Suppl. (3). – P. 426–433.

Teijaro J.R. Cytokine storms in infectious diseases // *Semin Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39. – P. 501–503. doi: 10.1007/s00281-017-0640-2.

Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor // *FEBS Lett.* – 1989. – Vol. 258. – P. 301–304.

Tominaga S., Kuroiwa K., Tago K. Presence and expression of a novel variant form of ST2 gene product in human leukemic cell line UT-7/GM // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 264. – P. 14–18.

Tong M., Jiang Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., Zou L., Xiao W., Zhu Y. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 222. – P. 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349.

Torr E.E., Gardner D.H., Thomas L., Goodall D.M., Bielemeier A., Willetts R., Griffiths H.R., Marshall L.J, Devitt A. Apoptotic cell-derived ICAM-3 promotes both macrophage chemoattraction to and tethering of apoptotic cells // *Cell Death Differ.* – 2012. – Vol. 19, Suppl. (4). – P. 671–679.

Troelstra A., Giepmans B.N., Van Kessel K.P., Lichenstein H.S., Verhoef J., Van Strijp J.A. Dual effects of soluble CD14 on LPS priming of neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* – 1997. – Vol. 61, Suppl (2). – P. 173-178.

Uchio E, Ono S, Ikezawa Z, Ohno S. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and interleukin-2 receptor in patients with vernal keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 54. – P. 135–141.

Ueland T., Heggelund L., Lind A., Holten A. R. Elevated plasma sTIM-3 levels in patients with severe COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147, Suppl. (1). – P. 92–98. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.007.

Ueno T., Toi M., Tominaga T. Circulating soluble Fas concentration in breast cancer patients // *Clin. Cancer Res.* – 1999. – Vol. 5. – P. 3529-3533.

Urbonaviciene G., Martin-Ventura J. L., Lindholt J. S., Urbonavicius S., Moreno J. A., Egado J., Blanco-Colio L. M. Impact of soluble TWEAK and CD163/TWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease // *Atheroscler.* – 2011. – Vol. 219. – P. 892–899. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.016.

Vabret N., Britton G. J., Gruber C. Immunology of COVID-19: current state of the science // *Immunity.* – 2020. – Vol. 52. – P. 910–941.

Van Bull J.D., Mul F.P.J., van der Schoot C.E., Hordijk P.L. ICAM-3 activation modulates cell-cell contacts of human bone marrow endothelial cells // *J. Vasc. Res.* – 2004. – Vol. 41, Suppl. (1). – P. 28-37. doi: 10.1159/000076126.

Van Singer M., Brahier T., Ngai M., Wright J., Weckman A.M., Erice C. COVID-19 risk stratification algorithms based on sTREM-1 and IL-6 in emergency department // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147. – P. 99–106.e4.

Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9. – P. 601–604. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565.

Vassiliou A.G., Keskinidou C., Jahaj E., Gallos P., Dimopoulou I., Kotanidou A., Orfanos S.E. ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, Suppl. (1). – ID186. doi: 10.3390/cells10010186.

Vignola A.M., Chiappara G., Gagliardo R., Gjomarkaj M., Merendino A., Siena L., Bousquet J., Bonsignore G. Apoptosis and airway inflammation in asthma // *Apoptosis*. – 2000. – Vol. 5. – P. 473–485.

Waidmann O., Köberle V., Bettinger D., Trojan J., Zeuzem S., Schultheiß M., Kronenberger B., Piiper A. Diagnostic and prognostic significance of cell death and macrophage activation markers in patients with hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 769–779. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.008.

Waidmann O., Brunner F., Herrmann E., Zeuzem S., Piiper A., Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 956–961. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.005.

Wakatsuki T., Kimura K., Kimura F., Shinomiya N., Ohtsubo M., Ishizawa M., Yamamoto M. A distinct mRNA encoding a soluble form of ICAM-1 molecule expressed in human tissues // *Cell Adhes. Commun.* – 1995. – Vol. 3. – P. 283–292.

Wang H.W., Babic A.M., Mitchell H. A., Liu K., Wagner D. D. Elevated soluble ICAM1 levels induce immune deficiency and increase adiposity in mice // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1018–1020.

Wang T., Chunming D., Stevenson S.C., Herderick E.E, Marshall-Neff J, Vasudevan S.S, Moldovan N.I, Michler R.E, Movva N.R, Goldschmidt-Clermont P.J. Overexpression of soluble Fas attenuates transplant arteriosclerosis in rat aortic allografts // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1536–1542.

Wang Y., Liu Y., Zhang Y. Peng L., Ma J., Tang Z., Gao W., Zhu Z., Yao Z. The role of the CD95, CD38 and TGFbeta1 during active human cytomegalovirus

infection in liver transplantation // *Cytokine*. – 2006. – Vol. 35, Suppl. (3-4). – P. 193-199. doi: 10.1016/j.cyto.2006.08.001.

Wang X., Cao Z., Jiang J., Li Y., Dong M., Ostrowski M. Elevated expression of Tim-3 on CD8 T cells correlates with disease severity of pulmonary tuberculosis // *J. Infect.* – 2011. – Vol. 62. – P. 292–300.

Watanabe M., Nakamoto K., Inui T. Serum sST2 levels predict severe exacerbation of asthma // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19. – ID 169.

Waidmann O., Köberle V., Bettinger D., Trojan J., Zeuzem S., Schultheiß M., Kronenberger B., Piiper A. Diagnostic and prognostic significance of cell death and macrophage activation markers in patients with hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 769–779. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.008.

Weinberg E.O., Shimpo M., Hurwitz S., Tominaga S., Rouleau J.L., Lee R. T. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker // *Circulat.* – 2003. – Vol. 107. – P. 721–726.

White S.R. Human leucocyte antigen-G: expression and function in airway allergic disease // *Clin. Exp. Allergy*. – 2012. – Vol. 42. – P. 208–217.

Wieczorek M., Abualrous E.T., Sticht J., Álvaro-Benito M., Stolzenberg S., Noé F., Freund C. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – ID 292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292.

Wolkerstorfer A., Savelkoul H.F.J., De Waard van der Spek F.B., Neijens H.J., Van Meurs T., Oranje A.P. Soluble E-selectin and soluble ICAM-1 levels as markers of the activity of atopic dermatitis in children // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 302–306.

Wolkerstorfer A., Laan M.P., Savelkoul H.F.J., Neijens H.J., Mulder P.G.H., Oudesluys-Murphy A.M., Sukhai R.N., Oranje A.P. Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 138. – P. 431–435.

Wong Y.L.S., Loo E. X.L., Kang A.Y.H., Lau H.X., Tambyah P.A., Tham E.H. Age-related differences in immunological responses to SARS-CoV-2 // *The Jour. of allergy and clin. immunol.* – 2020. – Vol. 27, Suppl. (20). – P. 30842–33044.

Wright S. W., Lovelace-Macon L., Hantrakun V., Rudd K. E., Teparrukkul P., Kosamo S. sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in a tropical, middle-income country // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18. – ID 159. doi: 10.1186/s12916-020-01627-5.

Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., Ulevitch R.J., Mathison J.C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science.* – 1990. – Vol. 249. – P. 1431–1433. doi: 10.1126/science.1698311.

Wu Y., Wang F., Fan X., Bao R., Bo L., Li J. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – ID R229. doi: 10.1186/cc11884.

Xie M., Yunis J., Yao Y., Shi J., Yang Y., Zhou P., Liang K., Wan Y., Mehdi A., Chen Z., Wang N., Xu S., Zhou M., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Li X., Liu X., Yu X., Wei Y., Liu Z., Sprent J., Yu D. High levels of soluble CD25 in COVID-19 severity suggest a divergence between anti-viral and pro-inflammatory T-cell responses // *Clin. Transl. Immunology.* – 2021. – Vol. 10, Suppl. (2). – ID e1251. doi: 10.1002/cti2.1251.

Xu J., Zheng J., Song P. IL33/ST2 pathway in a bleomycin induced pulmonary fibrosis model // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 14. – P. 1704–1708.

Xu H., Turnquist H. R., Hoffman R., Billiar T. R. Role of the IL-33-ST2 Axis in Sepsis // *Mil. Med. Res.* – 2017. – Vol. 4, Suppl. (3). doi: 10.1186/s40779-017-0115-8.

Yamada Y., Endo S., Nakae H., Makabe H., Sato N., Wakabayashi G., Kitamura M., Inada K., Sato S. Examination of soluble Fas (sFas) and soluble Fas ligand (sFasL) in patients with burns // *Burns.* – 2003. – Vol. 29. – P. 799-802.

Yamashita N., Kaneko S., Kouro O., Furue M., Yamamoto S., Sakane T. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 99. – P. 410–416.

Yan Y., Yang Y., Wang F., Ren H., Zhang S., Shi X., Yu X., Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* – 2020. – Vol. 8, Suppl. (1). – e001343. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.

Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 240–327.

Yang H. S., Hur M., Yi A., Kim H., Lee S., Kim S. N. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – e0191486. doi: 10.1371/journal.pone.0191486.

Yasuda N., Gotoh K., Minatoguchi S., Asano K., Nishigaki K., Nomura M., Ohno A., Watanabe M., Sano H., Kumada H., Sawa T., Fujiwara H. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD // *Respir Med.* – 1998. – Vol. 92. – P. 993–999.

Yeh C.H., Sturgis L., Haidacher J., Zhang X. N., Sherwood S.J., Bjercke R. J., Juhasz O., Crow M.T., Tilton R.G., Denner L. Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion // *Diabet. J.* – 2001. – Vol. 50, Suppl. (6). – P. 1495–1504.

Zanni M.V., Burdo T. H., Makimura H., Williams K.C., Grinspoon S.K. Relationship between monocyte/macrophage activation marker soluble CD163 and insulin resistance in obese and normal-weight subjects // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2012. – Vol. 77. – P. 385–390. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04284.x.

Zaninotto M., Mion M.M., Cosma C., Rinaldi D., Plebani M. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. – P. 507:161-163.

Zavazava N., Kronke M. Soluble HLA class I molecules induce apoptosis in alloreactive cytotoxic T lymphocytes // *Nature Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 1005-1010. doi: 10.1038/nm0996-1005.

Zeng Z., Hong X.-Y., Li Y., Chen W., Ye G., Li Y., Luo Y. Serum-soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and illness severity in patients with COVID-19 // *Biomark Med.* – 2020. – Vol. 14, Suppl. (17). – P. 1619-1629. doi: 10.2217/bmm-2020-0410.

Zhang X., Liu D., Liu Y. N., Wang R., Xie L. X. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19. – ID 323.

Zhang S., Gan J., Chen B.G., Zheng D., Zhang J.G., Lin R.H., Zhou Y.P., Yang W.Y., Lin A., Yan W.H. Dynamics of peripheral immune cells and their HLA-G and receptor expressions in a patient suffering from critical COVID-19 pneumonia to convalescence // *Clin. Transl. Immunol.* – 2020 – Vol. 9. – ID e1128. doi: 10.1002/cti2.1128.

Zhang Y., Wang X., Li X., Xi D., Mao R., Wu X., Cheng S., Sun X., Yi C., Ling Z., Ma L., Ning Q., Fang Y., Sun B., Wu D. Potential contribution of increased soluble IL-2R to lymphopenia in COVID-19 patients // *Cell Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17, Suppl. (8). – P. 878–880. doi: 10.1038/s41423-020-0484-x.

Zhang J.Y., Wang X.M., Xing X. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19 // *Nat. Immunol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1107–1118.

Zhao Z.-Q., Morris C.D., Budde J.M., Wang N.-P., Muraki S., Sun H.-Y., Guyton R. A. Inhibition of myocardial apoptosis reduces infarct size and improves regional contractile dysfunction during reperfusion // *Circul. Research.* – 2003. – Vol. 59, Suppl (1). – P. 132-142.

Zheng J., Rao X., Doilies J., Braunstein Z., Narula V., Hazey J., Mikami D., Needleman B., Satoskar A.R., Rajagopalan S. A potential role for dendritic

cell/macrophage-expressing DPP4 in obesity-induced visceral inflammation // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, Suppl. (1). – P. 149-157. doi: 10.2337/db12-0230.

Zheng X-Q., Li C-C., Xu D-P., Lin A., Bao W-G., Yang G-S., Yan W-H. Analysis of the plasma soluble human leukocyte antigen-G and interleukin-10 levels in childhood atopic asthma // *Hum. Immunol.* – 2010. – Vol. 71. – P. 982–987.

Zheng H.-Y., Zhang M., Yang C.-X., Zhang N., Wang X.-C., Yang X.-P., Dong X.-Q., Zheng Y.-T. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3.

Zhi Y., Gao P., Xin X., Li W., Jib L., Zhang L., Zhang X., Zhang J. Clinical significance of sCD163 and its possible role in asthma // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 15, Suppl. (5). – P. 2931–2939. doi: 10.3892/mmr.2017.6393.

Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, Suppl.(10229). – P. 1054–1062.

Ziadi A., Hachimi A., Admou B., Hazime R., Brahim I., Douirek F. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: a predictor factor of severity and mortality // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2021. – Vol. 43. – ID e38–e40.

Zidi I. Puzzling out the COVID-19: Therapy targeting HLA-G and HLA-E // *Hum. Immunol.* – 2020. – Vol. 81. – P. 697–701. doi: 10.1016/j.humimm.2020.10.001.

Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – ID e74–80. doi: 10.1182/blood-2010-02-258558.

Zilber E., Martin G. E., Willberg C. B., Fox J., Nwokolo N., Fidler S. Soluble plasma programmed death 1 (PD-1) and Tim-3 in primary HIV infection // *Aids*. – 2019. – Vol. 33. – P. 1253–1256.

Zingaropoli M.A., Nijhawan P., Carraro A., Pasculli P., Zuccalà P., Perri V., Marocco R., Kertusha B., Siccardi G., Del Borgo C., Ajassa C., Iannetta M., Ciardi M.R., Mastroianni C.M., Lichtner M. Increased sCD163 and sCD14 plasmatic levels and depletion of peripheral blood pro-inflammatory monocytes, myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients with severe COVID-19 pneumonia // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – ID 627548. doi: 10.3389/fimmu.2021.627548.

Zinkevičienė A., Kainov D., Lastauskienė E., Kvedarienė V., Bychkov D., Byrne M., Girkontaitė I. Serum Biomarkers of Allergic Contact Dermatitis: A Pilot Study // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 168. – P.161–164.

Zizzo G., Cohen P.L. Imperfect storm: is interleukin-33 the Achilles heel of COVID-19? // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol 2, Suppl. (12). – ID e779–e790. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30340-4.

Zonneveld R., Martinelli R., Shapiro N.I., Mannari D., Roberts P., McKenzie J.L. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – ID 204. doi: 10.1186/cc13733.

Zou Q., Wen W., Zhang X.C. Presepsin as a novel sepsis biomarker // *World J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 5. – P. 16–19.

Научное издание

Новиков Виктор Владимирович

**РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ
МОЛЕКУЛЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ
(ВТОРАЯ ЖИЗНЬ БЕЛКОВ)**

Монография

Печатается в авторской редакции

Подписано в печать 21.02.2022. Формат 60x84/16.
Усл. печ. л. 12,32. Тираж 500 экз. Заказ № 1297.

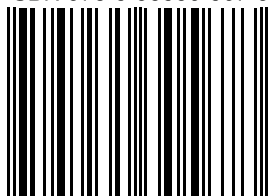
Издание и печать «**Издательский салон**» ИП Гладкова О.В.
603022, Нижний Новгород, Окский съезд, 2, оф. 227
тел.:+7 915-945-45-11; (831) 439-45-11; (831) 416-01-02



Новиков Виктор Владимирович – окончил биологический факультет Нижегородского (Горьковского) университета им. Н.И.Лобачевского и аспирантуру Института биохимии им. А.Н. Баха АН СССР. С 1982 года – научный сотрудник, а затем заведующий лабораторией Нижегородского (Горьковского) НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной. С 1999 года – заведующий и профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии ННГУ им. Н.И. Лобачевского. С 2003 по 2018 г. – директор НИИ молекулярной биологии и региональной экологии, а

затем Центра молекулярной биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского. Доктор биологических наук, профессор по специальности «Аллергология и иммунология». Почетный работник науки и техники Российской Федерации, «Ученый года» 2010 и 2011 годов, дважды лауреат премии Нижнего Новгорода в номинации «Наука», обладатель звания “Name in Science” (Oxford).

ISBN 978-5-93530-567-3



9 785935 305673