

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОЙ АКТИВАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ В ОЦЕНКЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Зотова Н.В., Журавлева Ю.А.

*ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия*

Резюме. Феномен системной активации лейкоцитов можно рассматривать как одну из составляющих более интегрального феномена системного воспаления (СВ) – системной воспалительной реакции (СВР). В настоящее время известны сотни молекулярных маркеров – продуктов активации лейкоцитов, которые возможно применять в качестве критериев их системной активации; к таким маркерам относятся растворимый рецептор к IL-2 (sIL-2R) или CD25, β 2-микроглобулин, эозинофильный катионный белок (ЕСР).

Целью нашего исследования стала оценка возможности использования маркеров системной активации лейкоцитов в качестве критериев острого и хронического системного воспаления.

Для изучения острого СВ были проанализированы данные пациентов с острыми критическими состояниями инфекционного ($n = 121$) – реанимационные пациенты с сепсисом-2 (согласно консенсусу 2001 г., без ПОН) и сепсисом-3 (консенсус 2016 г., ПОН) и неинфекционного ($n = 136$) генеза (политравма без/с ПОН), для изучения хронического СВ – данные пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями ($n = 148$).

По авторской методике рассчитывали уровень реактивности (УР) для оценки интенсивности СВР, а также баллы по шкалам острого СВ и хронического СВ (ХрСВ) – для верификации развития СВ на основании измеренных концентраций IL-6, IL-8, IL-10, TNF α и CRP, D-димеров, кортизола, миоглобина и тропонина I. В качестве критериев феномена активации лейкоцитов использовали уровень sIL-2R > 700 ед/мл, β 2-микроглобулина > 3000 нг/мл и ЕСР > 10 нг/мл.

Согласно результатам исследования, наиболее стабильными показателями, позволяющими разделить группы без/с СВ при острых и хронических заболеваниях как по частоте регистрации, так и по концентрации в плазме, стали TNF α , ЕСР и β 2-микроглобулин, что свидетельствует о типовом характере системной активации лейкоцитов и возможности применения данных показателей для оценки интенсивности описываемого феномена при интегрировании в балльную шкалу СВ. Однако самостоятельное применение этих показателей в качестве критериев комплексного процесса СВ и даже феномена СВР весьма сомнительно, поскольку регистрация пороговых значений одновременно двух критериев при остром процессе СВ была лишь в 40,2% случаев, а при хроническом – в 23,7%, при этом была сопоставима с группой без острого СВ. Все три дополнительных критерия одновременно определялись при остром СВ в 20,5% случаев, при хроническом – в 3,4%.

Адрес для переписки:

*Зотова Наталья Владимировна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел./факс: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: zotovanat@mail.ru*

Address for correspondence:

*Natalia V. Zotova
Institute of Immunology and Physiology
106 Pervomayskaya St
Yekaterinburg
620049 Russian Federation
Phone/fax: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: zotovanat@mail.ru*

Образец цитирования:

Н.В. Зотова, Ю.А. Журавлева «Маркеры системной активации лейкоцитов в оценке острого и хронического системного воспаления» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 2. С. 213-218. doi: 10.46235/1028-7221-16668-MOS

© Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Zotova, Yu.A. Zhuravleva “Markers of systemic leukocyte activation for assessing acute and chronic systemic inflammation”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 213-218. doi: 10.46235/1028-7221-16668-MOS

© Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16668-MOS

Также не выявлено сильных корреляционных взаимосвязей этих показателей со шкалами УР, СВ и ХрСВ.

Таким образом, маркеры sIL-2R, ECP и β 2-микροглобулин применимы для определения выраженности феномена активации лейкоцитов и для интегрирования в шкалу СВ при условии выделения диапазонов концентрации, соответствующих динамике развития острого и хронического СВ.

Ключевые слова: системное воспаление, активация лейкоцитов, системная воспалительная реакция, sIL-2R, β 2-микροглобулин, ECP

MARKERS OF SYSTEMIC LEUKOCYTE ACTIVATION FOR ASSESSING ACUTE AND CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION

Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A.

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The phenomenon of systemic leukocyte activation is a component of systemic inflammation (SI), known as the systemic inflammatory response (SIR). Currently, there are hundreds of molecular markers that can serve as criteria for systemic activation, including soluble receptor to IL-2 (sIL-2R) or CD25, β 2-microglobulin, and eosinophil cationic protein (ECP). The objective of our study was to assess whether markers of systemic leukocyte activation can be used as criteria for acute and chronic systemic inflammation. Data from 121 patients with acute critical infectious conditions – intensive care patients with sepsis-2 (according to the 2001 consensus, without MODS) and sepsis-3 (2016 consensus, with MODS) – and 136 patients with non-infectious genesis (polytrauma with and without MODS) were analyzed to study acute SI. Additionally, data from 148 patients with immune-inflammatory rheumatic diseases were analyzed to study chronic SI. The reactivity level (RL) was calculated using the author's method to assess the intensity of SIR. The development of SI was verified based on the measured concentrations of IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP, D-dimers, cortisol, myoglobin, and troponin I. Criteria for leukocyte activation phenomenon were sIL-2R > 700 units/mL, β 2-microglobulin > 3000 ng/mL, and ECP > 10 ng/mL.

Based on the study results, TNF α , ECP, and β 2-microglobulin were identified as the most stable indices for dividing groups with and without systemic vasculitis in both acute and chronic diseases. These indices indicate the typical character of systemic leukocyte activation and can be used to assess the intensity of the described phenomenon when integrated into the SI score. However, it is doubtful that these indices can be independently applied as criteria for the complex process of SI and even the SIR phenomenon. This is because the registration of threshold values for two criteria simultaneously during the acute process of SI was only observed in 40.2% of cases, and in chronic processes, it was only observed in 23.7%. These values were comparable to the group without acute SI. Additionally, all three additional criteria were only determined in acute SI in 20.5% of cases and in chronic SI in 3.4%.

Keywords: systemic inflammation, leukocyte activation, SIRS, sIL-2R, β 2-microglobulin, ECP

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

Введение

Согласно современным представлениям, в патогенезе ряда острых и наиболее тяжелых хронических заболеваний значительную роль играет системное воспаление (системное гипервоспаление – СВ). Триггерную роль в активации

механизмов СВ играют микробные антигены (PAMP) и продукты некротического распада клеток (DAMP), которые при массивном поступлении в системный кровоток через Toll-подобные рецепторы (toll-like receptors – TLR) активируют большое количество лейкоцитарных клеток (мононуклеарные фагоциты, дендритные клетки, нейтрофилы, базофилы, мастоциты, эозинофилы, нормальные киллеры). Феномен системной

активации лейкоцитов можно рассматривать как одну из составляющих более интегрального феномена СВ – системной воспалительной реакции (СВР). В настоящее время известны сотни молекулярных маркеров – продуктов активации лейкоцитов, которые могут выступать в качестве критериев их системной активации, к числу которых могут быть отнесены цитокины (IL-6, TNF α и др.), растворимый рецептор к IL-2 (sIL-2R) или CD25, β 2-микроглобулин, эозинофильный катионный белок (ЕСР – eosinophil cationic protein). Рецептор к IL-2 конститутивно экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах. После активации лимфоцитов усиливается не только экспрессия на их поверхности IL-2R, но и шеддинг этого рецептора в кровотоки [1]. Таким образом, клиническое значение измерения sIL-2R в сыворотке крови заключается в оценке степени активации клеток лимфоцитарного ряда. β 2-микроглобулин является компонентом легкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I), представлен на всех ядродержащих клетках организма человека. Наибольшая его экспрессия наблюдается на лимфоцитах, а усиление продукции β 2-микроглобулина в кровотоки, как правило, связано с повышенным клиренсом клеток (при инфекционных, аутоиммунных, опухолевых заболеваниях) [2]. ЕСР, являясь компонентом гранул эозинофилов, обладает высокой цитотоксической активностью в отношении ряда вирусов, бактерий и паразитов, а также собственных тканей организма [6]. ЕСР-индуцированная деструкция тканей и высвобождение большого количества DAMP вносит вклад в развитие вторичной системной альтерации – отдельного феномена СВ, который замыкает порочный круг патологического процесса СВ и делает его самоподдерживающимся.

Цель исследования – оценить возможность применения маркеров системной активации лейкоцитов в качестве критериев острого и хронического системного воспаления.

Материалы и методы

Для изучения острого СВ были проанализированы данные пациентов с острыми критическими состояниями инфекционного и неинфекционного генеза, для изучения хронического СВ – данные пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).

1. Сепсис – реанимационные пациенты без развития полиорганной недостаточности (ПОН, дефиниции консенсуса Сепсис-2 [3]) и с развитием ПОН (Сепсис-3 [5]), $n = 121$, возраст – $42,7 \pm 17,3$ года, мужчин 62,4%, обследование на 1-7 сутки после госпитализации).

2. Травма – множественные повреждения двух и более областей тела с развитием и без

ПОН, $n = 136$, возраст – $39,0 \pm 13,7$ года, мужчин 68,4%, обследование на 1-7-е сутки после госпитализации в отделение интенсивной терапии.

3. Системная красная волчанка ($n = 49$, возраст – $43,7 \pm 13,3$ года, мужчин 6,1%, длительность заболевания – $11,9 \pm 9,4$ года).

4. Ревматоидный артрит ($n = 42$, возраст – $53,1 \pm 14,3$ года, мужчин 9,5%, длительность заболевания – $7,1 \pm 7,4$ года).

5. Реактивный артрит, вызванный *Chlamydia trachomatis* ($n = 30$, возраст – $42,4 \pm 14,3$ года, мужчин 39,3%).

6. Псориатический артрит ($n = 12$, возраст – $52,9 \pm 6,1$ года, мужчин 50%).

7. Хроническая ревматическая болезнь сердца ($n = 15$, возраст – $55,3 \pm 13,0$ года, мужчин 14,3%).

В цитратной плазме крови пациентов измеряли уровни воспалительных медиаторов: острофазного С-реактивного белка (СРР) и цитокинов (IL-6, IL-8, TNF α , IL-10), на основании которых по оригинальной авторской методике производился расчет интегрального показателя СВР – уровня реактивности – УР (min 0 – max 5) [7], а также маркера паракоагуляции – D-димера, маркера дистресс-реакции – кортизола, маркеров системной альтерации – миоглобина и тропонина I. Наличие острого и хронического СВ определялось с учетом данных показателей по разработанным ранее шкалам [8]. У части пациентов определяли также дополнительные маркеры СВР, свидетельствующие о внутрисосудистой активации различных субпопуляций лейкоцитов: уровни эозинофильного катионного белка, sIL-2R, β 2-микроглобулина. Исследование проводили методом иммунохемилюминесценции (Immulite, Siemens Medical Solution Diagnostic, США).

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). После проверки данных на тип распределения (тест Колмогорова–Смирнова) для анализа и сравнения использовали непараметрические методы и критерии: Манна–Уитни (U-критерий) и Хи-квадрат (χ^2). Данные представлены в виде: Медиана (Me) и 25-75 квартили, а также частоты (%) превышения значений, являющихся критериальными для развития СВ. Для оценки взаимосвязей между концентрацией исследуемых маркеров и баллами по шкалам СВ применяли критерий Спирмена (R). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота выявления СВ при острых процессах составила 77,2%, при хронических – 39,9%, при этом интенсивность его основного феномена – СВР, оцениваемая по УР, значительно отличалась как

в группах с наличием/без СВ обоих вариантов, так и при сравнении соответствующих групп при хроническом и остром процессе (U-критерий, $p < 0,05$). Аналогично, процесс СВ ожидаемо отличался и по выраженности феномена активации лейкоцитов.

Хроническое СВ характеризовалось меньшей интенсивностью этого феномена: частота выявления всех критериев при ХрСВ не превышала 50% случаев и статистически значимо (χ^2 , $p < 0,05$) была ниже, кроме $\beta 2$ -микроглобулина, по сравнению с острым СВ, при котором указанные критерии выявляли в большинстве случаев (рис. 1). В группах пациентов с острым процессом, как с развитием СВ, так и без него, абсолютные значения исследуемых показателей активации лейкоцитов (табл. 1) также были статистически значимо выше (U-критерий, $p < 0,05$). В целом выраженность указанного феномена у пациентов с ХрСВ была сопоставима с таковой у пациентов с острыми состояниями, но без развития

СВ: выявлено отсутствие статистически значимых отличий групп больных с ХрСВ от «острых» пациентов без СВ по содержанию sIL2R и $\beta 2$ -микроглобулина (U-критерий, $p < 0,05$).

Очевидно, что принципиальную роль в сдерживании воспалительного процесса при хронических заболеваниях играет длительная противовоспалительная терапия. Возможна также постепенная адаптивная перестройка секреторного и рецепторного фенотипов клеток, на фоне их системной вовлеченности в развитие СВ хронического и острого (сопоставимая частота выявления $\beta 2$ -микроглобулина, но значимая разница концентрации), которая обуславливает неответственность эффекторных клеток на активационные стимулы в случае хронизации воспаления [4].

В качестве подтверждения вышеуказанного заключения мы рассматриваем и значимость отличий по исследуемым критериям между группами пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, у которых СВ не развивалось, как по

ТАБЛИЦА 1. ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) %) И ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ ОДНОВРЕМЕННО ДВУХ И ТРЕХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 1. DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE INDICATORS STUDIED (Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) %) AND THE FREQUENCY OF SIMULTANEOUS REGISTRATION OF TWO AND THREE ADDITIONAL CRITERIA IN THE GROUPS STUDIED

Показатель Parameter	Острые состояния Acute condition		Хронические заболевания Chronic nosologies	
	СВ SI	Без СВ Without SI	ХрСВ ChSI	Без ХрСВ Without ChSI
CRP	13,5 [*] (5,1-28,8)	13,1 (5,9-24,4)	0,85 (0,2-2,3)	0,4 (0,15-1,65)
IL-6	96,0 ¹ (37,0-261,0)	42,9 (19,0-98,9)	44,9 ² (12,3-131,0)	2,9 (1,9-5,9)
TNF α	9,8 ¹ (4,7-23,0)	7,1 (4,0-14,0)	5,03 ² (27,8-109,0)	5,2 (3,9-11,2)
sIL-2R	1194,0 (612,0-2498,0)	870,5 (579,5-1671,0)	747,5 ² (581,5-1268,0)	474,0 (369,0-760,0)
$\beta 2$ -микроглобулин $\beta 2$ -microglobulin	2813,0 ¹ (1687,5-4760,0)	2440,0 (1680,0-3876,0)	2380,0 ² (1590,0-3460,0)	2004,0 (1645,0-2480,0)
ЕСР	13,6 ¹ (8,1-23,6)	10,1 (6,0-17,7)	6,4 ² (3,2-15,0)	4,2 (3,0-5,7)
2 доп. критерия, % Two additional criteria	40,2	28,0	23,7	2,2
3 доп. критерия, % Three additional criteria	20,5	8,8	3,4	1,1

Примечание. Представлены медиана и межквартильный интервал – Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). ¹ и ² – значимые отличия между группами с СВ/без СВ при остром и хроническом процессе.

Note. Median and interquartile range – Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) are presented. ¹ and ², significant differences between groups with/without SI in acute and chronic process.

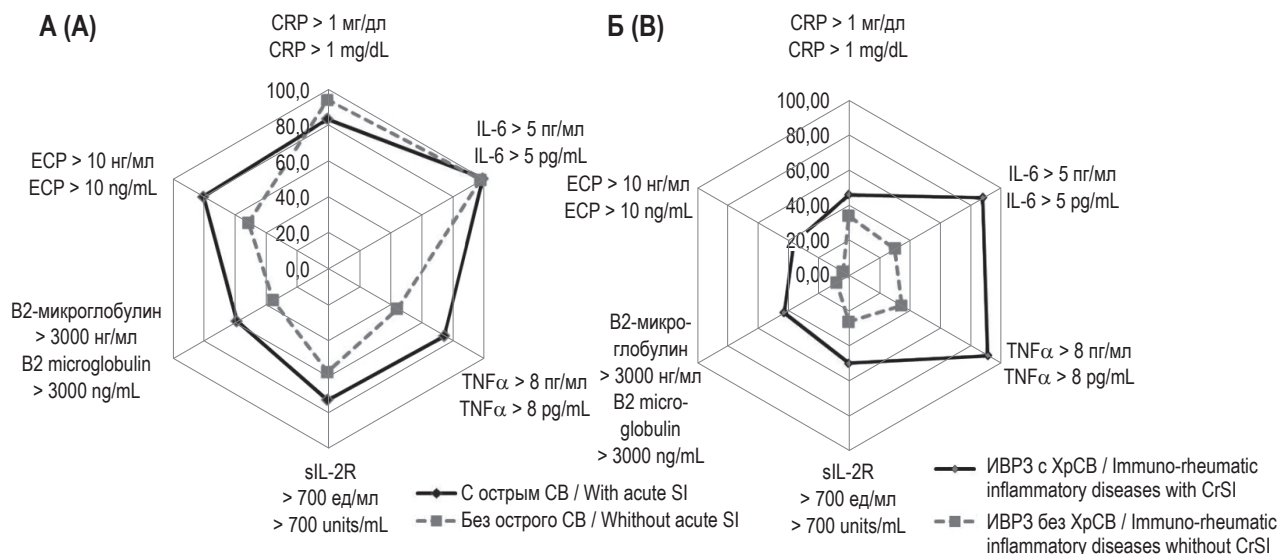


Рисунок 1. Частота регистрации медиаторов воспаления и дополнительных критериев

Примечание. А – в группах с острым процессом; Б – в группах с хроническим процессом.

Figure 1. Shows the frequency of registration of inflammatory mediators and additional criteria

Note. Group A represents those with acute processes, while Group B represents those with chronic diseases.

частоте выявления критериев (кроме TNFα), так и по их концентрации в плазме (χ^2 , U-критерий, $p < 0,05$).

Важно отметить, что превышение исследуемыми показателями нормальных значений при остром и хроническом воспалении не может являться критерием СВ, тем более без учета динамики их изменения. Для использования любого медиатора воспаления в качестве дополнительного критерия оценки выраженности СВ или частного феномена, необходимо определять диапазоны концентраций, которые соответствуют развитию процесса во времени, т. е. выявлять определенный патофизиологический смысл такого повышения.

Так, группы пациентов без и с развитием острого СВ не отличались по частоте регистрации превышения критериального значения IL-6 (χ^2 , $p < 0,05$), но эмпирические значения IL-6 при развитии острого СВ были в два раза выше, по сравнению с группой без СВ (U-критерий, $p < 0,05$). Значимые отличия между группами без/с СВ установлены и по концентрации TNFα (U-критерий, $p < 0,05$). А вот содержание «классического» маркера воспаления – CRP значительно не повышалось при развитии СВ, причем описанная динамика широко распространенных маркеров СВР справедлива и для хронического процесса.

Среди дополнительных критериев активации лейкоцитов у пациентов с ХрСВ наиболее часто

выявлялся уровень sIL-2R > 700 ед/мл, наименее часто – уровень ЕСР > 10 нг/мл, при остром СВ, наоборот, ЕСР чаще всех превышал критериальное значение 10 нг/мл (рис. 1).

Согласно результатам исследования, наиболее стабильными показателями, позволяющими разделить группы без/с СВ при острых и хронических заболеваниях как по частоте регистрации, так и по концентрации в плазме, стали TNFα, ЕСР и β2-микροглобулин, что свидетельствует о типовом характере системной активации лейкоцитов и возможности их применения для оценки интенсивности описываемого феномена при интегрировании в балльную шкалу СВ. Однако самостоятельное применение этих показателей в качестве критериев комплексного процесса СВ и даже феномена СВР весьма сомнительно, поскольку регистрация пороговых значений одновременно двух критериев при остром процессе СВ была менее чем в половине всех случаев, а при хроническом – не достигала и четверти (табл. 1), при этом была сопоставима с группой без острого СВ. Все три дополнительных критерия определялись при остром СВ в 20,5% случаев, при хроническом – в единичных (табл. 1).

Вышесказанное утверждение подтверждается и слабыми корреляционными связями между балльной оценкой по шкалам УР, СВ и ХрСВ и исследуемыми маркерами активации лейкоцитов. Так, в группе с хроническими заболеваниями максимальный уровень взаимосвязи с баллами

по шкале ХрСВ определяли для sIL-2R ($R = 0,40$, $p < 0,001$), в группе с острыми состояниями для всех дополнительных критериев $R < 0,3$ ($p < 0,01$). Уровень корреляции между этими критериями и баллами по шкале УР при обоих вариантах воспалительного ответа был менее 0,4 ($p < 0,05$). При этом слабая корреляционная связь выявлена между sIL-2R и $\beta 2$ -микроглобулином ($R_{\text{хроника}} = 0,57$ и $R_{\text{острые}} = 0,47$, $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, можно сделать следующее заключение: маркеры sIL-2R, ЕСР и $\beta 2$ -микроглобулин возможно использовать для определения выраженности феномена активации лейкоцитов и для интегрирования в шкалу СВ, при условии выделения диапазонов концентрации, соответствующих динамике развития острого и хронического СВ.

Список литературы / References

1. Dik W.A., Heron M. Clinical significance of soluble interleukin-2 receptor measurement in immune-mediated diseases. *Neth. J. Med.*, 2020, Vol. 78, no. 5, pp. 220-231.
2. Du A.X., Gniadecki R., Osman M. Biomarkers of B cell activation in autoimmune connective tissue diseases: More than markers of disease activity. *Clin. Biochem.*, 2022, Vol. 100, pp. 1-12.
3. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.*, 2003, Vol. 31, no. 4, pp. 1250-1256.
4. Liang Y., Xu W.D., Peng H., Pan H.F., Ye D.Q. SOCS signaling in autoimmune diseases: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Eur. J. Immunol.*, 2014, Vol. 44, no. 5, pp. 1265-1275.
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubinfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 8, pp. 801-810.
6. Topic R.Z., Dodig S. Eosinophil cationic protein--current concepts and controversies. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2011, Vol. 21, no. 2, pp. 111-121.
7. Zotova N.V., Zhuravleva Y.A., Zubova T.E., Gusev E.Y. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2020, Vol. 39, no. 1, pp. 13-26.
8. Zotova N., Zhuravleva Y., Chereshev V., Gusev E. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 2, 1144. doi: 10.3390/ijms24021144.

Авторы:

Зотова Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Журавлева Ю.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Zotova N.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Zhuravleva Yu.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 28.03.2024

Отправлена на доработку 31.03.2024

Принята к печати 04.04.2024

Received 28.03.2024

Revision received 31.03.2024

Accepted 04.04.2024