

© МАЛЯРЧИКОВ А.В., ШАПОВАЛОВ К.Г.

УДК 616-092

DOI: 10.20333/25000136-2021-6-70-73

Роль сигнального пути CD27/CD70 в развитии системного воспалительного ответа у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1

А.В. Малярчиков, К.Г. Шаповалов

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить роль сигнального пути CD27/CD70 в развитии системного воспалительного ответа у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Материал и методы. Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Возраст пациентов составил 48±15 лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины – 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ>30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз гриппа А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию CD27.

Результаты. Установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 плазменная концентрация CD27 увеличивалась в 1,8 раза, у больных нетяжелой пневмонией – в 1,5 раза относительно контрольной группы, что ассоциировано с тяжестью состояния и уровнем летальности.

Заключение. Сигнальный путь CD27/CD70 активно вовлечен в каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. При этом активность CD27 ассоциирована с тяжестью заболевания и увеличением летальности.

Ключевые слова: CD27, грипп А/Н1N1, пневмония, органная дисфункция.

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

Для цитирования: Малярчиков АВ, Шаповалов КГ. Роль сигнального пути CD27/CD70 в развитии системного воспалительного ответа у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(6):70-73. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-70-73

The role of the CD27/CD70 signalling pathway in development of systemic inflammatory response in patients with influenza A/H1N1 virus-associated pneumonia

A.V. Malyarchikov, K.G. Shapovalov

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

Aim of study. To evaluate the role of the CD27/CD70 signalling pathway in development of systemic inflammatory response in patients with pneumonia associated with influenza A (H1N1).

Material and methods. A total of 85 patients with pneumonia associated with influenza A (H1N1) were examined. Among them, 30 patients had severe pneumonia and 55 patients had non-severe pneumonia. The patients' age was 48±15 years. Men accounted for 47.8% and women 52.2% of the sample. The exclusion criteria were: unstable haemodynamics, BMI>30, diabetes mellitus, HIV, tuberculosis, oncopathology. The control group was constituted by 15 healthy donors. The diagnosis of influenza A (H1N1) was confirmed by a positive PCR test. The CURB / CRB-65 scales were used to diagnose and assess the severity of pneumonia; SMART-COP as well as the Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Community-acquired pneumonia in adults» 2019 and the IDSA / ATS criteria (in the presence of one «major» or three «minor» criteria, the pneumonia was regarded as «severe»). The plasma level of CD27 was evaluated via flow cytometry using the Beckman Coulter analyser (USA) using the LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter (USA) kit for multiplex analysis.

Results. It has been established that the plasma level of CD27 increased 1.8-fold in patients with severe pneumonia and underlying influenza A (H1N1) and 1.5-fold in patients with non-severe pneumonia compared to the control group, which is associated with the severity of the condition and the mortality rate.

Conclusion. The CD27/CD70 signalling pathway is actively involved in the cascade of innate and adaptive immunity reactions in patients with pneumonia associated with influenza A (H1N1). CD27 activity is associated with the severity of the disease and the increase in mortality.

Key words: CD27; influenza A (H1N1), pneumonia, organ dysfunction.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Malyarchikov AV, Shapovalov KG. The role of the CD27/CD70 signalling pathway in development of systemic inflammatory response in patients with influenza A/H1N1 virus-associated pneumonia. *Siberian Medical Review.* 2021;(6):70-73. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-70-73

Введение

Одним из ведущих патофизиологических механизмов развития критического состояния у больных пневмонией при гриппе А/Н1N1 является системное воспаление, в основе которого лежит каскад про- и противовоспалительных реакций, индуцирующих гиперцитокинемию, что, в конечном счете, приводит к

органной дисфункции [1]. Существенный механизм, приводящий к развитию органной дисфункции - это каскад молекулярно-генетических взаимодействий систем врожденного и адаптивного иммунитета [2,3]. При этом, используемые сегодня подходы в интенсивной терапии критических состояний позволяют пациентам с органной дисфункцией преодолевать период преобладания гипервоспалительных реакций с дальнейшим

переходом в фазу компенсаторного противовоспалительного ответа и иммуносупрессию [4,5]. На сегодняшний день идентифицированы различные молекулярные структуры, реализующие сигнальные пути врожденного и адаптивного иммунитета и определена их функциональная роль. Одним из таких сигнальных путей является сигнальный путь иммунной контрольной точки CD27 – CD27/CD70. CD27, лимфоцит-специфический мембранный белок, экспрессируется на большинстве Т-клеток периферической крови. Активация Т-клеток посредством связывания Т-клеточного рецептора (TCR) с фактором CD3 и образованием комплекса TCR/CD3 вызывает высокую поверхностную экспрессию CD27 и высвобождение растворимой его формы (sCD27), служащей маркером активации Т-клеток [7,8,9]. Лигандом CD27 является CD70 - цитокин, поверхностный антиген, экспрессируемый на активированных Т- и В-лимфоцитах. Он способствует активации и индуцирует пролиферацию костимулированных Т-клеток. Кроме того, CD70 играет роль в активации В-клеток, усилении цитотоксической функции NK-клеток (Natural killer cells) и синтеза иммуноглобулинов [9,10]. Интерес представляет изучение роли сигнального пути CD27/CD70 в развитии системного воспалительного ответа у пациентов в критическом состоянии, а также поиск возможных путей коррекции данного состояния.

Цель исследования. Оценить роль сигнального пути CD27/CD70 в развитии системного воспалительного ответа, у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Материал и методы

Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. У 16 пациентов с тяжелой пневмонией наступил летальный исход. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №81 от 28.10.2016). Возраст пациентов составил 52 [38;67] года. Мужчины составляли 48%, а женщины – 52%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ>30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз грипп А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»).

Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию молекулы CD27. Ста-

тистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p .

Результаты и обсуждение

При анализе значений концентрации молекулы CD27 установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация CD27 увеличилась в 1,8 раза ($p=0,008$) по сравнению с контрольной группой (табл.1). Выявили, что у больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация CD27 увеличилась в 1,5 раза ($p=0,012$) по сравнению с контрольной группой, при этом, у больных тяжелой пневмонией концентрация CD27 была выше на 20% относительно больных нетяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 ($p=0,032$) (табл.1). Кроме того, нами установлено, что у больных тяжелой пневмонией с наступившим летальным исходом концентрация CD27 увеличилась на 22% ($p=0,021$) по сравнению с больными тяжелой пневмонией, у которых летальный исход не наступил, и в 2,2 раза ($p=0,001$) относительно контрольной группы (табл.2).

Системный каскад про- и противовоспалительных реакций является одним из патофизиологических компонентов развития критического состояния различного генеза [1]. На сегодняшний день раскрыты различные механизмы сигналинга и условия функционирования сигнальных путей, участвующих в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета в ответ на инфекцию или повреждение [4,11]. Одним из таких сигнальных путей является путь иммунной контрольной точки CD27 - CD27/CD70, играющим важную роль в иммунной регуляции гомеостаза [12]. Активируя сигнальные пути ядерных транскрипционных факторов семейства NFκB и митоген-активируемых протеинкиназ (MAP), CD27 усиливает клеточную пролиферацию, при этом активация CD27 способствует привлечению фактора-2, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF2) и киназы (NIK), индуцирующей ядерный транскрипционный фактор капша B (NFκB). Это препятствует конститутивной деградации NIK в цитоплазме, являющейся центральным сигнальным компонентом неканонического пути NF-κB, которая запускается клеточными ингибиторами апоптоза 1 и 2 (сIAP1; сIAP2) и убиквитинлигазой в сотрудничестве с факторами, ассоциированными с рецептором фактора некроза опухоли TNF – 2 и 3 (TRAF2 и TRAF3) [10,13]. Как следствие, происходит активация неканонического пути NFκB. В отличие от быстрой и временной активации канонического пути NF-κB, активация неканонического пути NF-κB более медленная и стойкая. Кроме того, CD27-ассоциированные TRAF2 и NIK стимулируют активацию традиционного пути NFκB, все это приводит к генерации и длительному поддержанию Т-клеточного иммунного ответа [13]. Мембранный CD70 интенсивно стимулирует CD27-ассоциированные сигнальные пути. Возникающие вза-

Таблица 1

Концентрация CD27 у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1 (Me (Q1; Q3))

Table 1

CD27 concentration in patients with pneumonia with influenza A/H1N1 (Me (Q1; Q3))

Показатель	Тяжелая пневмония (n-30)	Нетяжелая пневмония (n-55)	Контроль (n-15)
CD27 пг/мл	48796,0 (28609,0; 71221,5) p=0,008 p ₁ =0,032	38841,0 (26456,0; 49778,0) p=0,012	26322,0 (20823,0; 31445,5)

Примечание:

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми.

p₁ – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией.

Note:

p – statistical significance of differences compared with healthy.

p₁ – statistical significance of differences between the group of patients with non-severe pneumonia and the group of patients with severe pneumonia.

Таблица 2

Концентрация CD27 у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1 с наступившим летальным исходом в 10-дневный период (Me (Q1; Q3))

Table 2

CD27 concentration in patients with pneumonia with influenza A/H1N1 with a fatal outcome within a 10-day period (Me (Q1; Q3))

Показатель	Тяжелая пневмония (летальный исход) (n-16)	Тяжелая пневмония (n-14)	Контроль (n-15)
CD27 пг/мл	59698,0 (33711,0; 75225,5) p=0,001 p ₁ =0,021	46941,0 (28935,0; 69661,0)	26322,0 (20823,0; 31445,5)

Примечание:

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми.

p₁ – статистическая значимость различий между группой больных тяжелой пневмонией фоне гриппа А/Н1N1 у которых летальный исход не наступил.

Note:

p – statistical significance of differences compared with healthy.

p₁ – statistical significance of differences between the group of patients with severe pneumonia and the group of patients with severe pneumonia without a fatal outcome.

имедействия CD27/CD70 определяют выживаемость эффекторных Т-клеток. Костимулирующий сигнал от CD27 у CD8 + Т-клеток запускает экспрессию гена IL-2 и обеспечивает выживание эффекторных Т-клеток в нелимфоидной ткани за счет аутокринной передачи сигналов IL-2. Строго регулируемая экспрессия CD70 происходит на активированных Т-клетках, В-клетках, стимулированных антигеном и Toll-подобными рецепторами, зрелых дендритных клетках, NK-клетках, а также на дендритных и эпителиальных клетках мозгового вещества тимуса [14,16]. При этом, в провоспалительных условиях (инфекция, злокачественные новообразования, аутоиммунные состояния) активность CD27/CD70 увеличивается, что приводит к пролиферации и выживанию лимфоцитов с множественными побочными эффектами [15]. Мы зафиксировали статистически значимое увеличение плазменной концентрации CD27 у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, ассоциированное с тяжестью заболевания и летальностью. Такая динамика наблюдается при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием воспалительного

ответа [13,14,17]. Что на наш взгляд, с одной стороны, отражает вклад в процесс системного воспалительного ответа адаптивных иммунных реакций, с другой стороны, вовлечение множества сигнальных путей, в результате ко-стимулирующего взаимодействия CD27/CD70, активирует канонический и неканонический пути ядерного транскрипционного фактора NFκB, что обеспечивает выживание Т-клеток и способствует стойкой экспрессии провоспалительных цитокинов, генерируя и длительно поддерживая системный воспалительный ответ.

Заключение

Сигнальный путь CD27/CD70 вовлечен в каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. При этом активность CD27 ассоциирована с тяжестью заболевания и увеличением летальности, что с одной стороны дает возможность рассматривать данную молекулярную структуру в качестве потенциального биомаркера, с другой стороны, вклад активации пути CD27/CD70 в патогенез критических состояний у этой категории

пациентов позволяет рассматривать сигнальный путь в качестве мишени для иммунологической таргетной терапии, наряду с успешно применяемыми сегодня ингибиторами янус-киназ, антицитокиновыми препаратами и блокаторами цитокиновых рецепторов.

Финансирование.

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Литература/References

1. Романова ЕН, Серебрякова ОМ, Говорин АВ, Филев АП. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; (1):107. [Romanova EN, Serebryakova OM, Govorin AV, Filev AP. Multiple organ dysfunction in patients with influenza H1N1/09 complicated by pneumonia. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017; (1):107. (In Russian)]
2. Crimi E, Cirri S, Benincasa G, Napoli C. Epigenetics Mechanisms in Multiorgan Dysfunction Syndrome. *Anesthesia and Analgesia*. 2019; 129(5): 1422-1432. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004331. PMID: 31397699
3. Bomsztyk K, Mar D, An D, Sharifian R, Mikula M, Gharib SA, Altemeier WA, Liles WC, Denisenko O. Experimental acute lung injury induces multi-organ epigenetic modifications in key angiogenic genes implicated in sepsis-associated endothelial dysfunction. *Critical Care (London, England)*. 2015;19(1): 225. DOI: 10.1186/s13054-015-0943-4. PMID: 25959381; PMCID: PMC4449602
4. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012; (1-2) Ссылка активна на 05.08.2021. [Gusev EYu, Chereshev VA. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*. 2012. (1-2). Accessed August 5, 2021. (In Russian)] <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-i-patofiziologicheskie-mehanizmy-sistemnogo-vozpалeniya>
5. Рубцов МС, Шукевич ДЛ. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;(4): 20-30. [Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;(4):20-30. (In Russian)] DOI: doi.org/anaesthesiology201904120
6. Ward-Kavanagh LK, Lin WW, Šedý JR, Ware CF. The TNF Receptor Superfamily in Co-stimulating and Co-inhibitory Responses. *Immunity* 2016;44(5):1005-19. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.019. PMID: 27192566; PMCID: PMC4882112
7. Harald W., Therapeutic targeting of CD70 and CD27. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016;(8): 1472-8222.
8. Buchan SL, Rogel A, Al-Shamkhani A. The immunobiology of CD27 and OX40 and their potential as targets for cancer immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):39-48. DOI:10.1182/blood-2017-07-741025
9. Grant EJ, Nüssing S, Sant S, Clemens EB, Kedzierska K. The role of CD27 in anti-viral T-cell immunity. *Current Opinion in Virology*. 2017, (22):77-88. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.12.001. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28086150

10. Van de Ven K, Borst J. Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential. *Immunotherapy* 2015;7(6):655-67. DOI: 10.2217/imt.15.32. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26098609

11. Безопасность применения ремдесвира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):160-162. [Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):160-162. (In Russian)] DOI:doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162

12. So T, Ishii N. The TNF-TNFR Family of Co-signal Molecules. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019; (2019): 53-84. DOI: doi.org/10.1007/978-981-32-9717-3_3

13. Feresiadou A, Nilsson K, Ingelsson M, Press R, Kmezc I, Nygren I, Svenningsson A, Niemelä V, Gordh T, Cunningham J, Kultima K, Larsson A, Burman J. Measurement of sCD27 in the cerebrospinal fluid identifies patients with neuroinflammatory disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2019;(332):31-36. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.015. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30928869

14. Oshikawa Y, Makino T, Nakayama M, Sawamura S, Makino K, Kajihara I, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Increased CD27 expression in the skins and sera of patients with systemic sclerosis. *Intractable and Rare Diseases Research*. 2020;9(2):99-103. DOI: 10.5582/irdr.2020.03017. PMID: 32494557; PMCID: PMC7263984

15. Remedios KA, Meyer L, Zirak B, Pauli ML, Truong H-A, Boda D. CD27 Promotes CD4 + Effector T Cell Survival in Response to Tissue Self-Antigen. *Journal of Immunology*. 2019; (203):639-46. DOI: 10.4049/jimmunol.1900288

16. Croft M, Duan W, Choi H, Eun SY, Madireddi S, Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends in Immunology*. 2012;33(3):144-52. DOI: 10.1016/j.it.2011.10.004. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22169337; PMCID: PMC3299395

17. Li W, Zhang F, Ju C, Lv S, Huang K. The role of CD27-CD70 signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *International Journal of Cardiology*. 2019;(278):210-216. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.132. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30527529

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Шаповалов Константин Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел: +7(3022)354324; e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Author information

Andrey V. Malyarchikov, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: malyarchikov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0559-797X>

Konstantin G. Shapovalov, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gorkogo str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Дата поступления 06.10.2021

Дата рецензирования 30.10.2021

Принята к печати 11.11.2021

Received 06 October 2021

Revision Received 30 October 2021

Accepted 11 November 2021