

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-35-45>

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КЛАССОВ М, А, G И КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕМЕНТА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

ПОНАСЕНКО А.В. *, ХУТОРНАЯ М.В., ЦЕПОКИНА А.В., КУДРЯВЦЕВА Ю.А

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Установить особенность динамики компонентов системного иммунитета при полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов с инфекционным эндокардитом подострого течения (80 случаев поражения нативных тканей и 30 случаев деструкции биологического протеза клапана сердца). Концентрацию биологических маркеров в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа: наборами для *in vitro* количественного определения циркулирующих иммунных комплексов C3d и C1q, содержащих IgG, методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами производителей - CIC-C3d (IBL, Нидерланды) и CIC-C1q (BUHLMANN, Швеция). Количественное определение C5a компонента комплемента проводили с использованием набора «HUMAN C5a EISA TEST KIT» (Nuncult Biotech, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя. Уровень С-реактивного белка (CRP) определяли набором «hsCRP ELISA» (Biomerica, США). Концентрации общих циркулирующих иммуноглобулинов классов А, М и G проводили с использованием наборов «IgA общий-ИФА-БЕСТ»,

«IgM общий-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) соответственно.

Результаты. Установлено, что пациенты старше 50 лет имеют системное воспаление в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца в 2 раза чаще по сравнению с более молодыми пациентами и в 3 раза чаще – полиорганную недостаточность как осложнение хирургического лечения клапанного порока. Выявлены особенности напряженности иммунного ответа у лиц пожилого возраста, ассоциированные с рисками развития полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца: повышение концентраций компонента C3d и компонента C5a и низкое содержание IgM и IgG. Концентрация IgM ниже 9,50 мг/мл, IgG ниже 2,00 мг/мл увеличивает риск развития полиорганной недостаточности в три раза (3,07 (1,96-4,04), $p=0,001$).

Заключение. Данные исследования могут быть использованы для составления прогнозов при оценке риска развития осложнений у данной категории пациентов.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, кардиохирургия, полиорганная недостаточность, иммуноглобулины, компоненты комплемента, оценка риска.

Для цитирования:

Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Кудрявцева Ю.А. Иммуноглобулины классов М, А, G и компоненты комплемента в качестве маркеров развития полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде хирургического лечения инфекционного эндокардита. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 35-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-35-45>

*Корреспонденцию адресовать:

Понасенко Анастасия Валериевна, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: [понаав@kemcardio.ru](mailto:pонаав@kemcardio.ru)
©Понасенко А.В. и др.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаменталь-

ной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

ORIGINAL RESEARCH

IgM, IgA, IgG, AND COMPLEMENT COMPONENTS AS PRE-OPERATIVE MARKERS FOR THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS IN EARLY POST-OPERATIVE PERIOD

ANASTASIA V. PONASENKO**, MARIA V. KHUTORNAYA, ANNA V. TSEPOKINA, YULIYA A. KUDRYAVTSEVA

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

English ►**Abstract**

Aim. Here, we studied whether the immunoreactivity in pre-operative period defines early postoperative complications in patients with infective endocarditis (IE).

Materials and Methods. We consecutively enrolled 110 patients with subacute IE (80 with native-valve IE and 30 with prosthetic valve IE) who underwent a heart valve replacement, then measuring the levels of IgM, IgA, IgG, and complement components in their serum and evaluating their correlation with an adverse early postoperative outcome.

Results. Compared with patients < 50 years of age, those ≥ 50 years of age had 2-fold and 3-fold higher prevalence of systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome in the early postoperative period. Notably, these numbers correlated with increased C3d and C5a along with reduced Ig M and IgG. IgM below 9.5 mg/mL and IgG below 2.0 mg/mL indicated a 3-fold higher risk of multiple organ dysfunction

syndrome (OR = 3.07, 95% CI = 1.96-4.04, p=0,001).

Conclusion. Serum IgM, IgG, and complement factors C3d and C5a may be used as prognostic markers of multiple organ dysfunction syndrome in the early postoperative period.

Keywords: infective endocarditis, cardiac surgery, multiple organ dysfunction syndrome, immunoglobulins, complement components, risk assessment.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 «Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

For citation:

Anastasia V. Ponassenko, Maria V. Khutornaya, Anna V. Tsepokina, Yuliya A. Kudryavtseva. IgM, IgA, IgG, and complement components as pre-operative markers for the development of multiple organ dysfunction syndrome in patients with infective endocarditis in early postoperative period. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 35-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-35-45>

****Corresponding author:**

Dr. Anastasia V. Ponassenko, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: ponaav@kemcardio.ru

©Dr. Anastasia V. Ponassenko et al.

Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) актуальна во многих странах мира. Согласно данным многочисленных зарубежных и российских исследований, заболеваемость ИЭ в год составляет 3–10 случаев на 100 тыс. человек [1,2]. Одновременно, несмотря на развитие методов диагностики и лечения, летальность при ИЭ остается высокой и составляет более 20%. В структуре смертности при ИЭ в настоящее время важную роль играют осложнения после хирургической коррекции пороков клапанов, возникшие в результате микробной колонизации клапанных структур сердца. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН) – сочетание недостаточности функций различных органов и систем диагностируется после операций в условиях ИК у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ). ПОН является основной причиной летальных исходов в клинической практике интенсивной терапии [3], которая составляет более чем 50% всех случаев и пока не имеет тенденции к снижению [4]. Точные патофизиологические пути развития ПОН к настоящему моменту не известны, но многие данные указывают на то, что во время проведения хирургического вмешательства и экстракорпорального кровообращения инициируется цепь событий, сопровождающаяся активацией одновременно нескольких эндогенных метаболических путей и развитием системного воспалительного ответа (СВО). Дискоординация во времени и выраженности системной воспалительной реакции в итоге приводит к нарушению функций органов и систем и выражается в развитии синдрома ПОН [5,6]. Многими авторами, исследующими данную проблему, предполагается, что самый важный механизм, лежащий в основе развития ПОН – иммунная дисрегуляция [3,5]. Одновременно в ранее проведенных исследованиях установлено, что течение подострого инфекционного эндокардита сопровождается общими признаками нарушения показателей иммунологической реактивности [7]. Еще более 20 лет назад показано, что нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета занимают ведущее место в патогенезе ИЭ [8]. Наблюдается появление циркулирующих противотканевых антител, отражающих перенастройку В-лимфоцитов на тканевые антигены хозяина и развитие аутоиммунного процесса на фоне увеличения концентрации циркулирующих иммунных комплексов и С3 компонента комплемента. У большинства паци-

ентов с ИЭ отмечается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), увеличены уровни сыровоточных IgA, IgM, IgG, титры ревматоидного фактора [9]. Такое длительное напряжение иммунного фона приводит к сокращению резервных возможностей регуляции иммунного гомеостаза. В связи с этим можно предполагать, что дисфункция иммунной системы с одновременным разнонаправленным действием на отдельные патогенетические пути обеспечивает формирование и прогрессирование ПОН у этой категории пациентов. Таким образом, определение ранних и надежных признаков риска развития ПОН может оказаться полезным для профилактики этого тяжелого клинического состояния и обеспечить снижение количества летальных исходов у пациентов с инфекционным эндокардитом, проходящих хирургическую коррекцию клапанного порока.

Для клинической оценки тяжести ПОН широко используется шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure) [10]. Однако эта шкала используется для оценки состояния пациента в ОРИТ, но не применима для предоперационной оценки риска развития ПОН на дооперационном этапе. Выраженность системного воспалительного ответа (СВО) оценивается в ОРИТ с помощью объективной шкалы оценки тяжести состояния больных APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II по W. Knaus et al., 1985). Однако и она, также как и шкала SOFA, не применима для использования в прогностических целях. Шкала EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) предназначена для оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования и также используется для оценки риска оперативных вмешательств при клапанной патологии, как с искусственным кровообращением, так и без него [11], но не отражает всех рисков, связанных с состоянием иммунитета у пациентов с инфекционным эндокардитом. По мере накопления знаний все больше исследователей утверждают, что следует уделять внимание именно исследованию иммунитета у кардиохирургических пациентов [12–14].

Таким образом, для улучшения шкал оценки рисков неблагоприятного исхода хирургической коррекции клапанной патологии у пациентов с инфекционным эндокардитом необходим поиск дополнительных маркеров, имеющих как высокую предсказательную способность, так и

Таблица 1.

Клинико-лабораторные признаки разделения на группы по клиническому течению раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца.

Table 1.

Clinicopathological features of patients with a distinct clinical course in the early postoperative period upon heart valve replacement because of IE.

Критерий / Criterion	Группа / Group		
	Без осложнений / Without complications	СВО / Systemic inflammatory response syndrome	ПОН / Multiple organ dysfunction syndrome
SOFA, баллы / SOFA score	0	1-3	4 и более
APACHEII, баллы / APACHEII score	0-5	6-11	12 и более
Жидкостный баланс / Fluid balance	Положительный / positive	Отрицательный / negative	Резко отрицательный / distinctly negative
Потребность в норадреналине / Need in norepinephrine	Нет / no	Однократное введение / Single introduction	Длительное введение / Long introduction
SvO ₂ , %	70 (68;79)	65 (60;67)	60 (58;67)
EuroSCORE	0-2	2-5	2-5

простоту исполнения в практическом здравоохранении.

Цель исследования

Установить особенность динамики компонентов системного иммунитета при полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материалы и методы

Характеристика исследуемых групп

В исследование включено 110 пациентов с диагнозом «инфекционный эндокардит», получивших хирургическое лечение в объёме протезирования клапанов сердца в кардиохирургическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с марта 2015 по март 2019 гг.

По результатам клинической картины в раннем послеоперационном периоде (в отделении ОРИТ) были сформированы три группы срав-

нения: первая – 39 человек без особенностей течения послеоперационного периода (группа – «Без осложнений»), вторая – 49 человек с признаками осложненного системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде (группа СВО), третья – 22 человека с выявленными в раннем послеоперационном периоде признаками недостаточности функций двух или более органов и систем (группа ПОН).

Клинико-лабораторные признаки пациентов, характеризующие разделение пациентов на группы по клиническому течению раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца у пациентов с ИЭ, представлены в **таблице 1**.

В общей обследованной группе преобладали мужчины (71 против 39 женщин). Половозрастные характеристики пациентов, вошедших в определённые группы, сформированные по одному из клинико-лабораторных вариантов системного воспаления в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца, представлены в **таблице 2**.

Таблица 2.

Распределение пациентов по полу и возрасту в группах, сформированных в зависимости от течения послеоперационного периода.

Table 2.

Distribution of patients with distinct early postoperative clinical course by age and gender.

Группа / Group	Средний возраст / Average age	Мужчины / Males		Женщины / Females	
		n	%	n	%
Без осложнений / without complications (n=39)	42 (33; 51)	27	75	9	25
СВО / Systemic inflammatory response syndrome (n=49)	50 (35; 58)	32	65	17	35
ПОН / Multiple organ dysfunction syndrome (n=22)	60 (56; 68)	12	48	13	52

Диагноз «Инфекционный эндокардит» установлен на основании клинической картины, данных эхо-кардиографического исследования (ЭхоКГ), микробиологических исследований крови (посевы на дифференциальные питательные среды). У всех включённых в исследование пациентов при ЭхоКГ визуализировались подвижные вегетации на клапанах, флуктуирующие в соответствии с током крови. Дополнительно диагноз верифицировали по международным модифицированным критериям Duke (1 большой и 1 малый критерий или 3 малых критерия), 2005 г. Положительными бактериологическими посевами, проведёнными на этапе госпитализации в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и предоперационной подготовки, подтвержден 21 случай заболевания. В качестве возбудителя ИЭ *Staphylococcus aureus* идентифицирован при посевах в 30% случаев, по 15% случаев пришлось на *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidermidis*. Другие микроорганизмы, такие как *Streptococcus viridians*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus equi*, *Acinetobacter lwoffii* и прочие, выявлялись менее чем в 10% или в единичных посевах.

Для подтверждения первичного диагноза изучали гистологическим методом состояние клапана и прилежащих тканей сердца, удалённых во время протезирования поврежденного клапана (визуально определяемые вегетации на поверхности клапанных структур, нарушение слоев тканей клапана, лейкоцитарная инфильтрация, положительная окраска на бактерии).

У всех пациентов выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии IА – IБ (по классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, 1935), функциональный класс ХСН по международной классификации NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов, 1994) варьировал от II до III. Инфекционный эндокардит нативного клапана установлен у 72,30% всех обследованных (80 пациентов), ИЭ биологического протеза клапана сердца – у 27,70% (30 пациентов). Время функционирования протеза клапана до момента клинического проявления дисфункции протеза, обусловленного инфекционным эндокардитом, варьировало от 6 месяцев до 9 лет. Стоит отметить, что в 12,70% случаев (14 пациентов) одновременно развился инфекционный эндокардит на нативном клапане и про-

тезе другого клапана сердца. В 39,10% случаев инфекционный эндокардит поражал митральный клапан (n=43), а аортальный – в 19,10% (n=21). Одновременное поражение митрального и аортального клапанов выявлено у 20 пациентов (18,2% от всех случаев). К моменту оперативного вмешательства во всех случаях ранее проведена медикаментозная терапия для компенсации проявлений сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний, активность инфекционного эндокардита минимизировали проведением предварительного консервативного лечения с применением антибактериальной терапии. Все оперативные вмешательства по протезированию клапанов сердца проводились в условиях искусственного кровообращения (ИК). Длительность ИК при проведении операции по клапанному протезированию составила 115 (85; 150) минут, а время пережатия аорты – 81 (60; 109) минуту. Органопroteкцию осуществляли путем кардиopleгии кровью (35,45% случаев, n=39) и препаратом «Кустодиол» (CUSTODIOL, Германия), (64,55%, n=71). Во время хирургического вмешательства замещающую терапию свежемороженой донорской плазмой получили 25 пациентов (22,73 %), трансфузионную терапию донорской свежемороженой плазмой в сочетании с компонентами крови (эритромаасса и тромбоконцентрат) провели 75 пациентам (68,18%).

Посевы крови на культуральные дифференциальные питательные среды произведены трехкратно в первые сутки после операции. Положительных результатов не получено.

Наиболее частыми осложнениями послеоперационного периода являлись сердечная недостаточность (81,08%, n=60) и легочная недостаточность (35,14%, n=26). Острая почечная недостаточность зарегистрирована у 7 пациентов (9,46%), а острая печеночная недостаточность – у 6 (8,11 %). Неврологические расстройства наблюдались у 7 человек (9,46%), острое нарушение мозгового кровообращения – у 6 (8,11%). Сочетание недостаточности двух и более систем органов диагностировано у 29 пациентов (31,9%).

Сбор биологического материала для исследования

Для получения сыворотки кровь собирали из центральной локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки с активатором свертывания производства Vacuette (Greinerbio-one, Австрия)

натошак, в покое, в объёме 9 миллилитров, за сутки до предполагаемого хирургического вмешательства. Для осаждения форменных элементов пробирку с кровью выдерживали 20–30 мин. и затем центрифугировали (1500 об./мин. в течение 15 мин.). Сыворотку аликвотировали по 300 мкл в стерильные пробирки типа «Эппендорф», маркировали, архивировали до проведения исследования в морозильной камере при -70°C . В день исследования аликвоту размораживали в условиях холодильника (-2°C) в течение двух часов, затем доводили до комнатной температуры на лабораторном столе при комнатной температуре, встряхивали и проводили короткое центрифугирование для сброса капель. Повторное замораживание сыворотки не проводили. Все остатки и отходы после проведения исследования утилизировали согласно установленным требованиям.

Иммуноферментный анализ

Концентрацию биологических маркеров в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа: наборами для *invitro* количественного определения циркулирующих иммунных комплексов C3d и C1q, содержащих IgG, методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами производителей – CIC–C3d (IBL, Нидерланды) и CIC–C1q (BUHLMANN, Швеция). Количественное определение C5a компонента комплемента проводили с использованием набора «HUMAN C5a EISA TEST KIT» (Hycult Biotech, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя. Уровень С-реактивного белка (CRP) определяли набором «hsCRPELISA» (Biomerica, США). Концентрации общих циркулирующих иммуноглобулинов классов А, М и G проводили с использованием наборов «IgA общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) соответственно.

Статистическая обработка

Анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Statistica 10.0 и GraphPadPrism 8.0, используя методы непараметрической статистики. Проверка нормальности распределения данных проведена методом Колмогорова-Смирнова. Для сравнения данных, полученных для разных групп, использованы методы Краскела-Уолиса и U-критерий Манна-Уитни. Средние значения выражали в

виде медианы и интерквартильного размаха (ME (25Q;75Q)). Учитывая небольшой объём выборки исследования, приняли считать статистически значимыми различия при р-уровне менее 0,001 ($p < 0,001$).

Результаты и обсуждение

Установлено, что пациенты старшей возрастной группы (старше 50 лет) имеют системное воспаление в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца в 2 раза чаще по сравнению с более молодыми пациентами, а полиорганную недостаточность как осложнение хирургического лечения клапанного порока – в 3 раза чаще (**таблица 1**). Выявленная закономерность соответствует имеющимся на настоящий момент данным о сложностях хирургического лечения инфекционного эндокардита у пациентов старшего возраста [15]. Выявляемые осложнения хирургического лечения чаще обусловлены затруднениями в диагностике ИЭ у этой категории больных и связаны с наличием сопутствующих заболеваний, маскирующих клиническое проявление ИЭ на ранних этапах, отсутствием выраженной лихорадки, а эхокардиография может быть малоинформативна при наличии возрастного кальциноза. В раннем послеоперационном периоде у таких пациентов застойная сердечная и гепаторенальная недостаточность, также как и общемозговые симптомы, развиваются чаще вследствие длительной общей интоксикации.

Оценивая состояние иммунного ответа на дооперационном этапе в группах, разделённых по клиническим признакам наличия осложнений в раннем послеоперационном периоде, выявили, что активность воспаления, оцениваемая по концентрации С-реактивного белка (СРБ), у пациентов группы ПОН в этот период статистически значимо ($p = 0,0001$) выше (**таблица 3**).

Тем не менее по результатам межгруппового анализа определено, что нельзя использовать уровень СРБ как маркер риска полиорганной недостаточности из-за отсутствия статистически значимых отличий в его концентрациях между группами пациентов с гладким течением послеоперационного периода и группой пациентов с СВО ($p = 0,066$), а также между группами с СВО и группой с признаками полиорганной недостаточности (**рисунок 1**).

Схожа с определением концентрации СРБ ситуация с определением концентрации общего

Показатель/ Parameter	Группа/Group			p
	Без осложнений/ Without complications (n=39)	CBO/Systemic inflammatory response syndrome (n=49)	ПОН/Multiple organ dysfunction syndrome (n=29)	
IgA, мг/мл/ IgA, mg/mL	2,37 (2,07; 3,17)	2,36 (1,60; 3,18)	1,61 (1,37; 2,34)	0,002
IgM, мг/мл/ IgM, mg/mL	1,60 (1,41; 1,84)	1,12 (0,94; 1,62)	0,74 (0,59; 0,85)	0,0001
IgG, мг/мл / IgG, mg/mL	3,94 (2,71; 5,58)	3,46 (2,28; 5,98)	1,76 (1,63 1,82)	0,0001
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/L	14,0 (10,7; 16,3)	15,7 (11,6; 21,0)	21,5 (15,8; 24,0)	0,0001
C3d-IgG, МкгЭкв/мл C3d-IgG, µg/mL	18,9 (14,9; 26,1)	23,4 (19,1; 27,6)	37,9 (35,1; 43,4)	0,0001
C1C-C1q, нг/мл/ C1C-C1qng/mL	7,2 (5,9; 11,6)	14,2 (10,7; 17,2)	11,5 (7,2; 18,3)	0,0001
C5a-desArg, нг/мл/ C5a-desArg, ng/mL	2,8 (2,0; 4,3)	4,2 (2,9; 5,5)	6,1 (5,4; 8,1)	0,0001

Таблица 3.

Сывороточные концентрации биологических маркеров иммунного ответа у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе протезирования клапанов сердца в зависимости от течения раннего послеоперационного периода

Table 3.

Serum concentrations of immune response biomarkers in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period

IgA (рисунок 2). При наличии статистически значимых ($p < 0,001$) отличий в сывороточном содержании общего IgA у лиц группы «Без осложнений» от такового у пациентов группы «ПОН» в раннем послеоперационном периоде не получено достоверного подтверждения отличия концентраций при попарном сравнении анализируемых групп (рисунок 2).

Подтверждая ранее полученные данные других авторов [16], отмечаем, что концентрации IgA у лиц группы ПОН, относящихся к старшей возрастной категории, снижены. На фоне дефицита IgA у этой категории пациентов выше частота возрастных нарушений биоценоза кишечника [17,18], а нарушения в кишечном микро-

Рисунок 2.

Концентрации общих иммуноглобулинов классов А, М и G у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе обследования в зависимости от течения раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца

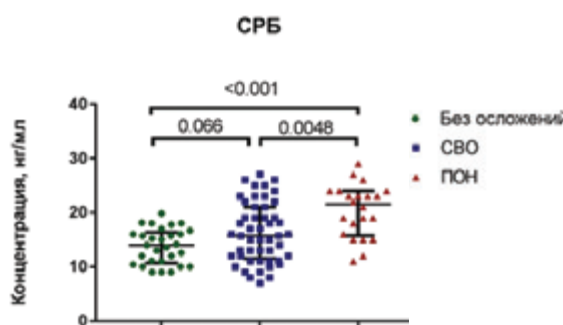


Рисунок 1.

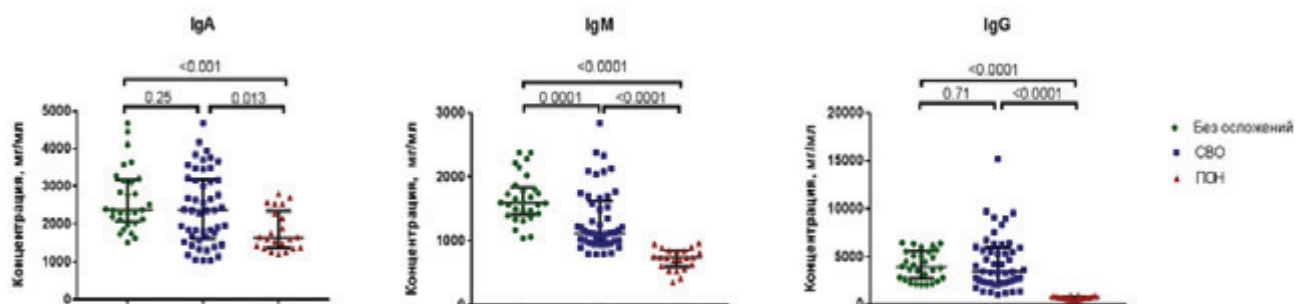
Концентрации C-реактивного белка у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе обследования в зависимости от течения раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца

Figure 1.

Serum concentrations of immune response biomarkers in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period

Figure 2.

IgA, IgM, and IgG levels in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period



биотическом пейзаже приводят к повышенной кишечной проницаемости и эндотоксемии [19], что может иметь значение для формирования полиорганной недостаточности, так как увеличивается риск активации воспаления и увеличения эндотоксической нагрузки при транслокации кишечной микрофлоры, которая сопровождает операции, проводимые с использованием экстракорпорального кровообращения.

IgA, продуцируемый большинством плазматических клеток (костного мозга, селезенки и лимфатических узлов), является важным звеном гуморального иммунитета. Точные функции сывороточного IgA изучены мало, однако известно, что сывороточный IgA может активировать комплемент по альтернативному пути и способен обезвреживать микробы и токсины [20,21]. При низких титрах сывороточного IgA происходит мономерное взаимодействие с трансмембранным рецептором FcαRI миелоидных клеток, что инициирует запуск ингибирующих сигналов, блокирующих активацию воспалительного ответа [22,23]. В то же время существует предположение, что сывороточный IgA является потенциальным регулятором образования иммунных комплексов, и его пониженные уровни, вероятно, способствуют образованию иммунных комплексов с участием других антител [24]. Стойкие иммунные комплексы вызывают высвобождение цитокинов иммунными клетками, обеспечивая хроническое течение воспалительного иммуноопосредованного ответа, создавая порочный круг, который и приводит к повреждению собственных тканей. Все вышеперечисленное может определять пролонгирование воспалительного ответа у пожилых людей.

В 2018 году Мальцева Н. В. с соавторами [25] показали, что уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA), определяемый в сыворот-

ке крови больных ИЭ, может служить лучшим из иммунных показателей в качестве дифференцировочного критерия острого и подострого инфекционного эндокардита. Концентрации sIgA менее 10 мг/л ассоциировались с клиническим течением подострого ИЭ, что также характеризует иммунопатологические изменения, связанные с угнетением функции В-лимфоцитов, которые возможны не только по причине длительного вялотекущего воспаления, но и, в нашем исследовании, как отражение возрастных особенностей у пожилых.

Наиболее значимые отличия отмечены при определении концентрации IgM и IgG (рисунок 2). Низкие концентрации этих иммуноглобулинов на дооперационном этапе у пациентов с полиорганной недостаточностью демонстрируют срыв адаптационных процессов и дифференцируют эту группу лиц как имеющих наибольший риск осложнений послеоперационного периода. Установлено, что концентрации IgM ниже 9,50 мг/мл, а IgG ниже 2,00 мг/мл увеличивают риск развития полиорганной недостаточности в 3 раза (3,07 (1,96-4,04), $p=0,001$).

Циркулирующие иммунные комплексы, имеющие в своём составе IgG и C1q компонент комплемента, не имеют дифференцирующего значения для определения риска полиорганной недостаточности. Однако их концентрации статистически значимо ниже у лиц с гладким течением послеоперационного периода (рисунок 3).

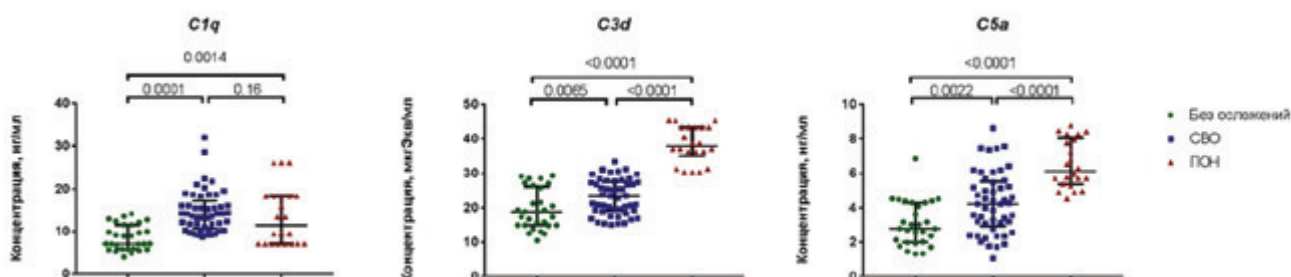
Наиболее выражены изменения, характеризующие активацию системы комплемента по альтернативному пути. Так, количество циркулирующих иммунных комплексов с компонентом C3d и концентрация компонента C5a статистически значимо выше у пациентов с развившейся в послеоперационном периоде полиорганной недостаточностью (рисунок 3).

Рисунок 3.

Концентрации циркулирующих иммунных комплексов и C5a компонента комплемента у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе обследования в зависимости от течения раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца

Figure 3.

Concentrations of circulating immune complexes and C5a complement component in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period



Система комплемента является мощным эффекторным механизмом врожденного иммунного ответа [26]. Всего система комплемента включает более 30 белков, обнаруживаемых как в системном кровотоке, так и в тканях. После активации одного из трех каскадов комплемента происходит ряд протеолитических и белок-белковых взаимодействий, приводящих к опсонизации микробных агентов или молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями клеток и тканей, привлечению лейкоцитов к месту инфекции или повреждения и/или лизису патогена [27]. Ранее считалось, что основной функцией комплемента является активация врожденной иммунной системы. Однако в настоящее время в исследовательских публикациях появляется все больше сообщений о новых функциях белков комплемента в модулировании адаптивного иммунитета, включая прямые и косвенные эффекты на активацию Т-клеток. Van der Touw с соавторами продемонстрировали возможность сигнальных путей комплемента через компоненты C3a и C5a активировать белки передачи внеклеточных сигналов PI3K γ и Akt во всех клетках [28]. Сигнальный путь PI3K γ /Akt способствует активации Th1 в Tregs, но также может усиливать цитотоксичность NK-клеток через контроль экспрессии фосфорилированного транскрипционного фактора FoxpO1 (предотвращая индукцию Foxp3) [29]. Отчет группы Carroll и Isenman подчеркнул роль компонента C3d в усилении ответа В-клеток на антиген [30].

Несмотря на то, что ряд авторов [31] указывают на необходимость дальнейшей работы, чтобы оценить, взаимодействует ли C5a напрямую с Т-клетками для модуляции индукции и стабильности Tregs у людей, и определить специфические сигнальные пути у человека, уже сейчас ясно, что роль системы комплемента в регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета велика и в будущем возможно использовать это звено иммунного ответа в качестве терапевтической мишени.

Таким образом, выявленное в нашем исследовании увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов с компонентом C3d и концентрация компонента C5a при развитии

полиорганной недостаточности может быть как звеном патогенеза формирования органной дисфункции, так и свидетельством происходящей дискоординации в иммунном ответе, активированном при открытой операции по замене клапана сердца, проводящейся с использованием искусственного кровообращения на фоне уже имеющихся нарушений врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа у лиц с подострым инфекционным эндокардитом.

На основании данного исследования в клиническую практику ОРИТ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» внедрена новая медицинская технология «Способ прогнозирования развития осложнений после протезирования клапанов сердца у пациентов с инфекционным эндокардитом на основании комплекса воспалительных маркеров, определяемых в сыворотке крови», которая успешно прошла апробацию и позволила принять решение о применении дополнительных терапевтических мер профилактической направленности.

Заключение

Наша работа продемонстрировала наличие дискоординации иммунного ответа у лиц с подострым течением инфекционного эндокардита еще на дооперационном этапе протезирования клапанов сердца, что имеет клиническое выражение в развитии ранних послеоперационных осложнений хирургического лечения клапанного порока. Наибольшее прогностическое значение для оценки риска развития полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования имеют низкие значения концентраций IgM и IgG при параллельном определении высоких концентраций циркулирующих иммунных комплексов, содержащих C3d компонент комплемента и высокие концентрации C5a компонента комплемента. Клиническая апробация полученных в результате исследования данных подтвердила эффективность использования этих маркеров при оценке риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца у пациентов с подострым инфекционным эндокардитом.

Литература :

1. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017;16(1):63-70.<https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192>
2. Данилов А. И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(4):107-111.
3. Бабаев М.А., Еременко А.А., Винницкий Л.И., Бунятян К.А. Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного

- кровообращения. *Общая реаниматология*. 2010;6(3):76-81. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-76>.
4. Бабаев М. А. Еременко А.А., Минболатова Н.М. Дземешкевич С.Л. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;2:119-123.
 5. Партылова Е.А., Петрищев Ю.И., Кудрявцев И.В. Малкова О.Г., Левит А.Л. Состояние иммунитета и его влияние на частоту развития полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце. *Общая реаниматология*. 2019;15(4):32-41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-32-41>
 6. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Савостьянова Ю.Ю., Григорьев Е.В. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:71-76.
 7. Асанов М.А., Понасенко А.В. Роль комплекса IL-33/ST2 в модуляции иммунного ответа при инфекционном эндокардите (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(2):120-131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-120-131>
 8. Воробьева А.М., Баланник З.Т., Руденко А.В., Ходаковская Л.Н., Беспалова Е.Я., Войтюк Т.В. Результаты изучения некоторых показателей иммунореактивности у хирургических больных инфекционным эндокардитом. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 1998;2-3:47-49.
 9. Беганская Л.А., Ройтман А.П., Бугров А.В., Долгов В.В., Морозов А.Г., Федорова Т.А. Современная лабораторная диагностика инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины. *Медицинский алфавит*. 2017;1(6):11-19.
 10. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ. Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1609-1>
 11. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-882. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00799-6)
 12. Keynan Y, Singal R, Kumar K, Arora RC, Rubinstein E. Infective endocarditis in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013;29(4):923-951. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.011>
 13. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбараш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(6):48-59.
 14. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Scheffold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp*. 2014;5(1):49. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>
 15. Бурлова Е.С., Лукьянова О.В., Аркадьева Г.В. Клинический опыт диагностики и лечения инфекционного эндокардита у больного пожилого возраста. *Лечебное дело*. 2015;1:27-31.
 16. Сергеева Е.В. Состояние иммунитета у лиц пожилого возраста. *Экология человека*. 2010;5:55-58.
 17. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Кардиодигестивные ассоциации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;6(142):4-8.
 18. Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В., Шевьева Е.Н. Микробиоценоз кишечника при ревматоидном артрите в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология*. 2011;17(3-4):8-12.
 19. Плотнокова Е.Ю., Краснов О.А. Метаболический синдром и кишечная микрофлора: что общего? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;12(112): 64-73.
 20. Шитикова М.Г. Иммуноглобулин А (IgA): строение, рецепторы взаимодействия, селективный дефицит. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2019;1: 52-60. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.52>
 21. Aleyd E, van Hout MW, Ganzevles SH, Hoebe KA, Everts V, Bakema JE, van Egmond M. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fcα receptor 1. *J Immunol*. 2014;192(5):2374-83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300261>
 22. Bakema JE, van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor FcαRI: a multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6):612-624. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.36>
 23. van Gool MMJ, van Egmond M. IgA and FcαRI: Versatile Players in Homeostasis, Infection, and Autoimmunity. *Immunotargets Ther*. 2021;9:351-372. <https://doi.org/10.2147/ITT.S266242>
 24. Leong KW, Ding JL. The unexplored roles of human serum IgA. *DNA Cell Biol*. 2014;33(12):823-829. <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2639>
 25. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Архипова С.В., Горбатовский Я.А. Способ дифференциальной диагностики остро и подостро инфекционного эндокардита по иммунному показателю. Патент РФ на изобретение № 2017137094. 18.12.2018. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_37364390_55767342.PDF. Ссылка активна на 26 августа 2019.
 26. Clarke EV, Tenner AJ. Complement modulation of T cell immune responses during homeostasis and disease. *J Leukoc Biol*. 2014;96(5):745-756. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0214-109R>
 27. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chiment MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):532-541. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000633>
 28. van der Touw W, Cravedi P, Kwan WH, Paz-Artal E, Merad M, Heeger PS. Cutting edge: Receptors for C3a and C5a modulate stability of alloantigen-reactive induced regulatory T cells. *J Immunol*. 2013;190(12):5921-5925. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300847>
 29. Kwan WH, van der Touw W, Paz-Artal E, Li MO, Heeger PS. Signaling through C5a receptor and C3a receptor diminishes function of murine natural regulatory T cells. *J Exp Med*. 2013;210(2):257-268. <https://doi.org/10.1084/jem.20121525>
 30. Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*. 2012;37(2):199-207. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.002>
 31. Strainic MG, Liu J, Huang D, An F, Lalli PN, Muqim N, Shapiro VS, Dubyak GR, Heeger PS, Medof ME. Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4+ T cells. *Immunity*. 2008;28(3):425-435. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.001>

References:

1. Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. Updated recommendations of the european society of cardiology for the management of patients with infective endocarditis. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2017;16(1):63-69. (In Russ). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192>
2. Danilov AI, Kozlov RS, Ljamec LL. Structure of risk factors of infective endocarditis in russian federation. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2018;17(4):107-111. (In Russ).
3. Babayev MA, Yeremenko AA, Vinnitsky LL, Bunyatyan KA. Causes of multiple organ dysfunction during cardiosurgical operations under extracorporeal circulation. *General reanimatology*. 2010;6(3):76-81. (In Russ). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-76>
4. Babaev MA, Eremenko AA, Minbolatova NM, Dzemeshkevich SL. The multiple organ failure syndrome after cardiac surgery with artificial blood circulation. *Khirurgiya. Pirogov russian journal of surgery*. 2013;2(2): 119-123. (In Russ).
5. Partylova EA, Petrishchev JuI, Kudryavtsev IV, Malkova OG, Levit AL. Immunity and Its Effect on the Incidence of Multiple Organ Failure in Patients after the Heart Surgery. *General reanimatology*. 2019;15(4):32-41. (In Russ). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-32-41>
6. Ponasenko AV, Hutornaja MV, Golovkin AS, Savost'janova JuJu, Grigor'ev EV. Vklad provospalitel'nyh citokinov v formirovaniyesistemnogovospalitel'nogootvetaposleoperacijprotezirovaniyaklapanovserdca. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2013;4:71-76. (In Russ).
7. Asanov MA, Ponasenko AV. The role of IL-33/ST2 system in the modulation of the immune response in infective endocarditis (a literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2): 20-131. (In Russ). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-120-131>
8. Vorobjeva AM, Balannik ZT, Rudenko AV, Khodakovskaya LN, Беспалова Е.Я., Войтюк Т.В. The results of investigation of some indices of immunoresponsibility among patients with bacterial endocarditis surgically operated. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 1998;2-3:47-49. (In Russ).
9. Beganskaya LA, Roytman AP, Bugrov AV, Dolgov VV, Morozov AG, Fyodorova TA. Modern laboratory diagnosis of infective endocarditis from standpoint of evidence-based medicine. *Medical alphabet*. 2017;1(6):11-19. (In Russ).
10. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ. Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1609-1>
11. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic Euro-

- SCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-882. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00799-6)
12. Keynan Y, Singal R, Kumar K, Arora RC, Rubinstein E. Infective endocarditis in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013;29(4):923-951. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.011>
 13. Ponasenko AV, Sinitcky MJu, Khutornaya MV, Barbarash OL. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *General reanimatology*. 2017;13(6):48-59. (In Russ). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-48-59>
 14. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Schefold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med*. 2014;5(1):49. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>
 15. Burlova ES, Lukiyanova O.V., Arkadieva G.V. Diagnosis and treatment of infective endocarditis in elderly patient: case report. *Lechebnoe de- lo*. 2015;1:27-31. (In Russ).
 16. Sergeeva EV. The status of immunity of elderly people. *Human ecology*. 2010;5:55-58. (In Russ).
 17. Lazebnik LB, Komissarenko IA, Levchenko SV. Cardio digestive association. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2017;(6):4-8. (In Russ).
 18. Gul'neva MYu, Noskov SM, Malafeeva EV, Shev'eva EN. Mikrobiotsenoz kishhechnika pri revmatoidnom artrite v pozhilom vozraste. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2011;17(3-4):8-12. (In Russ).
 19. Plotnikova EY, Krasnov OA. Metabolic syndrome and intestinal microflora: what overall? *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2014;12(112): 64-73 (In Russ).
 20. Shytikova M. Immunoglobulin A (IgA): the structure, receptors of interaction, selective IgA deficiency. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2019;1: 52-60. (In Russ). <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.52>
 21. Aleyd E, van Hout MW, Ganzevles SH, Hoebe KA, Everts V, Bakema JE, van Egmond M. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fcα receptor I. *J Immunol*. 2014;192(5):2374-83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300261>
 22. Bakema JE, van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor FcαRI: a multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6):612-624. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.36>
 23. van Gool MMJ, van Egmond M. IgA and FcαRI: Versatile Players in Homeostasis, Infection, and Autoimmunity. *Immunotargets Ther*. 2021;9:351-372. <https://doi.org/10.2147/ITT.S266242>
 24. Leong KW, Ding JL. The unexplored roles of human serum IgA. *DNA Cell Biol*. 2014;33(12):823-829. <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2639>
 25. Maltseva NV, Laputenko TA, Smirnova AS, Arkhipova SV, Gorbato- vskij YaA. Method for differential diagnosis of acute and subacute infectious endocarditis to immune indicator. Patent No. 2017137094. 12/18/2018. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_37364390_55767342.PDF. Accessed: 26 august 2021.
 26. Clarke EV, Tenner AJ. Complement modulation of T cell immune responses during homeostasis and disease. *J Leukoc Biol*. 2014;96(5):745-756. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0214-109R>
 27. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chimen- ti MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):532-541. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000633>
 28. van der Touw W, Cravedi P, Kwan WH, Paz-Artal E, Merad M, Heeger PS. Cutting edge: Receptors for C3a and C5a modulate stability of alloan- tigen-reactive induced regulatory T cells. *J Immunol*. 2013;190(12):5921-5925. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300847>
 29. Kwan WH, van der Touw W, Paz-Artal E, Li MO, Heeger PS. Signal- ing through C5a receptor and C3a receptor diminishes function of murine natural regulatory T cells. *J Exp Med*. 2013;210(2):257-268. <https://doi.org/10.1084/jem.20121525>
 30. Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by comple- ment. *Immunity*. 2012;37(2):199-207. <https://doi.org/10.1016/j.immu- ni.2012.08.002>
 31. Strainic MG, Liu J, Huang D, An F, Lalli PN, Muqim N, Shapiro VS, Dub- yak GR, Heeger PS, Medof ME. Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4+ T cells. *Immunity*. 2008;28(3):425-435. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.001>

Сведения об авторах

Понасенко Анастасия Валериевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, их интерпретация, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3002-2863

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: проведение экспериментальной части исследования, написание первого варианта статьи.
ORCID: 0000-0002-9714-4080

Цепочкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: проведение экспериментальной части исследования, написание первого варианта статьи.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук, заведующая отделом экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: утверждение версии для публикации.
ORCID: 0000-0002-6134-7468

Статья поступила: 16.03.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Anastasia V. Ponasenko, MD, PhD, Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3002-2863

Mrs. Maria V. Khutornaya, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the experiments; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9714-4080

Ms. Anna V. Tsepokina, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the experiments; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Dr. Yuliya A. Kudryavtseva, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6134-7468

Received: 16.03.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.