

**ФЕНОТИПИРОВАНИЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
РЕАКЦИИ ПО УРОВНЯМ IL-6, IL-10 И TNF- α ПОСЛЕ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ**

Свитич О. А. ^{1, 2},
Зверев В. В. ^{1, 2},
Бабаев М. А. ³,
Гринь О. О. ³,
Меремьянина Е. А. ¹,
Самойликов Р. В. ¹,
Рахматуллина М. Б. ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**PHENOTYPING OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE BASED
ON IL-6, IL-10 AND TNF- α LEVELS AFTER CARDIAC SURGERY**

Svitich O. A. ^{a, b},
Zverev V. V. ^{a, b},
Babaev M.A. ^c,
Grin O. O. ^c,
Meremianina E. A. ^a,
Samoilikov R.V. ^a,
Rakhmatullina M. B. ^a

^a I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

^b I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russia

^c Federal State Budgetary Research Institution "Russian research center of surgery
named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Резюме

Системная воспалительная реакция после кардиохирургических вмешательств характеризуется выраженной иммунной гетерогенностью и сочетанием провоспалительных и компенсаторных противовоспалительных механизмов, что затрудняет раннюю оценку риска и выбор персонализированной терапии. Настоящая работа представляет динамическое фенотипирование иммунного ответа у пациентов после плановых операций на сердце и/или аорте по уровням ключевых цитокинов, с акцентом на продольные изменения профилей и переходы между ними. В проспективное одноцентровое исследование включены шестнадцать взрослых пациентов. Забор венозной крови проводился в пяти последовательных временных точках: до операции, при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии после вмешательства, на первые, третьи и шестые сутки. Концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли альфа были определены методом иммуноферментного анализа, после чего выполнена иерархическая кластеризация нормализованных значений. Качество кластеризации оценивали по среднему коэффициенту силуэта и визуальному анализу дендрограммы и тепловой карты. По относительным уровням цитокинов были идентифицированы четыре воспроизводимых иммунных фенотипа: гипервоспалительный, адаптивный, иммуносупрессивный и фенотип иммунного истощения, а также дополнительная группа с неопределенным профилем. На момент включения преобладал иммуносупрессивный вариант, тогда как гипервоспалительный, адаптивный и вариант иммунного истощения встречались реже и приблизительно с одинаковой частотой. В раннем послеоперационном периоде сохранялось доминирование иммуносупрессивного ответа при отсутствии адаптивного профиля, в то время как к третьим суткам наблюдалось смещение к гипервоспалительному фенотипу, а к шестым суткам увеличивалась доля пациентов с неопределенным профилем. Индивидуальный продольный анализ у подгруппы пациентов с полным набором точек показал как стабильность иммуносупрессивного состояния у отдельных пациентов, так и разнонаправленные переходы, включая потенциально благоприятные (от гипервоспалительного к адаптивному) и неблагоприятные (от адаптивного к гипервоспалительному или неопределенному профилю) траектории. Ограничениями исследования являются небольшой объем выборки, одноцентровый дизайн и описательный характер анализа, что требует подтверждения результатов в расширенных когортных исследованиях. В заключение, полученные данные подтверждают, что у значительной части пациентов уже на момент включения в исследование преобладал иммуносупрессивный фенотип, что согласуется с современными представлениями о параллельном развитии про- и противовоспалительных процессов в условиях послеоперационного системного воспалительного ответа. При этом выявленные траектории фенотипов отражают как потенциально благоприятные изменения, так и неблагоприятные, что

подчеркивает клиническую значимость оценки иммунного статуса в динамике.

Ключевые слова: ССВО, иммунные фенотипы, кластеризация, динамика цитокинов, иммунопатогенез, персонализированная терапия.

Abstract

The systemic inflammatory response after cardiac surgery is characterized by pronounced immunological heterogeneity and the simultaneous operation of pro-inflammatory and compensatory anti-inflammatory mechanisms, which complicates early risk assessment and the selection of personalized therapy. Our study reports dynamic phenotyping of the immune response in patients undergoing planned operations of the heart and/or aorta based on the levels of key cytokines. There was an emphasis on longitudinal changes in cytokine profiles and transitions between them. This prospective single-center study included sixteen adult patients. Venous blood was collected at five time points: before surgery, after the admission to the intensive care after the intervention, and on the first, third, and sixth postoperative days. Concentrations of interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor alpha were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay, followed by hierarchical clustering of normalized values. Clustering quality was assessed by the mean silhouette coefficient and by visual analysis of the dendrogram and heat map. Based on relative cytokine levels, four immune phenotypes were identified: hyperinflammatory, adaptive, immunosuppressive, and immune exhaustion, along with an additional group with an indeterminate profile. At study entry, the immunosuppressive phenotype predominated, whereas the hyperinflammatory, adaptive, and immune-exhaustion phenotypes were less frequent and occurred at approximately similar rates. By the sixth day, the proportion of patients with an indeterminate profile increased. Individual longitudinal analysis in the subgroup of patients with a complete set of time points demonstrated both stability of the immunosuppressive state in certain patients and multidirectional transitions, including potentially favorable trajectories from hyperinflammatory to adaptive phenotypes and unfavorable trajectories from adaptive to hyperinflammatory or to indeterminate profiles. The limitations of the study include the small sample size, the single-center design, and the descriptive nature of the analysis, which necessitate confirmation of the results in expanded cohort studies. In conclusion, the data indicates that a substantial proportion of patients exhibited an immunosuppressive phenotype already at study entry, which correlates with contemporary views on the parallel evolution of pro- and anti-inflammatory processes in the postoperative systemic inflammatory response.

Keywords: SIRS, immune phenotypes, clustering, cytokine dynamics, immunopathogenesis, personalized therapy.

1 Введение

Синдром системной воспалительной реакции (англ. Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS) ассоциирован с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов и отражает дисрегуляцию врожденного и адаптивного иммунного ответа на инфекционные и неинфекционные триггеры, включая травмы, ожоги и обширные хирургические вмешательства. В современных обзорах SIRS описывают как базовый паттерн системного воспалительного ответа при критических состояниях, механизмы которого зависят от пускового фактора. Физиологически системная воспалительная реакция направлена на ограничение повреждения и восстановление гомеостаза, однако при ее дисрегуляции развивается генерализованный воспалительный каскад, приводящий к полиорганной дисфункции [3, 8, 13].

Ключевыми биомаркерами системного воспалительного ответа являются интерлейкин-6 (IL-6), IL-10 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). При этом IL-6 рассматривается как маркер системного воспаления, характеризующий выраженность воспалительного ответа: он стимулирует продукцию белков острой фазы и обладает пирогенным эффектом. IL-10, напротив, является ключевым медиатором противовоспалительной регуляции: он подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, а также активность макрофагов и дендритных клеток, предотвращая чрезмерное повреждение тканей. В свою очередь, TNF- α инициирует раннюю фазу воспалительного каскада, повышая проницаемость сосудов, активируя эндотелий и способствуя повреждению тканей, что при выраженной системной активации может привести к развитию шока и полиорганной недостаточности [1, 9, 11].

Ранее синдром компенсаторной противовоспалительной реакции (англ. Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome - CARS) рассматривался как этап, следующий за SIRS и направленный на восстановление гомеостаза. Клинически он соответствует иммуносупрессии, включая повышение уровня IL-10, снижение экспрессии mHLA-DR на моноцитах и функциональное истощение Т-клеток [11, 13]. Однако данные последних лет демонстрируют, что признаки CARS наблюдаются уже на ранних этапах и могут сосуществовать с провоспалительными каскадами SIRS, особенно при неинфекционных триггерах, например, травме и геморрагическом шоке, что поддерживает переход от классической линейной модели «SIRS $\rightarrow$ CARS» к представлению об иммунных фенотипах, которые со временем меняются и могут сосуществовать у одного пациента [10, 13, 16].

Одним из перспективных направлений в изучении механизмов иммунного ответа при системной воспалительной реакции является идентификация иммунных фенотипов, характеризующихся специфическими паттернами цитокинового ответа и связанными с ними

43 клиническими характеристиками [2, 4]. Более того, в последние годы
44 акцент смещается к их продольной оценке: фенотипы рассматривают как
45 динамические состояния с возможными переходами между ними, так как
46 оценка в одной временной точке дает лишь частичное представление [6, 14].

47 Таким образом, целью настоящего исследования было выделить
48 иммунные фенотипы пациентов на основании уровней IL-6, IL-10 и TNF- α в
49 последовательных временных точках наблюдения и проследить динамику
50 переходов между ними. Такой подход позволит углубить понимание
51 иммунной гетерогенности системного воспалительного ответа и поможет
52 выявить группы пациентов, которым требуется разная тактика лечения.

53 2 Материалы и методы

54 Данное исследование является проспективным, одноцентровым и
55 выполнено на базе Государственного научного центра Российской Федерации
56 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.
57 Петровского» и Федерального государственного бюджетного научного
58 учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им.
59 И.И. Мечникова».

60 В исследование включено 16 пациентов, наблюдавшихся в отделении
61 реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) II после планового
62 кардиохирургического вмешательства в период с 1 ноября по 20 декабря 2024
63 года. Критерии включения: проведение плановой операции на сердце и/или
64 аорте, добровольное информированное согласие пациента на участие в
65 исследовании, отсутствие в анамнезе онкологических и аутоиммунных
66 заболеваний. Критерии исключения: отказ пациента от участия в
67 исследовании и летальный исход в первые 6 суток после операции.

68 Для определения уровней цитокинов проводился забор венозной крови
69 в пяти временных точках: T0 - до оперативного вмешательства; T1 - после
70 операции при поступлении в ОРИТ; T2 - первые сутки после операции; T3 -
71 третьи сутки после операции; T4 - шестые сутки после операции. Забор
72 материала для исследования проводился через центральный венозный катетер
73 после промывания физиологическим раствором в пробирки Monovette с
74 антикоагулянтом ЭДТА («Sarstedt AG&Co.», Германия).

75 Концентрации цитокинов IL-6, IL-10 и TNF- α определялись методом
76 иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сертифицированных
77 коммерческих наборов («Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном
78 анализаторе («Пикон», Россия).

79 Для проведения исследования с использованием образцов крови
80 человека было получено разрешение локальной этической комиссии ФГБНУ
81 «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского» (протокол №4 от 20.04.2023) в

соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013) с поправками 2024 года.

Для визуализации данных и выделения групп применялась иерархическая кластеризация в ClustVis (<https://biit.cs.ut.ee/clustvis/>). Входными данными служили уровни цитокинов IL-6, IL-10 и TNF- α , нормализованные по Z-оценке. Кластеризация выполнялась по пациентам (столбцам) с использованием евклидовой метрики и метода полного связывания. Оптимальное число кластеров определялось с учетом коэффициента силуэта, отражающего степень сходства объектов внутри кластера и различий между кластерами.

Учитывая небольшой размер выборки ($n=16$), анализ носил преимущественно описательный характер, а полученные выводы следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения в расширенных исследованиях с большей выборкой пациентов.

Для проверки устойчивости кластеров, помимо анализа коэффициента силуэта, была проведена визуальная проверка дендрограммы и тепловой карты, а также сопоставление полученных паттернов с исходными уровнями цитокинов. Совпадение визуальных и численных характеристик кластеров подтверждало корректность их выделения.

3 Результаты

В исследование включены 16 пациентов в возрасте от 29 до 71 года, из них 14 мужчин и 2 женщины. Реконструктивное вмешательство на аорте в условиях искусственного кровообращения (ИК) было выполнено 13 пациентам, реваскуляризация миокарда на работающем сердце без процедуры ИК была проведена 3 пациентам. Длительность ИК составила от 53 до 212 минут, объем кровопотери от 400 до 2500 мл. Все пациенты наблюдались в условиях ОРИТ не менее суток после операции, максимальная длительность пребывания в отделении - 4 суток.

Полученные кластеры были интерпретированы по визуальному паттерну экспрессии цитокинов, с учетом относительных уровней IL-6, IL-10 и TNF- α . Для каждого кластера определены характерные иммунологические особенности, что позволило условно выделить четыре основных фенотипа и одну неопределенную группу. Их характеристика представлена в таблице 1.

В исходной точке наблюдения (T0) наибольшее число пациентов имело иммуносупрессивный фенотип, в то время как адаптивный, гипервоспалительный фенотипы и фенотип иммунного истощения встречались с одинаковой частотой (Рисунок 1). Визуальное распределение пациентов по фенотипам показано на Рисунке 2.

В T1 большая часть пациентов относилась к иммуносупрессивному фенотипу, тогда как гипервоспалительный и фенотип иммунного истощения наблюдались значительно реже, а адаптивный фенотип в этой точке отсутствовал (Рисунок 1, 2).

В T2 большинство пациентов имели иммуносупрессивный фенотип, при этом фенотип иммунного истощения и гипервоспалительный встречались

реже. У одного пациента иммунный профиль не соответствовал критериям устойчивых фенотипов (Рисунок 1, 2).

В Т3 более половины пациентов имели гипервоспалительный фенотип, в то время как адаптивный и иммуносупрессивный варианты отмечались реже. Один пациент был отнесен к неопределенному (Рисунок 1, 2).

В Т4 преобладала группа с неопределенным иммунным профилем; гипервоспалительный фенотип встречался реже, а адаптивный и иммуносупрессивный фиксировались лишь в единичных случаях (Рисунок 1, 2).

Для оценки внутригрупповой динамики иммунных фенотипов была построена линейная диаграмма, отражающая траектории пациентов между исходной (Т0) и пятой (Т4) временными точками наблюдения (Рисунок 3). В анализ включены 6 пациентов, у которых имелись данные по обоим этим точкам, остальные были исключены ввиду неполноты данных. У одного пациента фенотип оставался неизменным (кластер 3 - иммуносупрессивный) на обеих временных точках. У остальных пяти пациентов зафиксированы переходы между различными фенотипами, включая изменения от гипервоспалительного (кластер 1) к адаптивному (кластер 2) и от адаптивного (кластер 2) к неопределенному (кластер 5).

Рисунок 3. Индивидуальная динамика иммунных фенотипов у 6 пациентов между временными точками Т0 и Т4. По оси Y - номера кластеров, соответствующие иммунным фенотипам: 1 - гипервоспалительный, 2 - адаптивный, 3 - иммуносупрессивный, 4 - иммунное истощение, 5 - неопределенный. Каждая линия отражает траекторию одного пациента.

Figure 3. Individual dynamics of immune phenotypes in 6 patients from time point T0 to T4. The Y-axis shows cluster numbers corresponding to immune phenotypes: 1 – hyperinflammatory, 2 – adaptive, 3 – immunosuppressive, 4 – immune exhaustion, 5 – indeterminate. Each line represents the trajectory of a patient.

4 Обсуждение

В настоящем исследовании проведено динамическое фенотипирование пациентов после плановых кардиохирургических вмешательств на основании уровней IL-6, IL-10 и TNF- α , определенных в пяти временных точках (Т0–Т4), с применением иерархической кластеризации посредством ClustVis. Такой подход позволил оценить не только исходное распределение фенотипов, но и их изменения в процессе

генерализованного воспалительного ответа, развивающегося после кардиохирургических вмешательств.

Было выявлено 4 устойчивых фенотипа: гипервоспалительный, адаптивный, иммуносупрессивный и фенотип иммунного истощения, а также группа с неопределенным цитокиновым профилем. На момент включения (T0) доминировали иммуносупрессивный фенотип, тогда как адаптивный, гипервоспалительный и фенотип иммунного истощения встречались с одинаковой частотой.

Преобладание иммуносупрессивного фенотипа в точке T0 соответствует современным представлениям о том, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств провоспалительные (SIRS) и компенсаторные противовоспалительные (CARS) реакции развиваются параллельно и могут сосуществовать уже на ранних этапах. Генерализованный воспалительный ответ при хирургической травме и ИК сопровождается одновременным повышением уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, и противовоспалительных медиаторов, включая IL-10. Эти изменения сочетаются с уменьшением экспрессии mHLA-DR на моноцитах и дисфункцией адаптивного иммунного ответа [5, 15]. Такой двунаправленный ответ отражает современное понимание ранней иммуносупрессии в условиях стерильного системного воспаления [12].

При анализе временных точек T1-T4 в динамике наблюдались следующие сдвиги: в T1 и T2 сохранялось преобладание иммуносупрессивного фенотипа при отсутствии адаптивного, в T3 наблюдалось смещение к гипервоспалительному фенотипу, а в T4 наибольшая доля пациентов имела неопределенный профиль.

Анализ индивидуальных траекторий у 6 пациентов (Рисунок 7), для которых были доступны данные как в T0, так и в T4, показал разнонаправленные изменения иммунного статуса. У одного пациента фенотип оставался стабильным (иммуносупрессивный), что может указывать на устойчивую дисфункцию иммунного ответа. В то время как у остальных наблюдались переходы между фенотипами, включая как потенциально благоприятные (например, от гипервоспалительного к адаптивному), так и неблагоприятные (от адаптивного к гипервоспалительному или неопределенному). При этом у 2 пациентов к моменту T4 определялся неопределенный фенотип, что, вероятно, отражает атипичные или переходные иммунные профили.

Сравнивая полученные результаты с современными исследованиями, стоит отметить работу Bodinier и соавт. (2024), где на когорте из 339 пациентов с острыми жизнеугрожающими состояниями, такими как сепсис, септический шок, тяжелые травмы или после обширных хирургических вмешательств, было проведено продольное фенотипирование иммунного ответа методом кластеризации траекторий

иммунных маркеров, которые были измерены в течение первых 7 суток госпитализации. В результате исследования авторы выделили два фенотипа.

Иммунофенотип 1 характеризовался устойчиво высокими уровнями IL-6 и IL-10 в течение первой недели, низкой экспрессией mHLA-DR на моноцитах и выраженным «сдвигом влево» нейтрофильного ряда с увеличением доли незрелых форм до ~80%. Такой профиль был связан с неблагоприятным прогнозом: частота внутрибольничных инфекций к 30-му дню достигала ~32% по сравнению с 11% у пациентов с иммунофенотипом 2, а 30-дневная летальность составляла 9% против 0%.

Иммунофенотип 2, напротив, демонстрировал более благоприятную динамику: снижение IL-6 и IL-10 к физиологической норме к концу первой недели, восстановление экспрессии mHLA-DR, уменьшение доли незрелых нейтрофилов. Такой фенотип ассоциировался с меньшим риском инфекций, отсутствием 30-дневной летальности и сокращением сроков госпитализации [6].

В исследовании Tachino и соавт. (2022) ретроспективно проанализировали 71 038 пациентов с тупой травмой и методом кластеризации выделили восемь клинических фенотипов (D-1-D-8). При этом фенотип D-8 (n=2178) характеризовался самой высокой летальностью (48,6%), в то время как фенотип D-4 демонстрировал самую высокую выживаемость (98,8%). Для пациентов фенотипа D-4 были характерны младший возраст (медиана около 40 лет), нормальные жизненные показатели на момент поступления, минимальная выраженность черепно-мозговой травмы, а также низкие показатели повреждений в других областях [14].

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что динамическое фенотипирование с учетом уровней ключевых цитокинов (IL-6, IL-10 и TNF-α) может помочь своевременно выявлять пациентов с неблагоприятным направлением иммунного ответа, что потенциально позволит корректировать терапию в каждом конкретном случае.

С практической точки зрения, определение иммунного фенотипа в реальном времени у пациентов в послеоперационном периоде открывает возможности для персонализации терапии. При преобладании гипервоспалительного профиля целесообразно рассматривать стратегии модуляции цитокинового ответа с учетом особенностей искусственного кровообращения, включая оптимизацию перфузионных режимов и фармакологическую модуляцию воспалительного ответа. Кроме того, в послеоперационном периоде особое внимание уделяется таргетированию сигнальных путей IL-6. В частности, блокада рецептора IL-6 рассматривается как перспективный подход к снижению выраженности воспалительного ответа, связанного с ИК [5, 17].

Для пациентов с иммуносупрессивным профилем перспективу представляют подходы к восстановлению иммунного ответа. Рекомбинантный IL-7 в клинических исследованиях при критических состояниях улучшал показатели лимфоцитов и функцию Т-клеток, хотя его роль в послеоперационном контексте пока не подтверждена [17]. Другим направлением является модуляция PD-1/PD-L1, способная частично восстанавливать функцию Т-клеток и моноцитов при системном воспалении; однако доказательная база ограничивается исследованиями сепсиса [18].

Современные данные показывают, что последовательное измерение иммунных маркеров дает более надежную информацию, чем одномоментное исследование, и повышает ценность фенотипирования для оценки риска и выбора терапии. Этот подход подтвержден в недавних работах, где применяли кластеризацию продольных иммунных траекторий при критических состояниях и хирургии [6, 15]

Ограничениями исследования являются малый размер выборки (n=16) и описательный характер анализа, что не позволяет сделать статистически значимые выводы. Вместе с тем, это позволило апробировать методологию и определить перспективные направления для дальнейшей работы.

Таким образом, фенотипирование на основе динамического измерения уровней IL-6, IL-10 и TNF-α с применением иерархической кластеризации позволило выделить 4 устойчивых иммунных фенотипа, а также отследить их изменения во времени. Полученные данные подтверждают, что у значительной части пациентов уже на момент включения в исследование преобладал иммуносупрессивный фенотип, что согласуется с современными представлениями о параллельном развитии про- и противовоспалительных процессов в условиях послеоперационного системного воспалительного ответа. При этом выявленные траектории фенотипов отражают как потенциально благоприятные изменения, так и неблагоприятные, что подчеркивает клиническую значимость оценки иммунного статуса в динамике. Несмотря на ограничения, связанные с малым объемом выборки, одноцентровым дизайном исследования и описательным характером анализа, результаты демонстрируют перспективность подхода для раннего выявления пациентов с неблагоприятным направлением иммунного ответа и обосновывают необходимость дальнейших исследований с расширенной выборкой.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика выделенных кластеров на основании относительных уровней IL-6, IL-10 и TNF- α .

Table 1. Characteristics of the identified clusters based on relative levels of IL-6, IL-10, and TNF- α .

Кластер Cluster	Название фенотипа Phenotype name	Профиль цитокинов Cytokine profile	Иммунологическая интерпретация Immunological interpretation
1	Гипервоспалительный Hyperinflammatory	IL-6 $\uparrow$, IL-10 $\downarrow$, TNF- α низкий или отсутствует IL-6 $\uparrow$, IL-10 $\downarrow$, TNF- α low or undetectable	Преобладание провоспалительного ответа Predominance of proinflammatory response
2	Адаптивный Adaptive	IL-6 и IL-10 - умеренные уровни, TNF- α низкий или отсутствует IL-6 and IL-10 at moderate levels, TNF- α low or undetectable	Сбалансированное взаимодействие про- и противовоспалительных механизмов Balanced interaction of pro- and anti-inflammatory mechanisms
3	Иммуносупрессивный Immunosuppressive	IL-6 $\downarrow$, IL-10 $\uparrow$, TNF- α низкий или отсутствует IL-6 $\downarrow$, IL-10 $\uparrow$, TNF- α low or undetectable	Преобладание противовоспалительного ответа, снижение врожденной иммунной активности Predominance of anti-inflammatory response with reduced innate immune activity
4	Иммунное истощение Immune exhaustion	IL-6 $\downarrow$, IL-10 $\downarrow$, TNF- α низкий или отсутствует IL-6 $\downarrow$, IL-10 $\downarrow$, TNF- α low or undetectable	Общая низкая активность иммунной системы Overall low immune system activity

5	Неопределенный Unclassified	Показатели не соответствуют стабильным паттернам, выявленным в кластерах 1–4 Values do not correspond to stable patterns identified in clusters 1–4	Смешанный или нестабильный профиль цитокинового ответа Mixed or unstable cytokine response profile
---	--------------------------------	--	---

РИСУНКИ

Рисунок 1. Распределение пациентов по иммунным фенотипам (T0–T4) на основании уровней IL-6, IL-10 и TNF- α .

Figure 1. Distribution of patients by immune phenotypes (T0–T4) based on IL-6, IL-10, and TNF- α levels.

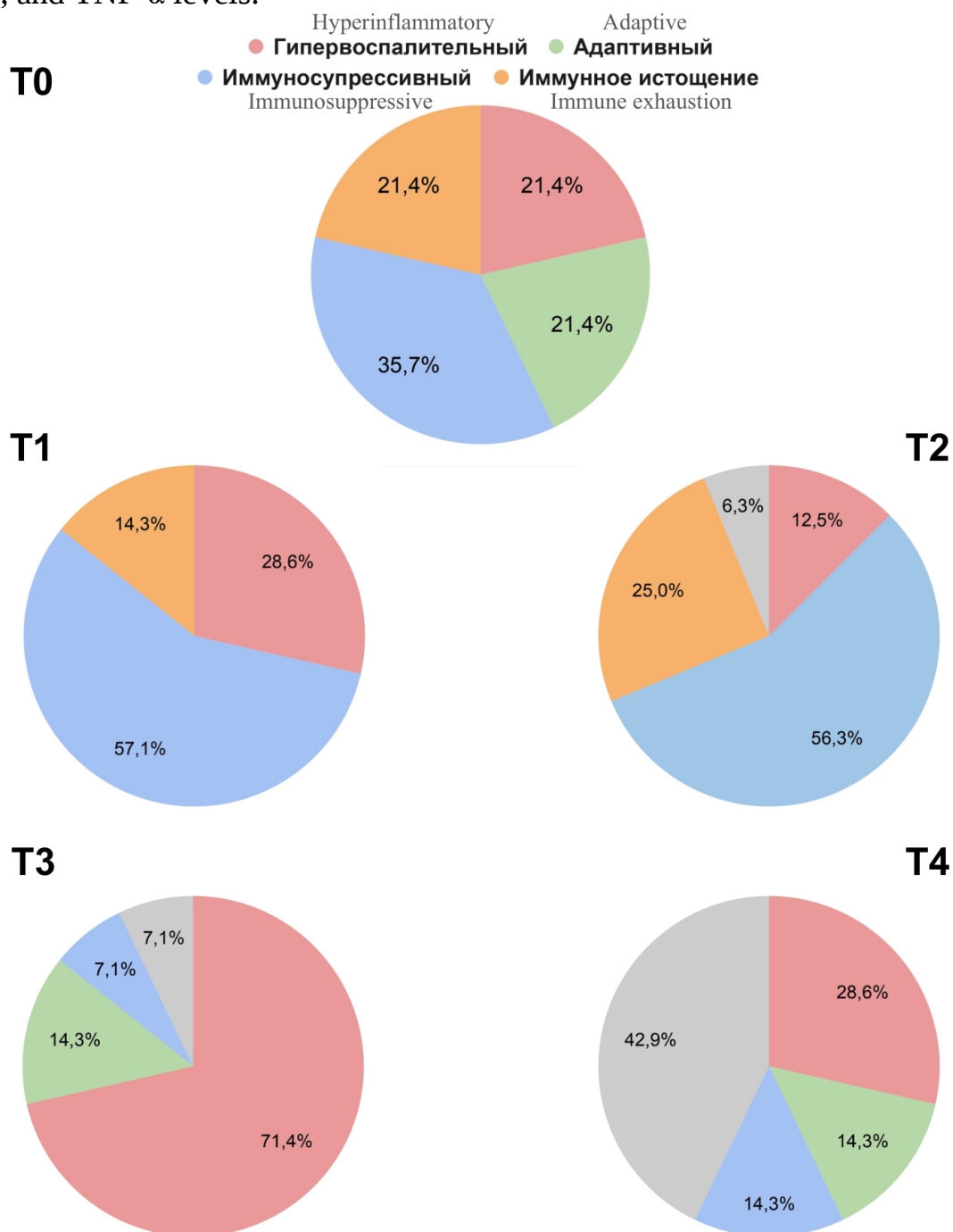


Рисунок 2. Распределение пациентов по иммунным фенотипам в точке наблюдения T0-T4 на основании уровней IL-6, IL-10 и TNF- α .

Figure 2. Distribution of patients by immune phenotypes at observation points T0–T4 based on IL-6, IL-10, and TNF- α levels.

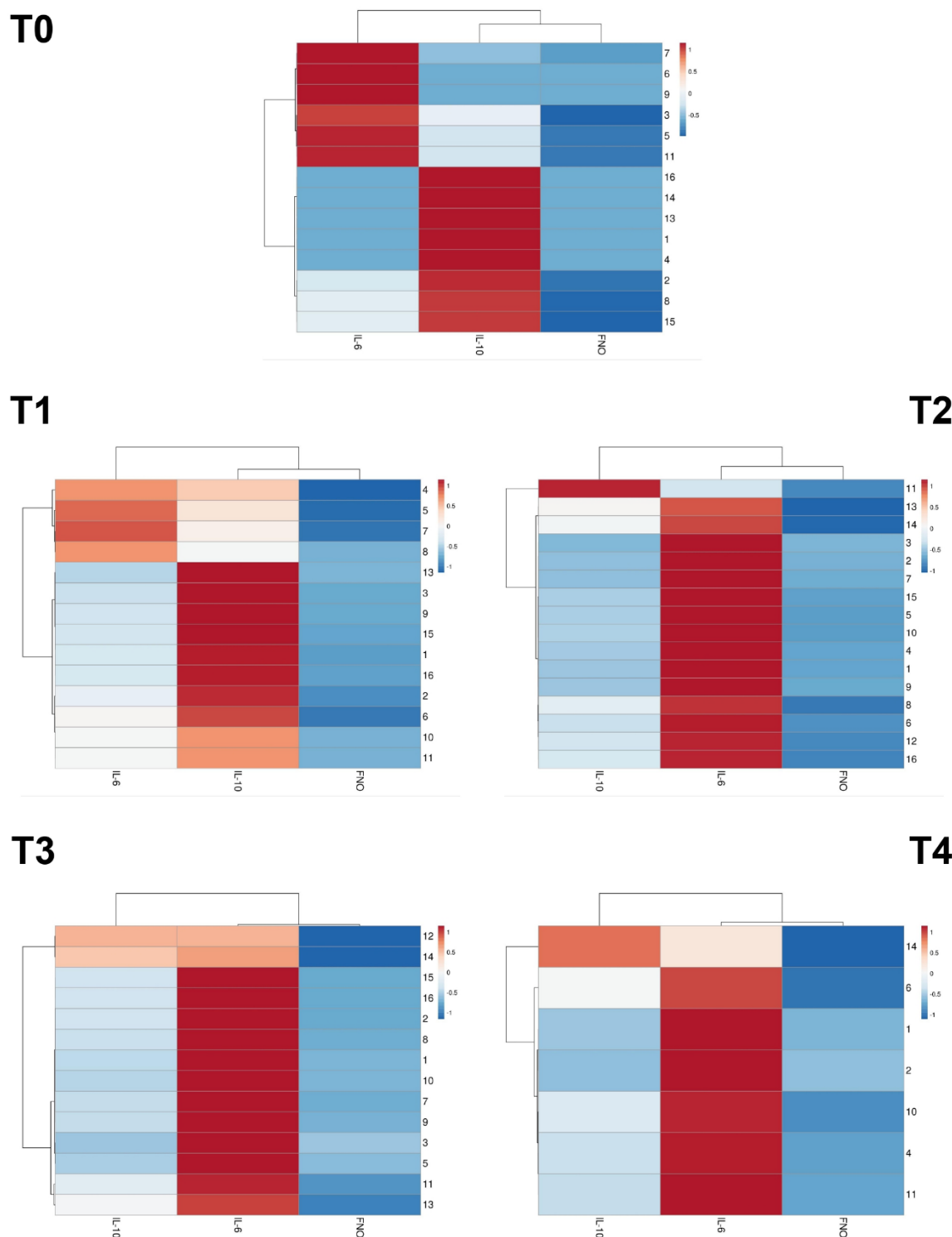
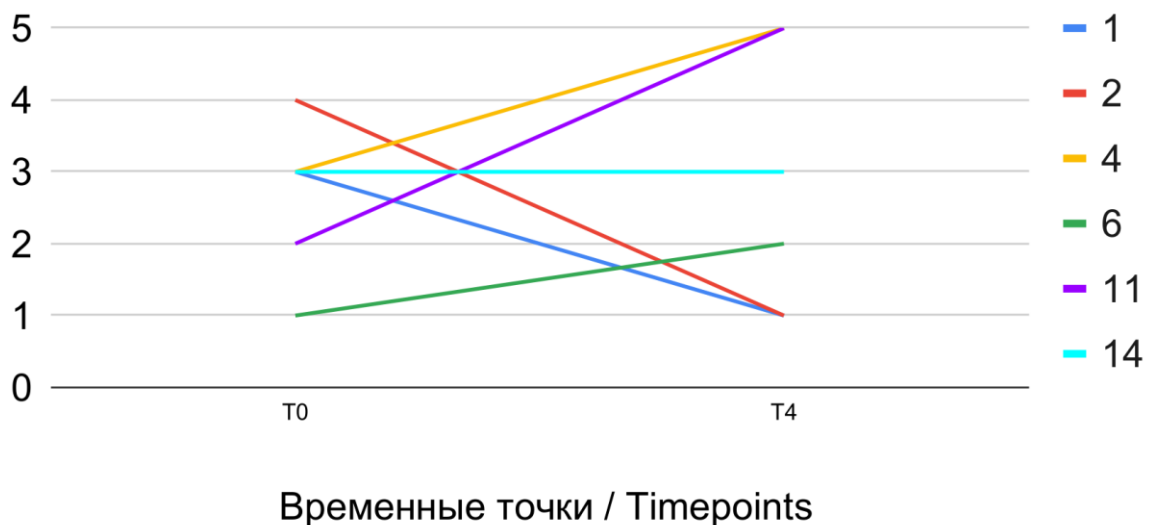


Рисунок 3. Индивидуальная динамика иммунных фенотипов у 6 пациентов между временными точками T0 и T4. По оси Y - номера кластеров, соответствующие иммунным фенотипам: 1 - гипервоспалительный, 2 - адаптивный, 3 - иммуносупрессивный, 4 - иммунное истощение, 5 - неопределенный. Каждая линия отражает траекторию одного пациента.

Figure 3. Individual dynamics of immune phenotypes in 6 patients from time point T0 to T4. The Y-axis shows cluster numbers corresponding to immune phenotypes: 1 – hyperinflammatory, 2 – adaptive, 3 – immunosuppressive, 4 – immune exhaustion, 5 – indeterminate. Each line represents the trajectory of a patient.

**Индивидуальные траектории изменений кластеров /
Individual cluster trajectories**



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Рахматуллина Мария Борисовна, к.м.н., научный сотрудник;

адрес: 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А;

телефон: +7 (929) 927-52-35;

e-mail: ptpv.msh@gmail.com

Mariia B. Rakhmatullina, PhD, Researcher;

address: 5A Maly Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia;

telephone: +7 (929) 927-52-35;

e-mail: ptpv.msh@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Свитич О.А., академик РАН, д.м.н., профессор; директор, зав. лабораторией молекулярной иммунологии;

Oxana A. Svitich, Full Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor; Director and Head of the Laboratory of Molecular Immunology;

Зверев Виталий Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор;

Vitaly V. Zverev, Full Member of the Russian Academy of Sciences, MD (Biology), PhD, Prof;

Бабаев М.А., д.м.н., научный сотрудник;

Maxim A. Babaev, MD, PhD, Researcher;

Гринь О.О., к.м.н., научный сотрудник;

Oksana O. Grin, PhD, Researcher;

Меремьянина Е.А., к.м.н., научный сотрудник;

Ekaterina A. Meremianina, PhD, Researcher;

Самойликов Р.В., научный сотрудник;

Roman V. Samoilikov, Researcher.

Блок 3. Метаданные статьи

**ФЕНОТИПИРОВАНИЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПО
УРОВНЯМ IL-6, IL-10 И TNF-A ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЙ**

**PHENOTYPING OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE BASED ON
IL-6, IL-10 AND TNF-A LEVELS AFTER CARDIAC SURGERY**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУННЫЕ ФЕНОТИПЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

IMMUNE PHENOTYPES AFTER SURGERY

Ключевые слова: ССВО, иммунные фенотипы, кластеризация, динамика цитокинов, иммунопатогенез, персонализированная терапия.

Keywords: SIRS, immune phenotypes, clustering, cytokine dynamics, immunopathogenesis, personalized therapy.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 7,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 3.

17.10.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Aliyu M., Zohora F.T., Anka A.U., Ali K., Maleknia S., Saffarioun M., Azizi G. Interleukin-6 cytokine: an overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. Int. Immunopharmacol., 2022, Vol. 111, Article 109130.	-	doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109130
2	Antcliffe D.B., Mi Y., Santhakumaran S., Burnham K.L., Prevost A.T., Ward J.K., Marshall T.J., Davenport E.E., Wood A.M., Hinds C.J., Gordon A.C., Shankar-Hari M., Knight J.C. Patient stratification using plasma cytokines and their regulators in sepsis: relationship to outcomes, treatment effect and leucocyte transcriptomic subphenotypes. Thorax, 2024, Vol. 79, no. 6, pp. 515–523.	-	doi.org/10.1136/thorax-2023-220538

3	Baddam S., Burns B. Systemic inflammatory response syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.	-	www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/
4	Balch J.A., Chen U.I., Liesenfeld O., Starostik P., Loftus T.J., Efron P.A., Brakenridge S.C., Sweeney T.E., Moldawer L.L. Defining critical illness using immunological endotypes in patients with and without sepsis: a cohort study. Crit. Care, 2023, Vol. 27, Article 292.	-	doi.org/10.1186/s13054-023-04571-x
5	Banerjee D., Feng J., Sellke F.W. Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass. Front. Surg., 2024, Vol. 11, Article 1224068.	-	doi.org/10.3389/fsurg.2024.1224068
6	Bodinier M., Peronnet E., Llitjos J.-F., Kreitmann L., Brengel-Pesce K., Rimmelé T., Fleurie A., Textoris J., Venet F., Maucourt-Boulch D., Monneret G.; REALISM study group. Integrated clustering of multiple immune marker trajectories reveals different immunotypes in severely injured patients. Crit. Care, 2024, Vol. 28, Article 240.	-	doi.org/10.1186/s13054-024-04990-4

7	Daix T., Mathonnet A., Brakenridge S., Dequin P.-F., Mira J.-P., Berbille F., Morre M., Jeannet R., Blood T., Unsinger J., Blood J., Walton A., Moldawer L.L., Hotchkiss R., François B. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann. Intensive Care, 2023, Vol. 13, Article 17.	-	doi.org/10.1186/s13613-023-01109-w
8	Jentzer J.C., Lawler P.R., van Diepen S., Henry T.D., Menon V., Baran D.A., Džavík V., Barsness G.W., Holmes D.R. Jr., Kashani K.B. Systemic inflammatory response syndrome is associated with increased mortality across the spectrum of shock severity in cardiac intensive care patients. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes, 2020, Vol. 13, no. 12, e006956.	-	doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006956
9	Li R., Ye J.J., Gan L., Zhang M., Sun D., Li Y., Wang T., Chang P. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines. Eur. J. Trauma Emerg. Surg., 2024, Vol. 50, no. 4, pp. 1313–1330.	-	doi.org/10.1007/s00068-023-02388-5

10	Salvo N., Charles A.M., Mohr A.M. The intersection of trauma and immunity: immune dysfunction following hemorrhage. Biomedicines, 2024, Vol. 12, no. 12, Article 2889.	-	doi.org/10.3390/biomedicines12122889
11	Sikora J.P., Karawani J., Sobczak J. Neutrophils and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Int. J. Mol. Sci., 2023, Vol. 24, no. 17, Article 13469.	-	doi.org/10.3390/ijms241713469
12	Snow T.A.C., Waller A.V., Loye R., Ryckaert F., Cesar A., Saleem N., Roy R., Whittle J., Al-Hindawi A., Das A., Singer M., Brealey D., Arulkumaran N.; University College London Hospitals Critical Care Research Team. Early dynamic changes to monocytes following major surgery are associated with subsequent infections. Front. Immunol., 2024, Vol. 15, Article 1352556.	-	doi.org/10.3389/fimmu.2024.1352556
13	Stevens J., Tezel O., Bonnefil V., Hapstack M., Atreya M.R. Biological basis of critical illness subclasses: from the bedside to the bench and back again. Crit. Care, 2024, Vol. 28, no. 1, Article 186.	-	doi.org/10.1186/s13054-024-04959-3

14	Tachino J., Matsumoto H., Sugihara F., Seno S., Okuzaki D., Kitamura T., Komukai S., Kido Y., Kojima T., Togami Y., Katayama Y., Nakagawa Y., Ogura H. Development of clinical phenotypes and biological profiles via proteomic analysis of trauma patients. Crit. Care, 2022, Vol. 26, Article 241.	-	doi.org/10.1186/s13054-022-04103-z
15	Torrance H.D., Zhang P., Longbottom E.R., Sinden N., Rosser E.C., Awad S., Whittle J., Noursadeghi M., O'Dwyer M.J., Pearse R.M., Wozniak A.L., Bonnett L.J., O'Keefe S.J., Kurupati P., Conway-Morris A., Belli A. A transcriptomic approach to understand patient susceptibility to pneumonia after abdominal surgery. Ann. Surg., 2024, Vol. 279, no. 3, pp. 510–520.	-	doi.org/10.1097/SLA.00000000000006050
16	Yang Y.-W., Wu C.-H., Tsai H.-T., Chen Y.-R., Chang Y.-P., Han Y.-Y., Wu T.E., Hu R.-H. Dynamics of immune responses are inconsistent when trauma patients are grouped by injury severity score and clinical outcomes. Sci. Rep., 2023, Vol. 13, Article 1391.	-	doi.org/10.1038/s41598-023-27969-7

17	Yu A., Amrute J.M., Eghtesady P. Review of interleukin-6 and cardiopulmonary bypass-related end-organ injury along with the potential for mitigation with tocilizumab. World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg., 2025, Vol. 16, no. 3, pp. 395–401.	-	doi.org/10.1177/21501351241285449
18	Zhang T., Li Y.-J., Ma T. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis. Front. Immunol., 2023, Vol. 14, Article 1029438.	-	doi.org/10.3389/fimmu.2023.1029438