

# Половые различия в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови при язвенном колите отражают специфические особенности иммунопатогенеза воспалительных заболеваний кишечника у мужчин и женщин

С.В.Кононова<sup>1,2</sup>, Т.Я.Вахитов<sup>1</sup>, И.В.Кудрявцев<sup>1,3</sup>, Н.М.Лазарева<sup>1,4</sup>,  
М.И.Скалинская<sup>1,5</sup>, И.Г.Бакулин<sup>5</sup>, А.И.Хавкин<sup>6,7</sup>, С.И.Ситкин<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Институт белка РАН, Пущино, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>5</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

<sup>7</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

**Цель.** Выявление особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у женщин с язвенным колитом (ЯК).

**Пациенты и методы.** В исследование были включены 32 женщины: 21 пациентка с ЯК и 11 условно здоровых добровольцев (группа контроля), не имеющих воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Основные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов были выявлены при помощи многоцветной проточной цитометрии.

**Результаты.** Анализ степени дифференцировки CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов периферической крови у женщин с ЯК по сравнению со здоровыми показал, что в группе T<sub>cyt</sub> наблюдалось значимое снижение «наивных» T<sub>cyt</sub>-клеток с ростом уровня субпопуляций T<sub>cyt</sub>-клеток с выраженными эффекторными свойствами (T<sub>cyt</sub> EM и T<sub>cyt</sub> TEMRA). В субпопуляционном составе Th-клеток центральной и эффекторной памяти у женщин с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами среди клеток центральной памяти (CM) значимо отличались Th17.1-CM-клетки, а среди клеток эффекторной памяти (EM) – Th17-EM и Th17.1-EM. Не выявлено значимых различий ни в одной из субпопуляций Th17-клеток, однако для Th17.1-клеток наблюдалась тенденция к падению их уровня. Анализ субпопуляционного состава фолликулярных Т-хелперов (T<sub>fh</sub>) выявил значимые изменения только в уровне T<sub>fh</sub>17/T<sub>fh</sub>22-EM-клеток (подгруппа T<sub>fh</sub>17-EM-клеток). Значимых различий в уровне В-лимфоцитов выявлено не было, за исключением плазмочитов с фенотипом IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>, которые увеличивались у больных ЯК.

**Заключение.** Полученные данные об изменениях в составе Т- и В-лимфоцитов периферической крови у женщин с ЯК могут отражать не только активацию иммунного ответа на периферии, но и индукцию продукции иммуноглобулинов В-клетками, активированными фолликулярными Th-клетками. Впервые выявлены специфические различия между женщинами и мужчинами на уровне общего пула Th17/Th22-клеток, «дважды позитивных» Th17, T<sub>fh</sub>2 и T<sub>fh</sub>17/T<sub>fh</sub>22. В отличие от мужчин, мы не наблюдали проявлений Th2-специфического ответа на клеточном уровне у женщин с ЯК. Выявленные половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при ЯК отражают специфические особенности иммунопатогенеза ВЗК у мужчин и женщин и могут учитываться при ведении пациентов с ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, субпопуляции Т-хелперов, В-лимфоциты, половые различия

**Для цитирования:** Кононова С.В., Вахитов Т.Я., Кудрявцев И.В., Лазарева Н.М., Скалинская М.И., Бакулин И.Г., Хавкин А.И., Ситкин С.И. Половые различия в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови при язвенном колите отражают специфические особенности иммунопатогенеза воспалительных заболеваний кишечника у мужчин и женщин. Вопросы детской диетологии. 2023; 21(4): 16–25. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-4-16-25

## Для корреспонденции:

Вахитов Тимур Яшерович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник научной группы «Метабомика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины, руководитель проекта РФФ №20-65-47026

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12  
Телефон: (812) 234-6868  
E-mail: tim-vakhitov@yandex.ru  
ORCID: 0000-0001-8221-6910

Статья поступила 06.08.2023, принята к печати 29.09.2023

## For correspondence:

Timur Ya. Vakhitov, PhD, DSc (Biology), Chief Researcher, Non-Infectious Disease Metabolomics Group, Institute of Experimental Medicine; Supervisor for the RSF Project No 20-65-47026

Address: 12 Akad. Pavlov str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation  
Phone: (812) 234-6868  
E-mail: tim-vakhitov@yandex.ru  
ORCID: 0000-0001-8221-6910

The article was received 06.08.2023, accepted for publication 29.09.2023

# Sex-related differences in the composition of peripheral blood lymphocyte subsets in ulcerative colitis reflect specific features of the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease in men and women

S.V.Kononova<sup>1,2</sup>, T.Ya.Vakhitov<sup>1</sup>, I.V.Kudryavtsev<sup>1,3</sup>, N.M.Lazareva<sup>1,4</sup>,  
M.I.Skalinskaya<sup>1,5</sup>, I.G.Bakulin<sup>5</sup>, A.I.Khavkin<sup>6,7</sup>, S.I.Sitkin<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;*

<sup>2</sup>*Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation;*

<sup>3</sup>*Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation;*

<sup>4</sup>*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;*

<sup>5</sup>*I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;*

<sup>6</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;*

<sup>7</sup>*Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation*

**Objective.** To identify the features of the composition of peripheral blood lymphocyte subsets in women with ulcerative colitis (UC).

**Patients and methods.** The study included 32 women: 21 patients with UC and 11 healthy volunteers (control group) without inflammatory bowel disease (IBD). The major subsets of T and B lymphocytes were detected by multicolor flow cytometry.

**Results.** The analysis of peripheral blood CD3<sup>+</sup> T cell differentiation in women with UC in comparison with healthy controls showed that the Tcyt group had a significant decrease in naive Tcyt cells with an increase in the level of Tcyt cell subsets with pronounced effector properties (EM Tcyt and TEMRA Tcyt). In the subsets of central and effector memory Th cells in women with UC compared to healthy controls, Th17.1-CM cells were significantly different among central memory (CM) cells, and Th17-EM and Th17.1-EM cells were significantly different among effector memory (EM) cells. No significant differences were found in any of the Th17 cell subsets, but there was a tendency towards decreased levels of Th17.1 cells. The analysis of the subsets of T follicular helper (Tfh) cells revealed significant changes only in the level of Tfh17/Tfh22-EM cells (Tfh17-EM cell subset). No significant differences in the B cells were revealed, except for plasmocytes with IgD-CD27<sup>++</sup> phenotype, which were increased in UC patients.

**Conclusion.** Changes in peripheral blood T- and B-lymphocytes in women with UC can reflect not only activation of the peripheral immune system, but also induction of immunoglobulin production by B cells activated by T follicular helper cells. For the first time, specific differences between women and men in the total pool of Th17/Th22 cells, "double-positive" Th17, Tfh2 and Tfh17/Tfh22 cells were identified. In contrast to men, no manifestations of a Th2-specific response at the cellular level were observed in women with UC. The revealed sex-related differences in the composition of lymphocyte subpopulations in peripheral blood in UC reflect specific features of the IBD immunopathogenesis in men and women and can be considered in the management of patients with IBD.

*Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, T helper cell subsets, B lymphocytes, sex-related differences*

**For citation:** Kononova S.V., Vakhitov T.Ya., Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Skalinskaya M.I., Bakulin I.G., Khavkin A.I., Sitkin S.I. Sex-related differences in the composition of peripheral blood lymphocyte subsets in ulcerative colitis reflect specific features of the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease in men and women. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2023; 21(4): 16–25. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2023-4-16-25

Показатели заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) продолжают расти во всем мире, как в детской, так и во взрослой популяции. Только в Европе в настоящее время от ВЗК страдает около 0,2% населения [1]. По данным исследования, проведенного по инициативе Crohn's & Colitis Foundation в США, прямые затраты на лечение больных ВЗК более чем в 3 раза превышают расходы на лечение среди пациентов, не страдающих ВЗК [2]. Годовые затраты, связанные с ведением пациентов с язвенным колитом (ЯК), могут достигать 29,1 млрд евро в европейских странах и 14,9 млрд долларов в США [3], затраты, связанные с болезнью Крона (БК), – 16,7 млрд евро и 15,5 млрд долларов соответственно [4]. Значительную долю затрат на лечение при ВЗК составляют расходы на биологическую терапию, достигающие 48% при ЯК и 73% при БК (по данным популяционного исследования,

проведенного среди пациентов с ВЗК в 20 европейских странах, включая Россию, а также в Израиле) [5].

Под влиянием генетических, микробных, диетических и ряда других факторов при ВЗК развивается дисфункция кишечного барьера, повышение проницаемости которого способствует транслокации представителей микробиоты кишечника и микробных метаболитов из просвета кишечника в слизистый слой и кишечный эпителий [6, 7]. Результатом этого является активация Т-хелперов (Th), прежде всего таких как Th1, Th2 и Th17, нарушение баланса между Th17 и регуляторными Т-клетками (Treg) и продукция провоспалительных цитокинов с развитием хронического воспаления [8]. В механизмах врожденного иммунного ответа наибольшую роль играют нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги и врожденные лимфоидные клетки (ILC2 и ILC3). Цитотоксические лимфоциты (Tcyt), Treg и Th, среди которых особое

внимание теперь уделяют не только клеткам Th1 и Th2, но и Th9, Th17 и Th22, участвуют в механизмах адаптивного иммунного ответа наряду с В-клетками, продуцирующими анти-тела против микроорганизмов и собственных тканей [9].

В последнее время выявлены значимые половые различия в характере иммунного ответа как при ВЗК [10], так и при других заболеваниях (аутоиммунных, инфекционных, онкологических) [11]. Половые различия характерны как для врожденного, так и для адаптивного иммунного ответа, сохраняются эволюционно и приводят к разной восприимчивости мужчин и женщин к ВЗК и другим заболеваниям, а также влияют на течение и исходы ВЗК, эффективность и безопасность проводимой терапии [11–13]. Ведущую роль в развитии полового диморфизма при ВЗК играют половые гормоны, такие как эстрогены (эстрадиол), прогестерон и андрогены (тестостерон), оказывающие модулирующее действие на клинические характеристики заболевания, дисфункцию кишечного барьера, иммунный ответ и микробиоту кишечника [11, 14]. Сообщается, что половые различия в характере иммунного ответа при ВЗК также могут быть обусловлены полспецифической функциональной регуляцией рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) в Т-клетках [9].

Поскольку большинство предыдущих иммунологических исследований при ВЗК было проведено на когортах больных, включавших как мужчин, так и женщин, представляет интерес более детальное изучение иммунного профиля у пациентов с ВЗК в зависимости от пола. Ранее мы изучили иммунологический статус у мужчин с ЯК [15].

**Цель исследования:** выявление особенностей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у женщин с ЯК.

## Пациенты и методы

### Исследуемая когорта

Исследуемая когорта состояла из 32 женщин – 21 пациентки с ЯК (пациенты) и 11 условно здоровых добровольцев (группа контроля), не имеющих ВЗК. Средний возраст пациентов –  $35,8 \pm 3,3$  года, условно здоровых добровольцев –  $35,6 \pm 2,9$  года.

У пациенток с ЯК диагноз был установлен не менее чем за 6 месяцев до начала исследований, среднее время длительности заболевания до постановки диагноза составило  $3,2 \pm 0,7$  лет, до включения в исследование –  $8,7 \pm 0,6$  лет. Средний возраст дебюта ЯК по группе составил  $32,1 \pm 2,2$  года.

У пациентов с установленным в соответствии с международными критериями диагнозом ЯК проведен отбор образцов венозной крови и фекалий. Оценка активности заболевания на момент включения в исследование проводилась в соответствии с национальными и международными руководящими принципами и включала рассмотрение симптомов, клинических признаков и объективных показателей, включая анализы крови (С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию гемоглобина и сывороточный альбумин), маркеров стула (фекальный кальпротектин) и оценки слизистой оболочки (с помо-

щью гибкой сигмоидоскопии или колоноскопии), где это было необходимо.

Классической категоризацией пациентов с ЯК можно считать оценку индекса DAI, однако для удобства сравнения наши пациенты на момент взятия биоматериала были распределены на две подгруппы по степени активности текущей атаки: больные с активностью от легкой до умеренной (подгруппа 1;  $n = 11$ ; 52,3%) и с высокой активностью воспалительного процесса (подгруппа 2;  $n = 10$ ; 47,7%).

Поскольку эндоскопическая активность воспалительного процесса в кишке не всегда соответствует клиническому индексу, этот параметр учитывался отдельно: на момент взятия проб у 47,6% пациентов ( $n = 10$ ) отмечена минимальная эндоскопическая активность или ремиссия, у 28,6% ( $n = 6$ ) – умеренная эндоскопическая активность, у 23,8% ( $n = 5$ ) – выраженная эндоскопическая активность (индекс эндоскопической активности по Schroeder – 0–1, 2 и 3 балла соответственно) [15, 16].

Распределение пациентов по локализации воспалительного процесса с учетом Монреальской классификации: левостороннее поражение – 33,3% ( $n = 7$ ), тотальное поражение – 66,7% ( $n = 14$ ) [16].

Помимо активности обострения ЯК проводилась также оценка тяжести заболевания. Среди пациенток: 19,1% ( $n = 4$ ) – с легким течением ЯК, 47,6% ( $n = 10$ ) – со среднетяжелым, 33,3% ( $n = 7$ ) – с тяжелым течением заболевания. У 90,5% больных течение заболевания можно охарактеризовать как рецидивирующее, 9,5% ( $n = 2$ ) имели непрерывную активность ЯК.

Для сопоставления групп пациентов между собой принято решение учесть не только текущую клиническую и эндоскопическую активность атаки, но и характер течения ВЗК в целом, что подразумевает принятие во внимание тяжести ЯК, длительности анамнеза заболевания (>5 лет), частоты рецидивов (более 2 за последний год, либо непрерывную активность ЯК), наличие внекишечных проявлений любой локализации с одновременным текущим обострением умеренной либо высокой активности и индексом Schroeder текущей атаки не менее 2 баллов. Таким образом, нам удалось разделить пациентов с ЯК на 2 категории: 1) условно мягкое/благоприятное течение ( $n = 11$ ; 52,4%) и 2) серьезное/неблагоприятное течение ( $n = 10$ ; 47,6%).

У всех пациентов перед проведением процедуры забора биологических материалов (образцы крови, фекалий) было подписано добровольное информированное согласие с соблюдением всех процедур GCP и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации пересмотра 2013 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России (протокол № 7 от 07.10.2020).

### Определение иммунного профиля

#### Анализ клеточных популяций иммунных клеток

Анализ основных клеточных популяций иммунных клеток венозной крови был проведен как описано ранее [15]. Все цитофлуориметрические исследования проводили в день взятия крови. Анализ образцов основных клеточных популяций иммунных клеток проводили на проточном цитофлуори-

метре Navios™ (Beckman Coulter, США). Подготовка образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями Хайдукова и соавт. (2012) [18]. Иммунофенотипирование проводилось на цельной периферической крови (100 мкл на моноклональную комбинацию) по безотмывочной технологии с последующим лизированием эритроцитов с использованием лизирующего раствора VersaLyse (кат. № A09777), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (кат. № A07800). По завершении инкубации и разрушения эритроцитов образцы однократно отмывали от несвязавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 мин при 330 g), а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 200 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержавшего 2% нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США).

#### *Анализ основных субпопуляций Т-лимфоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов периферической крови*

Основные популяции Т-лимфоцитов оценивали по экспрессии ими CD4, CD8, CD3, CD39 и CD73, CD25, CD62L, CD45R0, CD45 с использованием соответствующих панелей моноклональных антител, описанных ранее [19]. В каждом образце анализировалось не менее 40 000 CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов периферической крови.

#### *Анализ степени созревания основных популяций Т-лимфоцитов периферической крови*

Уровень дифференцировки Т-клеток оценивался по коэкспрессии CD45RA и CD62L. Субпопуляция «наивных» Т-клеток обладала фенотипом CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>, клетки с фенотипами CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup> соответствовали Т-клеткам центральной (CM) и эффекторной (EM) памяти, а «терминально-дифференцированные» CD45RA-позитивные эффекторные Т-клетки (TEMRA) определялись как CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup>.

#### *Анализ основных субпопуляций «поляризованных» Т-хелперов периферической крови*

Для выявления Th использовали антитела против CD3 и CD4, далее для разделения CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на отдельные субпопуляции определяли коэкспрессию CD45RA и CD62L и затем у всех выявленных субпопуляций CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов при помощи моноклональных антител анализировали уровень экспрессии следующих хемокиновых рецепторов: CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5, как это было детально описано ранее [20]. Алгоритмы выявления основных субпопуляций «поляризованных» Т-хелперов периферической крови, включая Th1, Th2, Th17 (а также их отдельные субпопуляции) и фолликулярные Т-хелперы (а также их основные подтипы), были описаны ранее [21]. В каждом образце анализировалось не менее 20000 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-Th-клеток периферической крови.

#### *Анализ основных субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови*

Для выявления популяции В-лимфоцитов периферической крови использовали антитела против CD45 и CD19, конъюгированные с Krome Orange и APC-AlexaFluor750 соответственно. Для анализа распределения В-лимфоцитов по основным субпопуляциям применяли антитела против

поверхностных IgD, CD38 и CD27, конъюгированные с FITC, PE и PC7 соответственно. Тактика гейтирования и характеристики выявляемых субпопуляций В-клеток были приведены ранее [22]. В каждом образце анализировалось не менее 5000 CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов периферической крови.

### **Статистическая обработка результатов**

Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.3 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку всех полученных данных проводили при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Нормальность распределения проверяли по критерию согласия-Пирсона  $\chi^2$ , а также с помощью тестов Дагостино и комплексного теста Пирсона, Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Цитофлуориметрические результаты и количественные данные выражали в виде процента (%) позитивных клеток от искомой популяции. Все количественные данные приводили в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для оценки значимости различий использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Критическая величина уровня значимости (*p*) принималась равной 0,05. Для выявления корреляционных взаимосвязей между двумя количественными параметрами использовали непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену с вычислением коэффициента ранговой корреляции (*r*).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Анализ иммунологического статуса**

С помощью метода многоцветной проточной цитометрии был проведен анализ относительного содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической в крови женщин (больных ЯК и условно-здоровых добровольцев). Нами были выявлены основные субпопуляции эффекторных клеток приобретенного (адаптивного) иммунитета – циркулирующие в крови В-клетки с фенотипом CD19<sup>+</sup>, цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> и популяции «регуляторных» лимфоцитов, включая Th (фенотип CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и Treg (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>), а также проведен детальный анализ субпопуляционного состава указанных выше популяций лимфоцитов в сравнении с данными, полученными для мужчин. Так же, как и ранее у мужчин, мы не обнаружили у женщин с ЯК разницы в содержании основных субпопуляций В- и Т-лимфоцитов, Th, Tc<sub>yt</sub> и Treg по сравнению с группой контроля, однако не было и наблюдавшегося у мужчин, больных ЯК, повышенного содержания CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов [15] (данные не представлены).

#### **Анализ основных субпопуляций Т-лимфоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов периферической крови**

Анализ степени дифференцировки CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов периферической крови у женщин с ЯК по сравнению со здоровыми показал, что в группе Tc<sub>yt</sub> наблюдалось значимое снижение «наивных» Tc<sub>yt</sub>-клеток с ростом уровня субпопуляций Tc<sub>yt</sub>-клеток с выраженными эффекторными свойствами: Tc<sub>yt</sub> EM и Tc<sub>yt</sub> TEMRA (табл. 1).

**Таблица 1. Относительное содержание основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов, находящихся на различных стадиях дифференцировки, в периферической крови женщин с ЯК и женщин контрольной группы**  
**Table 1. Relative content of major subsets of cytotoxic T lymphocytes at different stages of differentiation in peripheral blood in women with UC and women in the control group**

Популяция Tcyt / Tcyt population	Фенотип / Phenotype	Пациенты с ЯК / Patients with UC	Контроль / Control group	p
		(n = 21) Me (Q25; Q75)	(n = 11) Me (Q25; Q75)	
«Наивные» / Naive	CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup>	31,99 (19,16; 43,16)	54,04 (47,93; 55,69)	0,0008
СМ	CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup>	4,26 (2,56; 6,10)	4,1 (2,4; 10,09)	0,439
ЕМ	CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup>	21,95 (16,46; 29,35)	15,73 (11,74; 17,96)	0,041
TEMRA	CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup>	42,04 (34,05; 48,88)	19,99 (14,35; 25,45)	0,0008

Здесь и далее в таблицах результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q25; Q75)). Значимость различий указана согласно U-критерию Манна–Уитни.

Hereinafter in the tables, the results are presented as median and interquartile range (Me (Q25; Q75)). The significance of differences is indicated according to the Mann–Whitney U test.

**Таблица 2. Относительное содержание основных субпопуляций Т-хелперов, находящихся на различных стадиях дифференцировки, в периферической крови женщин с ЯК и женщин контрольной группы**  
**Table 2. Relative content of major subsets of T helper cells at different stages of differentiation in peripheral blood in women with UC and women in the control group**

Популяция Tcyt / Tcyt population	Фенотип / Phenotype	Пациенты с ЯК / Patients with UC	Контроль / Control group	p
		(n = 21) Me (Q25; Q75)	(n = 11) Me (Q25; Q75)	
«Наивные» / Naive	CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup>	50,70 (42,18; 58,74)	51,35 (45,77; 57,43)	0,648
СМ	CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup>	28,59 (23,95; 36,42)	34,95 (27,31; 35,63)	0,513
ЕМ	CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup>	16,26 (11,56; 21,02)	12,21 (10,31; 15,06)	0,092
TEMRA	CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup>	1,35 (0,42; 2,65)	1,18 (0,81; 1,43)	0,538

**Таблица 3. Относительное содержание основных субпопуляций регуляторных Т-клеток, находящихся на различных стадиях дифференцировки, в периферической крови женщин с ЯК и женщин контрольной группы**  
**Table 3. Relative content of major subsets of regulatory T cells at different stages of differentiation in peripheral blood in women with UC and women in the control group**

Популяция Treg / Treg population	Фенотип / Phenotype	Пациенты с ЯК / Patients with UC	Контроль / Control group	p
		(n = 21) Me (Q25; Q75)	(n = 11) Me (Q25; Q75)	
«Наивные» / Naive	CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup>	40,0 (31,71; 45,55)	41,59 (32,61; 46,58)	0,513
СМ	CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>+</sup>	50,39 (45,91; 59,42)	51,94 (48,11; 56,83)	0,858
ЕМ	CD45RA <sup>-</sup> CD62L <sup>-</sup>	9,05 (7,14; 11,42)	6,4 (5,05; 9,43)	0,059
TEMRA	CD45RA <sup>+</sup> CD62L <sup>-</sup>	0,33 (0,12; 0,63)	0,19 (0,17; 0,26)	0,184

Активизация иммунного ответа, выраженная в падении уровня «наивных» Tcyt-клеток и повышении уровня зрелых Tcyt-клеток (TEMRA), совпадает у женщин и мужчин с ЯК. Однако мы наблюдали у женщин увеличение уровня Tcyt-ЕМ-клеток, мигрирующих к месту воспаления, а не Tcyt-СМ-клеток, тогда как у мужчин, напротив, был повышен уровень клеток Tcyt-СМ [14]. Это свидетельствует в пользу более быстрого локального иммунного ответа у женщин по сравнению с мужчинами. Активация этих клеток может быть связана в первую очередь с изменением продукции бутирата и пропионата представителями микробиоты кишечника, поскольку эти короткоцепочечные жирные кислоты способны подавлять активацию CD8<sup>+</sup>-Т-клеток путем ингибирования продукции IL-12 антиген-презентирующими клетками [23].

В то же время не наблюдалось изменения уровня «наивных» клеток и TEMRA как среди Treg, так и среди Th-клеток, а увеличение уровней клеток эффекторной памяти клеток у больных ЯК в этих популяциях Т-лимфоцитов (табл. 2, 3) не являлось значимым.

Следует заметить, что у женщин, как и у мужчин, уровень Treg-клеток в общем пуле CD4<sup>+</sup>-Т-клеток у больных ЯК значимо не отличался от такового в группе контроля (3,28% vs

3,79%,  $p = 0,117$ ). Кроме того, анализ субпопуляционного состава Treg-клеток, в т.ч. несущих на своей поверхности эктонуклеотидазы CD39 и/или CD73, участвующие в катаболизме провоспалительного АТФ в противовоспалительный аденозин [24], также не выявил значимых различий между сравниваемыми группами.

**Таблица 4. Изменения в субпопуляционном составе «поляризованных» Т-хелперов периферической крови женщин с ЯК и женщин контрольной группы**  
**Table 4. Changes in the subset composition of polarized T helper cells in peripheral blood in women with UC and women in the control group**

Популяция Th / Th population	Пациенты с ЯК / Patients with UC	Контроль / Control group	p
	(n = 21) Me (Q25; Q75)	(n = 11) Me (Q25; Q75)	
Th1	11,11 (7,43; 12,97)	8,27 (7,16; 10,26)	0,361
Th2	5,24 (4,15; 7,51)	5,52 (4,12; 6,65)	0,858
Общий пул Th17 / Total pool of Th17 cells	2,25 (1,63; 2,83)	2,29 (2,08; 2,79)	0,811
Th17.1	5,98 (5,01; 7,16)	8,15 (5,22; 11,16)	0,127
«Классические» Th17 / Classic Th17 cells	7,32 (6,47; 9,23)	5,98 (5,66; 9,46)	0,539
Tfh	9,67 (7,71; 12,18)	10,25 (6,48; 11,09)	0,952

Мы не обнаружили значимой разницы у больных ЯК по сравнению с группой контроля в уровнях клеток ни в одной из проанализированных «поляризованных» популяций Th-клеток: Th1, Th2, Th17, Th17.1, «классические» Th17, фолликулярные Т-хелперы (Tfh) (табл. 4).

У мужчин с ЯК [14], в отличие от женщин, мы ранее обнаружили значимую разницу в содержании суммарных Th17-клеток (20,25% vs 29,44%,  $p = 0,007$ ), связанную главным образом с Th17.1-клетками (5,01% vs 9,87%,  $p = 0,0005$ ) и отражающую активную миграцию «патогенных» Th17-клеток [25] в очаг воспаления.

В субпопуляционном составе Th-клеток центральной и эффекторной памяти (табл. 5) у женщин с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами среди клеток центральной памяти значимо отличались Th17.1-СМ-клетки, а среди клеток эффекторной памяти – Th17-ЕМ и Th17.1-ЕМ, свидетельствуя об активации в первую очередь «патогенных» Th17-клеток, нацеленных на уже знакомые им патогенные микроорганизмы. Мы не выявили значимых изменений в содержании Th2-клеток эффекторной и центральной памяти у женщин.

При анализе субпопуляционного состава Th-клеток центральной и эффекторной памяти у мужчин с ЯК (по сравнению со здоровыми добровольцами) ранее мы наблюдали изменение уровня как Th17-СМ и Th17.1-СМ, так и Th17-ЕМ и Th17.1-ЕМ, а также Th2-ЕМ (1,73% vs 1,04%,  $p = 0,0125$ ). Разница в содержании Th2-ЕМ-клеток может отражать специфические особенности формирования Th2-ответа у мужчин и женщин. Следует отметить, что женский организм в целом может быть более склонен к Th2-ответу, способствующему благоприятному течению беременности [26].

### Th17-клетки

Мы также более подробно проанализировали популяцию Th17-клеток у женщин. Дальнейший анализ популяции Th17-лимфоцитов, проведенный в рамках общего пула CCR6<sup>+</sup> СМ и ЕМ Th-клеток как на основании экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR4, так и по спектру функциональной активности, позволил выявить субпопуляции «классических» Th17 с фенотипом CCR4<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup>, «дважды позитивных» (DP-Th17) с фенотипом CCR4<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>, «неклассических» CCR4<sup>-</sup>CXCR3<sup>+</sup> (Th17.1) и «дважды негативных» CCR4<sup>-</sup>CXCR3<sup>-</sup> (DN-Th17) клеток. Уровень экспрессии CCR4 и CXCR3 у Th17-клеток, как полагают, отражает стадию дифференцировки Th17: CCR6 + DN, предположительно, представляет собой раннюю стадию дифференцировки по сравнению с Th17, а CCR6 + DP – позднюю [25].

Хотя мы не выявили значимых различий ни в одной из субпопуляций Th17-клеток (табл. 6), тем не менее для Th17.1-клеток (как в общей популяции Th17-клеток, так и среди

**Таблица 5. Изменения в составе основных субпопуляций «поляризованных» Т-хелперов центральной и эффекторной памяти периферической крови женщин с ЯК и женщин контрольной группы**

*Table 5. Changes in the composition of major subsets of polarized T helper cells of central and effector memory in peripheral blood in women with UC and women in the control group*

Популяция Th / Th population	Пациенты с ЯК / Patients with UC (n = 21) Me (Q25; Q75)	Контроль / Control group (n = 11) Me (Q25; Q75)	p
% среди Th центральной памяти / % among central memory Th cells			
Th1	11,76 (9,16; 13,88)	12,18 (9,2; 15,05)	0,592
Th2	11,23 (9,42; 14,82)	11,65 (9,49; 13,82)	0,766
Общий пул Th17 / Total pool of Th17 cells	39,98 (34,21; 43,92)	44,33 (37,05; 46,47)	0,159
Th17.1	10,84 (7,53; 12,16)	12,22 (10,94; 19,32)	0,047
«Классические» Th17 / Classic Th17 cells	14,99 (12,4; 17,44)	14,85 (10,4; 18,73)	0,648
Tfh	18,4 (16,51; 22,49)	18,61 (15,76; 22,88)	0,827
% среди Th эффекторной памяти / % among effector memory Th cells			
Th1	16,16 (11,13; 22,92)	9,76 (7,92; 17,27)	0,071
Th2	1,59 (0,82; 2,14)	1,82 (0,85; 2,47)	0,937
Общий пул Th17 / Total pool of Th17 cells	57,35 (43,89; 62,02)	64,69 (57,39; 70,73)	0,041
Th17.1	19,45 (14,12; 25,07)	25,85 (21,53; 35,62)	0,012
«Классические» Th17 / Classic Th17 cells	14,89 (11,34; 19,87)	16,59 (12,88; 23,42)	0,463
Tfh	8,53 (6,64; 10,42)	9,33 (7,64; 14,71)	0,226

**Таблица 6. Изменения в субпопуляционном составе Th17 периферической крови женщин с ЯК и женщин контрольной группы**

*Table 6. Changes in the subset composition of Th17 cells in peripheral blood in women with UC and women in the control group*

Популяция Th17 / Th17 population	Фенотип / Phenotype	Пациенты с ЯК / Patients with UC (n = 21) Me (Q25; Q75)	Контроль / Control group (n = 11) Me (Q25; Q75)	p
% CCR6 <sup>+</sup> Th17				
DN Th17	CCR4 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	9,56 (7,04; 12,36)	9,13 (8,76; 10,34)	0,706
class Th17	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	35,01 (29,79; 42,01)	31,56 (26,70; 40,95)	0,275
Th17.1	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	28,07 (22,91; 37,11)	34,94 (28,29; 49,61)	0,084
DP Th17	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	27,01 (19,01; 31,80)	20,94 (20,29; 26,23)	0,226
% СМ CCR6 <sup>+</sup> Th17				
DN Th17	CCR4 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	8,59 (6,40; 9,61)	8,57 (7,08; 9,55)	0,890
class Th17	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	37,76 (32,51; 45,01)	34,85 (25,87; 44,35)	0,242
Th17.1	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	24,19 (19,32; 33,39)	32,91 (24,68; 45,38)	0,084
DP Th17	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	28,89 (19,38; 31,80)	22,99 (20,24; 25,87)	0,242
% ЕМ CCR6 <sup>+</sup> Th17				
DN Th17	CCR4 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	5,20 (4,51; 11,17)	6,18 (3,67; 7,95)	0,921
class Th17	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	28,36 (21,28; 34,59)	25,37 (21,09; 35,70)	0,648
Th17.1	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	38,78 (30,63; 44,46)	48,34 (34,39; 54,46)	0,071
DP Th17	CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	24,60 (19,52; 32,62)	21,52 (18,65; 27,57)	0,171

клеток центральной и эффекторной памяти) наблюдалась тенденция к падению их уровня в периферической крови, скорее всего, за счет миграции в воспаленную ткань. Примечательно, что у мужчин ранее мы наблюдали значимые изменения уровней DN-Th17 и Th17.1-клеток как в общей популяции Th17-клеток (8,58% vs 7,18%,  $p = 0,008$  и 28,26% vs 36,36%  $p = 0,003$  соответственно), так и среди клеток центральной (9,99% vs 6,04%,  $p = 0,001$  и 22,99% vs 32,54%,  $p = 0,0001$  соответственно) и эффекторной памяти (4,65% vs 3,41%,  $p = 0,01$  и 36,52% vs 43,75%,  $p = 0,012$  соответственно) [15]. Эти изменения могут отражать инициацию активной дифференцировки Th17-клеток у мужчин в ответ на микробные антигены, тогда как у женщин можно говорить об уже существующих Th17.1-клетках.

Интересно, что DP-Th17 у женщин не показали значимой разницы у больных ЯК и здоровых, так же как и у мужчин ранее, однако при сравнении между мужчинами и женщинами их уровень у женщин с ЯК был выше, чем у мужчин с ЯК.

### Tfh-клетки

Мы также проанализировали у женщин популяции Tfh-клеток, которые относятся к Т-клеткам, представляющим соответствующие Т-клеточные рецепторы (TCR) В-клеткам для продукции последними специфических антител. На основании экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 весь компартмент циркулирующих CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>-Tfh-клеток можно дополнительно разделить на четыре отдельные субпопуляции: CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>-Tfh1, CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup>-Tfh2, CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>-Tfh17 и CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>-DP-Tfh. Мы обнаружили, что у больных ЯК при сравнении с условно-здоровыми в субпопуляционном составе Tfh нет значимых изменений в уровне клеток (табл. 7), за исключением Tfh17/Tfh22-EM-клеток (подгруппа Tfh17-EM-клеток).

Наличие изменений в уровне Tfh17/Tfh22-EM-клеток может говорить об активации выработки специфических антител, поддерживающих «пробиотических» комменсалов, в т.ч. бутират-продуцирующих бактерий, чье присутствие способствует репарации эпителиального барьера кишечника за счет индукции IL-22 [27].

В отличие от женщин, у мужчин с ЯК и здоровых добровольцев в общей популяции Tfh-клеток значимо различались уровни Tfh2-клеток (28,70% vs 23,74% соответственно,  $p = 0,003$ ) и DP-Tfh-клеток (10,75% vs 12,41% соответственно,  $p = 0,011$ ), а дополнительная классификация по CXCR5 и CCR4 выявила, что изменения касались Tfh17/Tfh22, Tfh1 и Tfh1/Tfh17-клеток, что свидетельствовало о наличии широкого спектра Tfh-клеток, иницирующих продукцию специфических антител В-клетками (как против энтеропатогенов, так и против комменсалов) [15]. При этом интересно, что среди Tfh-СМ-клеток изменение уровней наблюдалось у Tfh1-СМ, Tfh2-СМ и DP-Tfh-СМ-клеток, а по классификации с CXCR5 и CCR4 – у Tfh17/Tfh22-СМ, Tfh1-СМ, Tfh2-СМ и Tfh1/Tfh17-СМ-клеток. Среди Tfh-EM-клеток изменение уровней происходит у Tfh2-EM и DP-Tfh-EM. Это может говорить о том, что иммунная система мужчин уже сталкивалась с антигенами, иницировавшими толерогенный Th2-ответ, который ей приходится поддерживать. Ранее мы предположили, что этот ответ может быть обусловлен присутствием комменсальной микробиоты, представители которой несут фукозилированные антигенные детерминанты типа Lewis x (Lex)-антигена, расцениваемые иммунной системой как «свои» [28]. Lex также является антигеном, участвующим в эмбриональном развитии и, по всей видимости, в обеспечении иммунной толерантности матери во время беременности. Возможно, это объясняет отсутствие выраженного Th2-ответа у женщин при ЯК.

Таблица 7. Изменения в субпопуляционном составе фолликулярных Т-хелперов периферической крови женщин с ЯК и женщин контрольной группы

Table 7. Changes in the subset composition of T follicular helper cells in peripheral blood in women with UC and women in the control group

Популяция Tfh / Tfh population	Фенотип / Phenotype	Пациенты с ЯК / Patients with UC (n = 21) Me (Q25; Q75)	Контроль / Control group (n = 11) Me (Q25; Q75)	p
% Tfh				
Tfh1	CCR6 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	24,86 (20,96; 26,46)	26,23 (23,87; 31,73)	0,147
Tfh2	CCR6 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	30,45 (26,47; 33,19)	28,84 (26,86; 31,50)	0,487
Tfh17	CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	31,89 (28,26; 37,16)	30,59 (30,59; 36,32)	0,677
DP Tfh	CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	11,87 (9,28; 14,04)	10,64 (9,04; 14,03)	0,706
Tfh17/Tfh22	CXCR5 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup> CCR6 <sup>+</sup> CCR4 <sup>+</sup>	1,78 (1,18; 2,31)	1,94 (1,57; 2,11)	0,565
% Tfh центральной памяти (СМ) / % of central memory (СМ) Tfh cells				
Tfh1	CCR6 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	27,09 (21,99; 28,69)	29,12 (26,71; 35,29)	0,084
Tfh2	CCR6 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	23,87 (22,52; 27,56)	23,70 (21,96; 25,06)	0,620
Tfh17	CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	33,86 (29,71; 39,15)	33,12 (25,35; 37,37)	0,565
DP Tfh	CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	13,07 (11,42; 15,62)	12,24 (10,16; 15,69)	0,648
Tfh17/Tfh22	CXCR5 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup> CCR6 <sup>+</sup> CCR4 <sup>+</sup>	14,99 (12,4; 17,44)	14,85 (10,44; 18,73)	0,648
% Tfh эффекторной памяти (EM) / % of effector memory (EM) Tfh cells				
Tfh1	CCR6 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	27,06 (23,65; 35,25)	26,05 (19,59; 27,30)	0,171
Tfh2	CCR6 <sup>-</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	16,65 (11,98; 20,59)	17,95 (11,68; 20,62)	0,796
Tfh17	CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup>	37,01 (30,91; 44,85)	41,32 (39,84; 45,26)	0,171
DP Tfh	CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup>	16,89 (12,52; 20,21)	15,54 (9,42; 22,36)	0,921
Tfh17/Tfh22	CXCR5 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup> CCR6 <sup>+</sup> CCR4 <sup>+</sup> CXCR5 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup> CCR6 <sup>+</sup> CCR4 <sup>+</sup>	2,26 (1,70; 3,08)	3,45 (2,24; 4,53)	0,037

### Анализ В-лимфоцитов

Анализ В-лимфоцитов был проведен, как и у мужчин, по трем различными классификациям: 1) на основании коэкспрессии IgD и CD38 (так называемая Vm1–Vm5-классификация), 2) коэкспрессии IgD и CD27, 3) коэкспрессии CD27 и CD38. Классификация Vm1–Vm5 отражает стадии развития В-клеток от «наивных» до клеток памяти. Мы не выявили у женщин с ЯК никаких значимых различий в уровне клеток в зависимости от их стадии развития по сравнению с группой контроля, так же как не было обнаружено и различий при анализе, включавшем маркер памяти В-клеток CD27 (вторая и третья классификация), который позволяет расширить классификацию Vm1–Vm5 (данные не представлены). Единственное исключение касалось плазмочитов с фенотипом IgD-CD27<sup>+</sup>, которые увеличивались у больных ЯК (0,063% vs 0,026%,  $p = 0,007$ ), и значительно, но не статистически значимо, снижались у больных ЯК «переходные» В-клетки с фенотипом CD27-CD38<sup>+</sup> (0,273% vs 0,611%,  $p = 0,077$ ) (% дан от общего пула лимфоцитов периферической крови). Это примечательно с учетом того, что в случае мужчин мы наблюдали у больных ЯК значимое снижение доли «наивных» В-клеток и В-клеток памяти с фенотипами IgD-CD38<sup>+</sup> и IgD-CD38<sup>-</sup>, а также отрицательно коррелировавших с тяжестью течения ЯК IgD-CD27<sup>+</sup>-В-клеток памяти с переключенным классом синтезируемых антител [15], что говорило об инициации, а не просто активизации, как у женщин, активной продукции антител у мужчин.

### Заключение

Выявленные в настоящем исследовании изменения иммунного профиля у женщин с ЯК отражают не только активацию иммунного ответа на периферии, но и индукцию продукции иммуноглобулинов В-клетками, активированными фолликулярными Th-клетками [29, 30]. У женщин не наблюдалось значимых изменений в субпопуляции Th17/Th22-клеток и, по всей видимости, способности экспрессировать более высокие уровни IL-22 и активировать фукозилирование муцина кишечника [28, 31]. Однако можно говорить об инициации расширенной продукции специфических антител, защищающих от микроорганизмов, повреждающих эпителиальный барьер. Кроме того, мы сопоставили изменения в содержании иммунных клеток у женщин и мужчин с ЯК, что позволило выявить специфические различия в их субпопуляционном составе: среди клеток центральной памяти отличия присутствовали на уровне общего пула Th17/Th22-клеток, DP-Th17, Tfh2 и Tfh17/Tfh22. Таким образом, мы не наблюдали на клеточном уровне проявлений Th2-специфического ответа у женщин с ЯК. При этом, судя по экспрессии CCR4 (CCR4<sup>+</sup>-клетки), эти клетки центральной памяти у женщин имеют более высокий потенциал к миграции в лимфоидные ткани, чем у мужчин. В целом результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин по сравнению с мужчинами на периферии может присутствовать существенно больше Т-клеток, способствующих индукции продукции В-клетками специфических антител на антигены микроорганизмов. Выявленные половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов периферической

крови при ЯК отражают специфические особенности иммунопатогенеза ВЗК у мужчин и женщин и должны учитываться при ведении пациентов с ВЗК.

### Информация о финансировании

Работа была выполнена при поддержке РНФ (проект №20-65-47026).

### Financial support

This study was supported by the Russian Science Foundation (project No 20-65-47026).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declared no conflicts of interest.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

### Informed consent

In carrying out the study, the informed consent of the patients was obtained

### Литература

1. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021 Sep 25;15(9):1573-1587. DOI: 10.1093/ecco-icc/jjab029
2. Park KT, Ehrlich OG, Allen JI, Meadows P, Szigethy EM, Henrichsen K, et al. The Cost of Inflammatory Bowel Disease: An Initiative From the Crohn's & Colitis Foundation. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jan 1;26(1):1-10. DOI: 10.1093/ibd/izz104
3. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr; 31(7):693-707. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x
4. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2008 Feb;24(2):319-28. DOI: 10.1185/030079908x260790
5. Burisch J, Vardi H, Schwartz D, Friger M, Kiudelis G, Kupčinskis J, et al; Epi-IBD group. Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):454-464. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30012-1
6. Zou J, Liu C, Jiang S, Qian D, Duan J. Cross Talk between Gut Microbiota and Intestinal Mucosal Immunity in the Development of Ulcerative Colitis. *Infect Immun*. 2021 Aug 16;89(9):e0001421. DOI: 10.1128/IAI.00014-21
7. Шумилов ПВ, Щиголева АЕ. Особенности воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом: опыт федерального педиатрического центра. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(3):5-13. / Shumilov PV, Shchigoleva AE. Features of very early-onset inflammatory bowel disease: the experience of the Federal Pediatric Center. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021;19(3):5-13. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-5-13 (In Russian).
8. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396-425. / Sitkin SI, Vakhitov TY, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396-425. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425 (In Russian)

9. Kałużna A, Olczyk P, Komosińska-Vaskev K. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Pathogenesis and Development of the Inflammatory Response in Ulcerative Colitis. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):400. DOI: 10.3390/jcm11020400
10. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Apr 28;13:1756284820915043. DOI: 10.1177/1756284820915043
11. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016 Oct;16(10):626–38. DOI: 10.1038/nri.2016.90
12. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:98–104. DOI: 10.1159/000504701
13. Илларионов АС, Радыгина ТВ, Потапов АС, Фисенко АП, Купцова ДГ, Петричук СВ, и др. Терапевтический лекарственный мониторинг адалимумаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Вопросы детской диетологии. 2021;19(3):14–25. / Illarionov AS, Radygina TV, Potapov AS, Fisenko AP, Kuptsova DG, Petrichuk SV, et al. Therapeutic drug monitoring of adalimumab in inflammatory bowel disease in children. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021;19(3):14–25. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-3-14-25 (In Russian).
14. Park HJ, Choi JM. Sex-specific regulation of immune responses by PPARs. *Exp Mol Med*. 2017 Aug 4;49(8):e364. DOI: 10.1038/emm.2017.102
15. Кононова СВ, Вахитов ТЯ, Кудрявцев ИВ, Лазарева НМ, Салль ТС, Скалинская МИ, и др. Цитокиновый профиль и иммунологический статус у пациентов с язвенным колитом. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(6):52–62. / Kononova SV, Vakhitov TYa, Kudryavtsev IV, Lazareva NM, Sall TS, Skalinskaya MI, et al. Cytokine profile and immunological status of patients with ulcerative colitis. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021;16(6):52–62. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-52-62 (In Russian).
16. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317(26):1625–9. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603
17. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ, и др. Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023;22(1):10–44. / Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 (In Russian).
18. Хайдуков СВ, Байдун ЛА, Зурочка АВ, Тотолян АА. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (проект). Медицинская иммунология. 2012;14(3):255–268. / Khaydukov S, Baidun L, Zurochka A, Totolyan A. Standartizovannaya tekhnologiya «Issledovanie subpopulyatsionnogo sostava limfotsitov perifericheskoy krovi s primeneniem protochnykh tsitofluorimetrov-analizatorov» (proekt). *Medical Immunology*. 2012;14(3):255–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268 (In Russian).
19. Nurkhametova D, Kudryavtsev I, Khayrutdinova O, Serebryakova M, Altunbaev R, Malm T, et al. Purinergic Profiling of Regulatory T-cells in Patients With Episodic Migraine. *Front Cell Neurosci*. 2018 Sep 25;12:326. DOI: 10.3389/fncel.2018.00326
20. Кудрявцев ИВ, Борисов АГ, Кробинцев ИИ, Савченко АА, Серебрякова МК, Тотолян АА. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции. Медицинская иммунология. 2016;18(3):239–250. / Kudryavtsev IV, Borisov AG, Krobinets II, Savchenko AA, Serebriakova MK, Totolian AA. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. *Medical Immunology*. 2016;18(3):239–250. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250 (In Russian).
21. Golovkin A, Kalinina O, Bezrukikh V, Aquino A, Zaikova E, Karonova T, et al. Imbalanced Immune Response of T-Cell and B-Cell Subsets in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Viruses*. 2021 Sep 30;13(10):1966. DOI: 10.3390/v13101966
22. Kudryavtsev IV, Arsentieva NA, Batsunov OK, Korobova ZR, Khamitova IV, Isakov DV, et al. Alterations in B Cell and Follicular T-Helper Cell Subsets in Patients with Acute COVID-19 and COVID-19 Convalescents. *Curr Issues Mol Biol*. 2021 Dec 30;44(1):194–205. DOI: 10.3390/cimb44010014.
23. Nastasi C, Fredholm S, Willerslev-Olsen A, Hansen M, Bonefeld CM, Geisler C, Andersen MH, et al. Butyrate and propionate inhibit antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cell activation by suppressing IL-12 production by antigen-presenting cells. *Sci Rep*. 2017 Nov 6;7(1):14516. DOI: 10.1038/s41598-017-15099-w
24. Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Петричук СВ, Мурашкин НН, Хотко АА, Иванов РА. Оценка количества субпопуляций CD4<sup>+</sup> клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом. Медицинская иммунология. 2022;24(3):587–596. / Kuptsova DG, Radigina TV, Petrichuk SV, Murashkin NN, Khotko AA, Ivanov RA. Assessment of CD4<sup>+</sup> cells subpopulations with the expressing CD39 and CD73 ectonucleotidases in children with psoriasis. *Medical Immunology*. 2022;24(3):587–596. DOI: 10.15789/1563-0625-AOC-2487 (In Russian).
25. Paiva IA, Badolato-Corrêa J, Familiar-Macedo D, de-Oliveira-Pinto LM. Th17 Cells in Viral Infections-Friend or Foe? *Cells*. 2021 May 11;10(5):1159. DOI: 10.3390/cells10051159
26. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:2025. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02025.
27. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*. 2020 Sep 8;11(1):4457. DOI: 10.1038/s41467-020-18262-6
28. Kononova S, Litvinova E, Vakhitov T, Skalinskaya M, Sitkin S. Acceptive Immunity: The Role of Fucosylated Glycans in Human Host-Microbiome Interactions. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 8;22(8):3854. DOI: 10.3390/ijms22083854.
29. Вахитов ТЯ, Кудрявцев ИВ, Салль ТС, Лазарева НМ, Кононова СВ, Хавкин АИ, и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 1). Вопросы практической педиатрии. 2020;15(6):67–78. / Vakhitov TYa, Kudryavtsev IV, Sall TS, Lazareva NM, Kononova SV, Khavkin AI, et al. T helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 1). *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020;15(6):67–78. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-67-78 (In Russian).
30. Veldhoen M. The role of T helper subsets in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol*. 2009 Dec;21(6):606–11. DOI: 10.1016/j.coi.2009.07.009
31. Silberger DJ, Zindl CL, Weaver CT. *Citrobacter rodentium*: a model enteropathogen for understanding the interplay of innate and adaptive components of type 3 immunity. *Mucosal Immunol*. 2017 Sep;10(5):1108–1117. DOI: 10.1038/mi.2017.47

#### Информация о соавторах:

Кононова Светлана Витальевна, кандидат биологических наук, ответственный исполнитель проекта РНФ № 20-65-47026, Институт экспериментальной медицины; ведущий инженер группы регуляции биосинтеза белка Института белка РАН  
ORCID: 0000-0002-7373-7797

Кудрявцев Игорь Владимирович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией иммунорегуляции отдела иммунологии Института экспериментальной медицины  
ORCID: 0000-0001-7204-7850

Лазарева Наталья Михайловна, старший лаборант кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова  
E-mail: nmlazareva@gmail.com

Скалинская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Бакулин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета  
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной группы «Метабомика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова; заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метабеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова  
ORCID: 0000-0003-0331-0963

#### Information about co-authors:

Svetlana V. Konoнова, PhD (Biology), Principal Investigator for the RSF Project No 20-65-47026, Institute of Experimental Medicine; Leading Engineer of the Group of Protein Synthesis Regulation, Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences  
ORCID: 0000-0002-7373-7797

Igor V. Kudryavtsev, PhD (Biology), Head of Laboratory of Immunoregulation, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine  
ORCID: 0000-0001-7204-7850

Natalia M. Lazareva, Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
E-mail: nmlazareva@gmail.com

Maria I. Skalinskaya, MD, PhD, Associate Professor, S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Igor G. Bakulin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Yu.E.Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; Professor of the Institute of Medicine, Belgorod National Research University  
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Leading Researcher, Non-Infectious Disease Metabolomics Group, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre  
ORCID: 0000-0003-0331-0963

## Электронная версия МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Известно, что обеспеченность витамином D ассоциирована с ожирением и развитием атеросклероза у взрослых. У подростков с ожирением данная взаимосвязь изучена недостаточно. Исследована связь уровня витамина D и метаболических факторов риска с толщиной интима медиа (ТИМ) сонной артерии у подростков с ожирением. В кросс-секционное исследование, проведенное в Индонезии, были включены 156 подростков с ожирением в возрасте 15-17 лет, 55,8% мальчиков. Ассоциацию уровня витамина D и других метаболических факторов риска (триглицеридов, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и индекса инсулинорезистентности НОМА с ТИМ определяли методом множественной линейной регрессии. По сравнению с девочками, у мальчиков отмечены более высокие показатели Z-score индекса массы тела, окружности живота и холестерина ЛПВП. После корректировки на возраст, пол и пассивное курение, высокие показатели индекса НОМА, общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов были ассоциированы с повышенной вероятностью увеличения ТИМ. При стратификации анализа по полу указанные тренды сохранялись у мальчиков, но ни один из изучаемых факторов риска не ассоциировался с ТИМ у девочек. Связь между уровнем витамина D и ТИМ не обнаружена.

#### *Sex differences in the association of vitamin D and metabolic risk factors with carotid intima-media thickness in obese adolescents*

*Indah K Murni, Dian C Sulistyoningrum, Danijela Gasevic, Rina Susilowati, Madarina Julia.*

*Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.*

*Monash University, Victoria, Australia. PLoS One. 2021 Oct 15;16(10):e0258617.*

*DOI: 10.1371/journal.pone.0258617. eCollection 2021.*

Депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний у лиц молодого возраста. Коррекция питания и пищевого поведения считается эффективной стратегией снижения риска развития симптомов депрессии. В систематическом обзоре проанализирована взаимосвязь между количественными и качественными характеристиками рациона питания и симптомами депрессии у детей и подростков. Поиск научных статей, опубликованных с 2000 по 2021 гг., был проведен в базах данных CINAHL, Embase, PsycInfo и PubMed в соответствии с критериями PRISMA. Для анализа были отобраны 32 исследования, в которых изучалась ассоциация потребления микронутриентов, макронутриентов, групп продуктов и качества рациона с симптомами депрессии у лиц в возрасте 3–18 лет. Выявлено, что уровень потребления магния, витамина B<sub>12</sub>, пищевых волокон, фруктов, овощей и рыбы имел обратную ассоциацию с наличием депрессивных симптомов. Данные о взаимосвязи потребления витаминов B<sub>6</sub>, C, D и E, железа, меди, цинка, омега-3 ПНЖК, углеводов и жиров с признаками депрессии были противоречивыми. Возможность уменьшения выраженности симптомов депрессии с помощью коррекции питания была выше в детском, чем в подростковом возрасте. При этом в большинстве исследований не были исключены другие потенциальные факторы, способные повлиять на исход. Таким образом, на основании предварительных данных доказана важность коррекции рациона питания для уменьшения выраженности депрессии и предотвращения ее прогрессирования в данной возрастной группе.

#### *Associations between dietary intake, diet quality and depressive symptoms in youth:*

*A systematic review of observational studies*

*Yiqi Wang, Jianghong Liu, Charlene Compher, Tanja V E Kral University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.*

*Health Promot Perspect. 2022 Dec 10;12(3):249-265. DOI: 10.34172/hpp.2022.32. eCollection 2022*