© Зайцева Н.С., Сизякина Л.П., 2021

Зайцева Н.С., Сизякина Л.П.

Роль факторов врожденного иммунитета в формировании адаптационных реакций при стрессе

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Резюме

Введение. В настоящее время изменения клеточных факторов врожденной иммунной системы в процессах адаптации при стрессе изучены не полностью и данные о них противоречивы.

Цель исследования – изучить динамические изменения состояния клеточных факторов врожденного иммунитета у военнослужащих в условиях профессионального стресса.

Материал и методы. Обследованы 37 военнослужащих (средний возраст – $37,3 \pm 4,8$ года), участвовавших в спецоперациях (служба в зонах с неблагоприятной оперативной обстановкой продолжительностью 3 мес). Анализ особенностей реагирования клеточных факторов врожденного иммунного ответа осуществляли до участия в спецоперациях, сразу после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой, а также спустя 3, 6, 12 мес наблюдения.

Результаты. В ходе динамической оценки параметров врожденного иммунитета военнослужащих – участников спецопераций документировано ослабление защитной цитолитической активности CD16⁺-клеток и стойкое угнетение процессов TLR-опосредованного антигенного распознавания и презентации на уровне моноцитарного звена иммунной системы.

Заключение. Изменения количественных и функциональных параметров врожденного клеточного иммунитета сохраняли свою значимость у военнослужащих в течение года после выполнения служебных обязанностей в зоне со сложной оперативной обстановкой, что свидетельствовало о формировании стойких нарушений физиологического процесса адаптации в системе иммунного надзора.

Ключевые слова: врожденный иммунитет; стресс; адаптация

Статья получена 19.01.2021. Принята в печать 16.05.2021.

Для цитирования: Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Роль факторов врожденного иммунитета в формировании адаптационных реакций при стрессе. Иммунология. 2021; 42 (3): 270–276. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-270-276>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Зайцева Наталья Сергеевна –
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры клинической
иммунологии и аллергологии
ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону,
Российская Федерация
E-mail: n.zaitseva@list.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Zaitseva N.S., Siziakina L.P.

The role of factors of innate immunity in the formation of adaptation to stress

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

Introduction. Changes in the cellular factors of the innate immune system in the adaptation processes under stress have not been fully studied and the data on them are contradictory.

Aim of the study – research of the dynamic changes of cellular factors of innate immunity in military personnel under conditions of professional stress.

Material and methods. 37 servicemen (average age 37.3 ± 4.8 years) who participated in special operations (service in zones with an unfavorable operational situation lasting 3 months) were examined. The analysis of the cellular factors of the innate immune response was carried out before participating in special operations, immediately after returning from a zone with an unfavorable operational environment, and also after 3, 6, 12 months of observation.

Results. During dynamic observation of innate immunity parameters of military personnel participating in special operations, a weakening of the protective cytolytic activity of CD16⁺-cells was documented. A persistent inhibition of the processes of recognition and presentation of antigens at the level of TLR receptors of the monocytic link of the immune system was revealed.

Conclusion. Changes in the quantitative and functional parameters of cellular factors of innate immunity retained their significance in servicemen for a year after performing military duties in a zone with a difficult operational environment, which indicated the formation of persistent violations of the physiological adaptation process in the immune surveillance system.

Keywords: innate immunity; stress; adaptation

Received 19.01.2021. Accepted 16.05.2021.

For citation: Zaitseva N.S., Sizyakina L.P. The role of factors of innate immunity in the formation of adaptation to stress. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 270–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-270-276> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence
Natalia S. Zaitseva – PhD,
Assistant Professor
of the Clinical Immunology
and Allergology Chair,
Rostov State Medical University
of the MOH of Russia,
Rostov-on-Don, Russian Federation
E-mail: n.zaitseva@list.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Введение

Известно, что даже незначительная длительность воздействия экстремальных факторов на организм человека приводит к формированию устойчивой стресс-реакции с нарушением механизмов нейроэндокринно-иммунного взаимодействия [1]. Функциональное состояние системы иммунитета не только обуславливает вероятность адаптации организма к чрезвычайным воздействиям, но и решающим образом определяет вредоносность того или иного воздействия. Состояние системы врожденного иммунитета определяет неспецифические защитные реакции, реализующиеся через иммуопосредованные процессы, такие как выработка преимущественно провоспалительных цитокинов и запуск воспаления, активация адаптивного иммунитета, противовирусного, противобактериального иммунитета, противоопухолевого надзора, регенерация ткани и др. [2, 3], что обуславливает их первостепенное участие в процессах адаптации. К настоящему времени доказано, что мембраны всех иммуокомпетентных клеток, а также нервных и эндокринных, имеют рецепторы разной степени плотности и чувствительности ко всем синтезируемым секреторными органами биологически активным веществам (адреналину, норадреналину, дофамину, адренотропному гормону, кортизолу, а также к нейропептидам, нейротрансмиттерам, нейrogормонам и т.д.). Многочисленные исследования документируют разнонаправленное влияние стресса на иммунную систему – от иммуностимуляции до глубокой иммунодепрессии [4–7]. Изменения системы врожденного иммунитета при стрессе в настоящее время мало изучены, а имеющиеся данные противоречивы [8–10].

Цель исследования – изучить динамические изменения состояния клеточных факторов врожденного иммунитета у военнослужащих в условиях профессионального стресса.

Материал и методы

Участники исследования. Обследованы 37 военнослужащих (средний возраст – $37,3 \pm 4,8$ года), участвовавших в спецоперациях (служба в зонах с неблагоприятной оперативной обстановкой продолжительностью 3 мес). Сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, исследование параметров иммунного статуса осуществляли до участия в спецоперациях, сразу после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой, а также спустя 3, 6, 12 мес наблюдения. Обследуемые военнослужащие находились под постоянным диспансерным наблюдением в медицинских подразделениях Южного военного округа. Перед отправлением в командировку в районы с неблагоприятной оперативной обстановкой все военнослужащие в обязательном порядке проходили освидетельствование согласно Постановлению Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 (ред. от 01.06.2020) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» и приказу министра обороны РФ от 20.10.2014 № 770 «О мерах по реализации в Вооруженных Силах Российской Федерации правовых актов по вопросам проведения военно-врачебной экспертизы». Группу сравнения составили 30 практически здоровых доноров мужского пола (средний возраст – $34,5 \pm 5,1$ года). Все военнослужащие подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 6/15 от 12.05.2015).

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Лабораторные исследования. Забор крови из вены выполняли утром (с 07:00 до 09:00), строго натощак. Имунный статус в динамике оценивали в отсутствие медикаментозного сопровождения. Количественное определение натуральных киллеров (НК) проводили с использованием моноклональных антител CD14-FITC/CD16-PE, их цитолитическую активность определяли по содержанию гранзима В с использованием моноклональных антител CD14-FITC/GranzymeB-PE (внутриклеточный) (Serotec, США). Количественные и функциональные характеристики моноцитов и лимфоцитов периферической крови, а также экспрессию TLR определяли методом проточной цитофлуориметрии (FC 500, Beckman Coulter, США) при использовании соответствующих наборов моноклональных антител: CD14FITS/CD282PE (поверхностный), CD14FITS/CD284PE (поверхностный), CD14FITS/CD289PE (внутриклеточный) (Beckman Coulter, США). Функциональную активность нейтрофилов оценивали по способности к образованию активных форм кислорода в НСТ-тесте в модификации со спектрофотометрическим вариантом учета результатов и определением НСТсп., НСТст., Кст. (НСТст./НСТсп.).

Статистическая обработка. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). Количественные значения параметров представлены в виде центральной тенденции медианы (*Me*) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) и обозначены как *Me* [LQ; UQ]. Оценку изменений медиан в группах осуществляли с помощью теста Манна–Уитни. Средние уровни в группах сравнивали с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок. Изменения признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Военная служба предъявляет человеку высокие физические и психологические требования, так как выполнение служебных обязанностей в экстремальных условиях сопряжено с выраженными психоэмоциональными и физическими нагрузками [11, 12]. Клинико-лабораторное обследование, проведенное в рамках медицинского освидетельствования военнослужащих перед отправлением в командировку в районы с неблагоприятной оперативной обстановкой не выявило нарушений физического и психического здоровья. Интересными оказались результаты исследования состояния клеточного компонента врожденного иммунного ответа у во-

еннослужащих при подготовке к отъезду в зону со сложной оперативной обстановкой. По отношению к группе сравнения у военнослужащих документировано достоверное снижение относительного содержания моноцитов, экспрессирующих TLR9: 10 [7; 12] % в группе сравнения против 7 [4; 9] % у военнослужащих ($p < 0,05$), – что компенсировалось усилением процессов поздней активации этих клеток (CD14⁺HLA-DR⁺): 68 [60; 73] % в группе сравнения против 73 [67; 77] % у военнослужащих ($p < 0,05$). Таким образом, выявлено, что на этапе подготовки к службе в экстремальных условиях у военнослужащих изменяется функциональная активность системы врожденного иммунитета, что соответствует периоду физиологического напряжения, или переадаптации, для которого характерно изменение регуляторных механизмов и приспособление физиологических реакций к изменяющимся условиям среды [13].

В ходе динамического наблюдения после возвращения военнослужащих из района со сложной оперативной обстановкой жалоб на изменение состояния здоровья обследуемые не предъявляли. При оценке состояния клеточных параметров врожденной иммунной защиты выявлено сохранение общего количества CD16⁺-клеток при значительном угнетении их цитолитической активности, что документировалось достоверным снижением абсолютного количества CD16⁺-лимфоцитов, содержащих гранулы гранзима В (см. таблицу). Также выявлено угнетение экспрессии TLR4 на моноцитах. При этом изменений экспрессии TLR2 не зарегистрировано. Обращало на себя внимание достоверное уменьшение антиген-презентирующей активности CD14⁺HLA-DR⁺-моноцитов. Фагоцитарная активность нейтрофилов в НСТ-тесте оставалась неизменной.

Через 3 мес наблюдения при сборе жалоб у военнослужащих отмечено появление герпетических высыпаний ($n = 4$), симптомов острых респираторных заболеваний ($n = 4$), обострение очагов хронической инфекции ($n = 2$), по поводу чего проводилась медикаментозная коррекция. Так как это могло повлиять на состояние изучаемых параметров, эти пациенты были исключены из дальнейшего исследования, а состояние клеточных параметров врожденной иммунной защиты в дальнейшем оценивали у 27 военнослужащих, состояние здоровья которых в период дальнейшего наблюдения не требовало медикаментозного сопровождения. При этом через 3 мес наблюдения выявлено максимальное снижение цитолитического потенциала CD16⁺-лимфоцитов. Минимальных ($p < 0,05$) значений за весь период наблюдения достигла антиген-презентирующая активность CD14⁺HLA-DR⁺-моноцитов и экспрессия на их поверхности паттерн-распознающих TLR2. При этом экспрессия TLR9 оставалась на прежнем уровне.

Контроль изучаемых параметров через 6 мес наблюдения выявил статистически значимое снижение абсолютного содержания CD16⁺-лимфоцитов и максимальное уменьшение их цитотоксической активности ($p < 0,05$). Обнаружено достоверное постепенное снижение экспрессии TLR9 по сравнению с исходными

Клеточные факторы системы врожденного иммунитета у военнослужащих после участия в спецоперациях

Показатель	До спец- операции (n = 37)	После спецоперации, мес			
		1 (n = 37)	3 (n = 27)	6 (n = 27)	12 (n = 27)
CD16 ⁺ , %	13 [10; 16]	14 [10; 19]	10 [5; 13]	12 [6; 19]	18 [14; 22]
CD16 ⁺ , абс.	0,26 [0,18; 0,33]	0,29 [0,18; 0,38]	0,21 [0,09; 0,32]	0,17 [0,12; 0,3]*	0,356 [0,24; 0,51]
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	5 [1,0; 9]	5 [1,5; 10]	4 [1,0; 7]	3 [1; 5]*	9 [1,1; 14]
CD16 ⁺ Gr ⁺ , абс.	0,1 [0,02; 0,16]	0,07 [0,03; 0,12]	0,07 [0,02; 0,1]	0,05 [0,02; 0,1]*	0,18 [0,02; 0,22]
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	75 [62,5; 80,5]	68 [60; 80]	63 [58; 73]	64 [50; 72]	68 [58; 78]
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , абс.	1,53 [1,12; 1,82]	1,34 [1,05; 1,62]	1,1 [0,81; 1,4]	0,9 [0,69; 1,4]*	1,35 [1,1; 1,44]
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	30 [19; 33]	12,6 [8; 22]*	7,4 [5,6; 11,5]*	13,4 [6; 20]*	9 [6,5; 14]*
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , абс.	0,5 [0,32; 0,75]	0,02 [0,01; 0,04]*	0,1 [0,08; 0,2]*	0,17 [0,11; 0,28]*	0,17 [0,12; 0,22]*
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	7 [4; 9]	8 [7; 11]	7 [4; 10]	6,5 [4,5; 10]	4,4 [3; 7,2]*
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , абс.	0,14 [0,09; 0,18]	0,15 [0,11; 0,19]	0,15 [0,06; 0,21]	0,12 [0,05; 0,2]	0,08 [0,06; 0,11]*
CD14 ⁺ HLADR ⁺ , %	73 [67; 77]	64 [54; 80]	54 [51; 60]*	64 [51; 69]*	59 [53; 71]*
CD14 ⁺ HLADR ⁺ , абс.	1,4 [1,2; 1,7]	1,2 [0,9; 1,6]*	1 [0,9; 1,2]*	1 [0,8; 1,3]*	1,1 [0,1; 1,28]*

Примечание. Здесь и на рисунке: * – статистически достоверные изменения параметров каждого периода наблюдения по сравнению с исходным уровнем до участия в спецоперациях при значении $p < 0,05$.

значениями. Экспрессия TLR2 и TLR4 на моноцитах оставалась на прежнем сниженном уровне. Также спустя 6 мес после выполнения профессиональных обязанностей в зоне со сложной оперативной обстановкой у военнослужащих сохранялось значительное снижение антиген-презентирующей функции моноцитов ($p < 0,05$). При этом функциональная активность нейтрофильных фагоцитов оставалась на прежнем неизменном уровне.

При контрольном обследовании через 12 мес наблюдения после участия в спецоперациях не выявлено клинически значимых изменений в состоянии здоровья военнослужащих. При оценке иммунного статуса документировано восстановление количественного и функционального потенциала НК-клеток. Сохранялись изменения функциональной активности моноцитов: максимально снижалась экспрессия паттерн-распознающих TLR4 и TLR9, а также антиген-презентирующая функция CD14⁺HLA-DR⁺-моноцитов.

Статистически значимые динамические изменения параметров врожденного иммунитета у военнослужащих представлены на рисунке.

Обсуждение

Проведенный анализ продемонстрировал годичную динамику изменений клеточных факторов врожденного иммунитета у военнослужащих, подверженных профессиональному стрессу. Известно, что изменения в эмоциональной сфере значительно модифицируют состояние иммунного ответа [14, 15]. При этом данные о нарушении количественных и функциональных характеристик CD16⁺-лимфоцитов противоречивы [16–19]. В нашем исследовании у военнослужащих, участвовавших в спецоперациях в зоне с неблагоприятной оперативной обстановкой, в ходе динамического наблюдения на фоне неизменного количества CD16⁺-лимфоцитов к 6-му месяцу зарегистрировано значительное снижение цитолитического потенциала за счет уменьшения

числа их гранзим-продуцирующих популяций. Именно гранулоопосредованная цитотоксичность включает каскад реакций, обеспечивающий проникновение гранзима В в атакуемую клетку-мишень (чужеродную или измененную свою) и инициацию ее гибели [20]. Стресс-индуцированные изменения функциональных свойств CD16⁺-лимфоцитов потенциально являются основой для нарушения полноценного функционирования иммунной системы с формированием Т-клеточного иммунодефицита, что может служить диагностическим и прогностическим критерием несостоятельности иммунного ответа.

Изучение начальных этапов иммуногенеза проводили на основании показателей экспрессии паттерн-распознающих рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9),

Изменения экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) и поздних активационных маркеров (HLADR⁺) на моноцитах в динамике у военнослужащих после участия в спецоперациях

обеспечивающих неспецифическое распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) и эндогенных сигналов опасности, обусловленных повреждением собственных молекулярных структур (DAMPs). У военнослужащих после выполнения служебных обязанностей в зоне с неблагоприятной оперативной обстановкой в течение всех 12 мес отмечено статистически достоверное снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9) на моноцитах, наиболее выраженное с 3-й по 6-й месяцы наблюдения. Активация TLR-опосредованного распознавания компонентов микробной стенки описана в условиях неблагоприятного течения иммунодефицитных состояний различного генеза [21, 22]. Угнетение экспрессии TLR, их функции, TLR-сигнальных каскадов (особенно интерферон-зависимых) и снижение TLR-зависимой продукции цитокинов характеризуют процесс хронического воспаления низкого уровня без признаков явной инфекции (стерильного воспаления), который описан при процессах старения (inflammaging, или воспалительного старения) [23–25]. Учитывая молодой возраст обследуемых пациентов и отсутствие значимой хронической соматической патологии, выявленные изменения клеточных параметров врожденного иммунитета требуют дальнейшего изучения в качестве возможных биологических предикторов формирования стресс-индуцированной соматической и иммунопатологии.

Реализация основных функций моноцитов (IgG-опосредованный фагоцитоз, распознавание PAMP/DAMP, синтез цитокинов, антиген-презентация) возможна за счет не только экспрессии TLR, но и поздних активационных маркеров HLA-DR [26, 27]. Уменьшение экспрессии HLA-DR на CD14⁺-моноцитах является значимым прогностическим признаком развития тяжелых бактериальных осложнений [28] и отражает формирование вторичной иммунной недостаточности [29–32]

на фоне нарушения функции презентации антигена. В нашем исследовании у военнослужащих после выполнения служебных обязанностей в районе со сложной оперативной обстановкой в течение 12 мес наблюдения отмечено стойкое статистически значимое снижение показателя антиген-презентирующей функции моноцитов, что подтверждалось снижением экспрессии поздних активационных маркеров (HLA-DR) на поверхности этих клеток.

Заключение

Выполнение служебных обязанностей в зонах со сложной оперативной обстановкой формирует комплекс нарушений на уровне структур, обеспечивающих функцию врожденного иммунитета. Он характеризуется ослаблением защитной цитолитической активности НК-клеток, стойким угнетением процессов TLR-опосредованного антигенного распознавания и презентации на уровне моноцитарного звена иммунной системы при сохраненной фагоцитарной функции нейтрофилов. Изменения количественных и функциональных параметров клеточных факторов врожденного иммунитета сохраняют свою значимость у военнослужащих в течение года после выполнения обязанностей военной службы в зоне со сложной оперативной обстановкой, что свидетельствует о формировании стойких нарушений физиологического процесса адаптации в системе иммунного надзора. Выявленные изменения клеточных параметров врожденного иммунитета требуют дальнейшего изучения в качестве возможных биологических предикторов формирования стресс-индуцированной соматической и иммунопатологии.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования, редактирование – Сизякина Л.П.; сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста – Зайцева Н.С.

Литература

1. Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Филатенкова Т.А., Дмитриенко Е.В. Клеточно-молекулярные механизмы изменения защитных функций организма при черепно-мозговой травме и попытка лечения. Медицинский академический журнал. 2014; 14 (4): 55–62.
2. Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Функциональные особенности врожденного иммунитета в развитии постперикардотомного синдрома у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Медицинский вестник Юга России. 2019; 10 (4): 71–9.
3. Santoro A., Spinelli C.C., Martucciello S. Innate immunity and cellular senescence: The good and the bad in the developmental and aged brain. J. Leukoc. Biol. 2018; 103 (3): 509–24.
4. Ветлугина Т.П., Андросова Л.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Перчаткина О.Е., Отман В.Н., Ключник Т.П. Характеристика врожденного и приобретенного иммунитета при расстройствах адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2020; 120 (8): 76–82.
5. Dhabhar F.S. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: Implications for immunoprotection and immunopathology. Neuroimmunomodulation. 2009; 16: 300–17.
6. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 3.
7. Xu M., Liu P.P., Li H. Innate Immune Signaling and Its Role in Metabolic and Cardiovascular Diseases. Physiol Rev. 2019; 99 (1): 893–948.
8. Di Donato A., Di Giampaolo L., Reale M., Dadorante V., Alparone F., Stocchi M., Fattorini E., Di Gioacchino M., Magrini A., Boscolo P. Effect of occupational stress and anxiety on natural killer lymphocyte activity of men and women employed in a university. Int J. Immunopathol. Pharmacol. 2006; 19 (4): 79–84.
9. Liu J.J., Buisman-Pijman F., Hutchinson M.R. Toll-like receptor 4: innate immune regulator of neuroimmune and neuroendocrine interactions in stress and major depressive disorder. Frontiers in Neuroscience. 2014; 8: 1–15.
10. Nie X., Kitaoka S., Shinohara M., Kakizuka A., Narumiya S., Furuyashiki T. Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E2 synthesis in the brain and their behavioral relevance. Sci Rep. 2019; 9 (1): 17548.
11. Багмет А.Д., Линчак Р.М., Шестопал Н.С. Психосоциальные особенности участников боевых действий, страдающих артериальной гипертензией. Военно-медицинский журнал. 2003; 4: 60.
12. Потемина Т.Е., Зуйкова А.А., Кузнецова С.В., Перешин А.В. Дезадаптивные изменения в нервной системе после воздействия боевого стресса и травм. Вестник медицинского ин-

ститута «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2019; 4 (40): 73–8.

13. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессоустойчивость человека. СПб.: ВМА; 1999. 86 с.

14. Валеев Р.Г., Труфакин С.В., Афтанас Л.И., Козлов В.А., Труфакин В.А. Нейроиммунные взаимоотношения у человека в условиях физиологического покоя и отрицательной эмоциональной активации. Сибирский научный медицинский журнал. 2005; 4: 46–52.

15. Davidson R.J., Coe C.C., Dolski I., Donzella B. Individual differences in prefrontal activation asymmetry predict natural killer cell activity at rest and in response to challenge. *Brain Behav. Immun.* 1999; 13: 93–108.

16. Cañas-González B., Fernández-Nistal A., Ramírez J.M., Martínez-Fernández V. Influence of stress and depression on the immune system in patients evaluated in an anti-aging Unit. *Front. Psychol.* 2020; 4 (11): 1844.

17. Dragos D., Tanasescu M.T. The effect of stress on the defense systems. *J. Med. Life.* 2010; 3 (1): 10–8.

18. Maydych V., Claus M., Dychus N., Ebel M., Damaschke J., Diestel S., Wolf O.T., Kleinsorge T., Watzl C. Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. *PLoS ONE.* 2017; 12 (11): e0188108.

19. Gotovac K., Vidović A., Vukušić H., Krčmar T., Sabioncello A., Rabatić S., Dekariš D., Natural killer cell cytotoxicity and lymphocyte perforin expression in veterans with posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2010; 34 (4): 597–604.

20. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека. *Иммунология.* 2012; 33 (4): 220–4.

21. Муругина Н.Е., Будихина А.С., Муругин В.В., Селезнева Е.М., Чкадуа Г.З., Пашенков М.В. Роль NF-κB в развитии синергического ответа макрофагов человека на сочетанную стимуляцию рецепторов NOD1 и TLR4 *in vitro*. *Иммунология.* 2020; 41 (2): 114–23.

22. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Данилова Д.И. Факторы, ассоциированные с вариативностью течения X-сцепленной агаммаглобулинемии. *Иммунология.* 2020; 41 (6): 550–6.

23. Kong K.F., Delroux K., Wang X., Qian F., Arjona A., Malawista S.E., Fikrig E., Montgomery R.R. Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile virus in the elderly. *J. Virol.* 2008; 82: 7613–23.

24. Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L., Chen S., Towle V., Belshé R.B., Fikrig E., Allore H.G., Montgomery R.R., Shaw A.C. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J. Immunol.* 2010; 184 (5): 2518–27.

25. van Duin D., Shaw A.C. Toll-like receptors in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55 (9): 1438–44.

26. Lee J., Tam H., Adler L., Ilstad-Minnihan A., Macaubas C., Mellins E.D. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS ONE.* 2017; 12 (8): e0183594.

27. Mukherjee R., Kanti Barman P., Kumar Thatoi P., Tripathy R., Kumar Das B., Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: validation in sepsis and system lupus erythematosus. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13886.

28. Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., Давыдова Н.И., Калинина Н.М. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология.* 2018; 20 (6): 815–24.

29. Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.C. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood.* 2011; 118 (5): 16–31.

30. Калужин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал.* 2015; 4: 45–51.

31. Baral P., Batra S., Zemans R.L., Downey G.P., Jeyaseelan S. Divergent functions of Toll-like receptors during bacterial lung infections. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (7): 722–32.

32. Белоглазов В.А., Лугачев Б.И. Молекулярные механизмы роли Толл-подобных рецепторов 4 типа и убиквитин-модифицирующего фермента A20 в патогенезе бронхиальной астмы. *Иммунология.* 2019; 40 (1): 62–7.

■ References

1. Rybakina E.G., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Filatenkova T.A., Dmitrienko E.V. Cell-molecular mechanisms of protective function's changes under traumatic brain injury and ways for its medication. *Medical Academic Journal.* 2014; 14 (4): 55–62. (in Russian)

2. Shlyk I.F., Sizyakina L.P., Sidorov R.V., Shlyk S.V. Functional features of innate immunity in the development of postpericardiotomy syndrome in patients after coronary artery bypass grafting. *Medical Bulletin of the South of Russia.* 2019; 10 (4): 71–9. (in Russian)

3. Santoro A., Spinelli C.C., Martucciello S. Innate immunity and cellular senescence: The good and the bad in the developmental and aged brain. *J. Leukoc. Biol.* 2018; 103 (3): 509–24.

4. Vetlugina T.P., Androsova L.V., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Perchatkina O.E., Otman V.N., Klyushnik T.P. Characteristics of innate and acquired immunity in adaptation disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020; 120 (8): 76–82. (in Russian)

5. Dhabhar F.S. Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection and Immunopathology. *Neuroimmunomodulation.* 2009; 16: 300–17.

6. Tokarev A.R. Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition.* 2019; (3). (in Russian)

7. Xu M., Liu P.P., Li H. Innate Immune Signaling and Its Role in Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Physiol. Rev.* 2019; 99 (1): 893–948.

8. Di Donato A., Di Giampaolo L., Reale M., Dadorante V., Alparone F., Stocchi M., Fattorini E., Di Gioacchino M., Magrini A., Boscolo P. Effect of occupational stress and anxiety on natural killer lymphocyte activity of men and women employed in a university. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19 (4): 79–84.

9. Liu J.J., Buisman-Pijman F., Hutchinson M.R. Toll-like receptor 4: innate immune regulator of neuroimmune and neuroendocrine interactions in stress and major depressive disorder. *Frontiers in Neuroscience.* 2014; 8: 1–15.

10. Nie X., Kitaoka S., Shinohara M., Kakizuka A., Narumiya S., Furuyashiki T. Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E2 synthesis in the brain and their behavioral relevance. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 17548.

11. Bagmet A.D., Linchak R.M., Shestopal N.S. Psycho-emotional characteristics of combatants suffering from arterial hypertension. *Military Medical Journal.* 2003; 4: 60. (in Russian)

12. Potemina T.E., Zuikova A.A., Kuznetsova S.V., Pereshein A.V. Maladaptive changes in the nervous system after exposure to combat stress and trauma. *Bulletin of the Medical Institute «Reaviz»: rehabilitation, doctor and health.* 2019; 4 (40): 73–8. (in Russian)

13. Apchel V.Y., Tsygan V.N. Stress and resistance to stress in human. *Saint Petersburg: VMA; 1999: 86 p.* (in Russian)

14. Valeev R.G., Trufakin S.V., Afanas L.I., Kozlov V.A., Trufakin V.A. Neuroimmune relationships in humans under conditions of physiological rest and negative emotional activation. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2005; 4: 46–52. (in Russian)

15. Davidson R.J., Coe C.C., Dolski I., Donzella B. Individual differences in prefrontal activation asymmetry predict natural killer cell activity at rest and in response to challenge. *Brain Behav. Immun.* 1999; 13: 93–108.

16. Cañas-González B., Fernández-Nistal A., Ramírez J.M., Martínez-Fernández V. Influence of stress and depression on the immune system in patients evaluated in an anti-aging Unit. *Front. Psychol.* 2020; 4 (11): 1844.

17. Dragos D., Tanasescu M.T. The effect of stress on the defense systems. *J. Med. Life.* 2010; 3 (1): 10–8.

18. Maydych V., Claus M., Dychus N., Ebel M., Damaschke J., Diestel S., Wolf O.T., Kleinsorge T., Watzl C. Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. *PLoS ONE.* 2017; 12 (11): e0188108.

19. Gotovac K., Vidović A., Vukušić H., Krčmar T., Sabioncello A., Rabatić S., Dekariš D., Natural killer cell cytotoxicity and lymphocyte perforin expression in veterans with posttraumatic stress disorder.

Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010; 34 (4): 597–604.

20. Abakushina E.V., Kuzmina E.G., Kovalenko E.I. Basic properties and functions of human NK cells. Immunologiya. 2012; 33 (4): 220–4. (in Russian)

21. Murugina N.E., Budikhina A.S., Murugin V.V., Selezneva E.M., Chkadua G.Z., Paschenkov M.V. The role of NF- κ B in the development of a synergistic response of human macrophages to combined stimulation of the NOD1 and TLR4 receptors *in vitro*. Immunologiya. 2020; 41 (2): 114–23.

22. Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Danilova D.I. Factors associated with variability in the course of X-linked agammaglobulinemia. Immunologiya. 2020; 41 (6): 550–6.

23. Kong K.F., Delroux K., Wang X., Qian F., Arjona A., Malawista S.E., Fikrig E., Montgomery R.R. Dysregulation of TLR3 impairs the innate immune response to West Nile virus in the elderly. J Virol. 2008; 82: 7613–23.

24. Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L., Chen S., Towle V., Belshe R.B., Fikrig E., Allore H.G., Montgomery R.R., Shaw A.C. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. J Immunol. 2010; 184 (5): 2518–27.

25. van Duin D., Shaw A.C. Toll-like receptors in older adults. J Am Geriatr Soc. 2007; 55 (9): 1438–44.

26. Lee J., Tam H., Adler L., Ilstad-Minnihan A., Macaubas C., Mellins E.D. The MHC class II antigen presentation pathway in human

monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. PLoS ONE. 2017; 12 (8): e0183594.

27. Mukherjee R., Kanti Barman P., Kumar Thatoi P., Tripathy R., Kumar Das B., Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: validation in sepsis and system lupus erythematosus. Sci. Rep. 2015; 5: 13886.

28. Kalashnikova A.A., Voroshilova T.M., Chinenova L.V., Davydova N.I., Kalinina N.M. Subpopulations of monocytes in healthy individuals and in patients with sepsis. Medical immunology. 2018; 20 (6): 815–24. (in Russian)

29. Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.C. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. Blood. 2011; 118 (5): 16–31.

30. Kaluzhin O.V. The phenomenon of trained immunity and the mechanisms of action of nonspecific immunomodulators. Russian Allergological Journal. 2015; 4: 45–51. (in Russian).

31. Baral P., Batra S., Zemans R.L., Downey G.P., Jeyaseelan S. Divergent functions of Toll-like receptors during bacterial lung infections. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 190 (7): 722–32.

32. Beloglazov V.A., Lugachev B.I. Molecular mechanisms of the role of Toll-like receptors of type 4 and the ubiquitin-modifying enzyme A20 in the pathogenesis of bronchial asthma. Immunologiya. 2019; 40 (1): 62–7. (in Russian)

Сведения об авторах

Зайцева Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
E-mail: n.zaitseva@list.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Сизякина Людмила Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии, директор НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
E-mail: msiziakina@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Authors' information

Natalia S. Zaitseva – PhD, Assistant Prof. of the Clinical Immunology and Allergology Chair, RostSMU of the MOH of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
E-mail: n.zaitseva@list.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4170-1180>

Lyudmila P. Siziakina – MD, PhD, Prof., Head of Clinical Immunology and Allergology Chair, Director of the Research Institute of Clinical Immunology, RostSMU of the MOH of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
E-mail: msiziakina@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>