

С.Ю. Каушанская, А.Е. Сарбасова, Ю.Д. Удалов

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Каушанская Светлана Юрьевна: kaushanskay78@mail.ru

Резюме

Цель: проанализировать современные данные о роли дисбаланса цитокинов в патогенезе иммунодефицитных состояний при злокачественных, аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях и оценить потенциал иммуномодулирующих препаратов (в первую очередь рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина- $\alpha 1$ и аминоксидигидрофталазиндиона натрия) в коррекции иммунного ответа.

Материалы и методы: систематический обзор публикаций 2010 – 2025 гг. в базах PubMed, Scopus, eLibrary.ru. Отобрано 28 источников, преимущественно клинические и экспериментальные исследования 2020 – 2025 гг.

Результаты: дисрегуляция цитокиновой сети (избыток провоспалительных или дефицит ключевых медиаторов) лежит в основе многих патологических состояний. Препараты рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина- $\alpha 1$ и аминоксидигидрофталазиндиона натрия демонстрируют иммуномодулирующее действие, нормализуя продукцию TNF- α , IL-1 β , IL-6 и функциональную активность макрофагов, без прямой цитотоксичности для нормальных клеток.

Выводы: применение указанных иммуномодуляторов может быть рассмотрено как компонент комплексной терапии при вторичных иммунодефицитах.

Ключевые слова: цитокины, иммуномодуляция, TNF- α , NF- κ B, врождённый иммунитет, оксидативный стресс, тимозина- $\alpha 1$, аминоксидигидрофталазиндиона натрия, злокачественные новообразования, вторичный иммунодефицит

Для цитирования: Каушанская С.Ю., Сарбасова А.Е., Удалов Ю.Д. Персонализированное применение цитокиновых иммуномодуляторов при иммунодефицитных состояниях различной этиологии //Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2026. №3. С. 61–67 DOI: 10.33266/2782-6430-2026-3-61-67

S.Yu. Kaushanskaya, A.E. Sarbasova, Yu.D. Udalov

Personalized Use of Cytokine Immunomodulators in Immunodeficiency Conditions of Various Etiology

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Kaushanskaya Svetlana Yuryevna: kaushanskay78@mail.ru

Abstract

Purpose: to analyze current data on cytokine imbalance in the pathogenesis of immune deficiency states in malignant, autoimmune, and chronic inflammatory diseases and to evaluate the potential of immunomodulatory agents (primarily recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ and aminodihydrophthalazinedione sodium) in correcting immune response.

Materials and methods: systematic review of publications from 2010 – 2025 in PubMed, Scopus, and eLibrary.ru databases. Twenty-eight sources were selected, mainly clinical and experimental studies from 2020 – 2025.

Results: dysregulation of the cytokine network (excess of pro-inflammatory or deficiency of key mediators) underlies many pathological conditions. Agents such as recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ and aminodihydrophthalazinedione sodium exhibit immunomodulatory effects, normalizing TNF- α , IL-1 β , IL-6 production and macrophage functional activity, without direct cytotoxicity to normal cells.

Conclusions: the use of these immunomodulators may be considered as part of combination therapy in secondary immunodeficiencies.

Keywords: cytokines, immunomodulation, TNF- α , NF- κ B, innate immunity, oxidative stress, thymosin- $\alpha 1$, sodium aminodihydrophthalazinedione, malignant neoplasms, secondary immunodeficiency

For citation: Kaushanskaya SYu, Sarbasova AE, Udalov YuD. Personalized Use of Cytokine Immunomodulators in Immunodeficiency Conditions of Various Etiology. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2026.3:61-67. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2026-3-61-67

Введение

Иммунодефицитные состояния рассматриваются как универсальный патофизиологический компонент хронических воспалительных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний. Дисбаланс цитокинового профиля (гиперпродукция TNF- α , IL-1 β , IL-6 или их дефицит) приводит к нарушению контроля воспаления, тканевому повреждению и вторичной иммунной дисфункции [1].

В настоящем обзоре термин «цитокиногенетическая терапия» используется ограниченно и понимается как фармакологическая иммуномодуляция с помощью рекомбинантных цитокиновых препаратов и низкомолекулярных модуляторов с действующим веществом аминокислоты гидрофталазиндион натрия, а не как генная инженерия с модификацией экспрессии генов.

Результаты и обсуждения

В настоящее время все большую актуальность приобретает персонализированный подход к лечению, учитывающий молекулярные и иммунологические особенности конкретного пациента. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области стала иммуномодулирующая терапия [2]. В её основе лежит целенаправленная модификация экспрессии генов, кодирующих цитокины или их регуляторные молекулы, с целью коррекции патологически изменённого иммунного ответа [3]. Данный подход отражает переход от симптоматического лечения к вмешательству в фундаментальные механизмы развития заболеваний.

Цитокины представляют собой небольшие белковые молекулы, которые выполняют роль посредников в межклеточной коммуникации иммунной системы, а именно активация Toll-подобных рецепторов запускает каскад MyD88-зависимой передачи сигнала, приводящий к фосфорилированию I κ B и транслокации NF- κ B в ядро. В ядерной фазе NF- κ B индуцирует транскрипцию генов цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. [4]. Дефицит ключевых цитокинов (в т.ч. TNF- α) может снижать противоопухолевый и противомикробный иммунитет [5]. Избыточная активация этого пути ассоциирована с цитокиновым штормом и полиорганной недостаточностью [6] (рис 1).

Цитокиновый шторм (гиперцитокинемия, цитокиновая буря) – это тяжёлая форма системной воспалительной реакции с гиперактивацией иммунокомпетентных клеток и выработкой большого количества воспалительных цитокинов из-за неконтролируемой положительной обратной связи между этими процессами [7]. Порочный круг вызывает разрушение тканей очага воспаления, одновременно реакция распространяется на соседние ткани и по мере развития приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом. Цитокиновый шторм может протекать в тяжёлой форме и приводить к полиорганной недостаточности, гиперферритинемии, при отсутствии лечения – к смерти [8] (рис 2).

Поэтому современная концепция патогенеза воспалительных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний рассматривает цитокиновую сеть как ди-

намическую регуляторную систему, определяющую баланс между защитной реакцией и тканевым повреждением. Избыточная транскрипция провоспалительных генов (ФНО, TNF- α , IL-1 β , IL-6) ассоциирована с формированием системного воспалительного ответа, вторичной иммунной дисфункции и полиорганных нарушений [9]. Ключевой задачей цитокиногенетической терапии является модуляция этого каскада без полной блокады иммунной функции [10]. Таким образом, иммуномодулирующая терапия направлена не на прямое подавление иммунитета, а на тонкую регуляцию экспрессии генов воспаления. Низкомолекулярные иммуномодуляторы представляют особый интерес, поскольку потенциально способны корректировать внутриклеточные сигнальные пути без выраженной иммуносупрессии [11]. Препараты с рекомбинантным TNF- α – тимозин- α 1 и аминокислоты гидрофталазиндион натрия нормализуют функциональную активность макрофагов, модулируют продукцию цитокинов и усиливают фагоцитоз без выраженной иммуносупрессии или цитотоксичности для нормальных клеток. *In vitro* они стимулируют пролиферацию клеток лимфоидных органов в высоких концентрациях [12].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов лежит в основе аутоиммунных заболеваний и хронических воспалительных процессов, а их недостаточная активность может снижать способность организма бороться с опухолями и инфекциями. Таким образом, дисбаланс в цитокиновом профиле сопровождает широкий спектр патологических состояний – от хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний до злокачественных новообразований [13]. При этом традиционное применение рекомбинантных цитокинов ограничено их коротким периодом полужизни, системными побочными эффектами и трудностью поддержания стабильной концентрации в очаге поражения. Именно поэтому управление цитокиновым профилем организма стало важной задачей современной биомедицины [14].

Особенность иммуномодулирующей терапии заключается не просто во введении готовых белков, а в создании условий, при которых сам организм начинает вырабатывать необходимые регуляторные молекулы. Для этого используются комбинации, способные запускать синтез определённых цитокинов в нужных клетках [15]. Такой подход позволяет добиться более продолжительного и физиологичного эффекта по сравнению с традиционной лекарственной терапией. Важным преимуществом такого подхода является возможность тканеспецифической регуляции синтеза белков, что снижает риск системных осложнений [16].

Наиболее активно в последнее время иммуномодулирующие методы лечения исследуются при злокачественных заболеваниях. Иммунная система человека способна распознавать и уничтожать опухолевые клетки, однако злокачественные новообразования часто формируют иммуносупрессивную среду, характеризующейся сниженной активностью цитотоксических лимфоцитов и нарушением

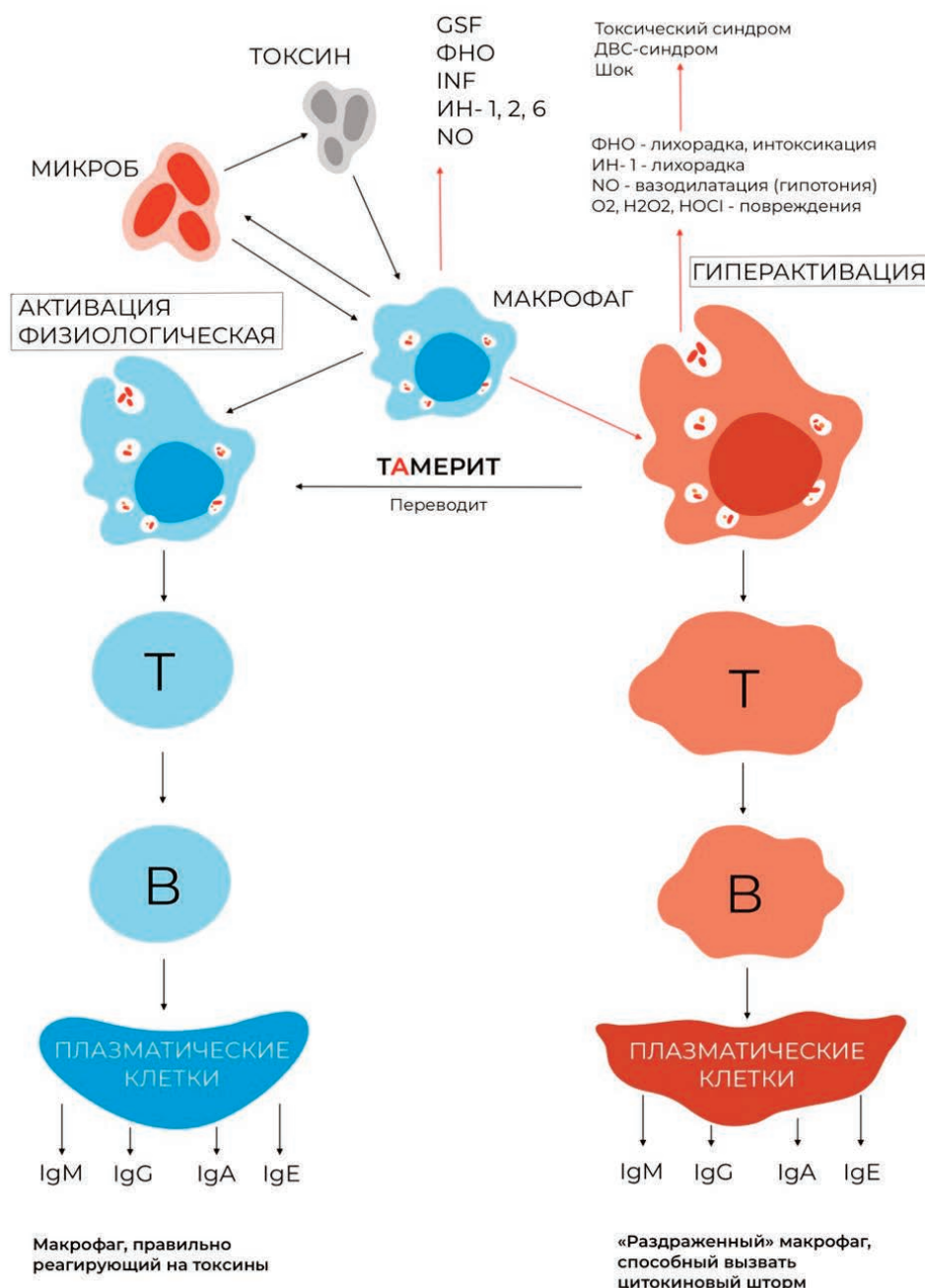


Рис 1. Выработка цитокинов
Fig. 1. Cytokine production

продукции провоспалительных цитокинов [17, 18]. Локальная экспрессия генов, кодирующих иммуномодулирующие факторы, способствует активации противоопухолевого иммунитета и усилению инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками. Таким образом, терапия работает не напрямую против опухоли, а через мобилизацию собственных ресурсов организма. В ряде случаев данный подход рассматривается как компонент комбинированной терапии наряду с химиотерапией, лучевым воздействием и иммунотерапевтическими методами. Подобные подходы активно изучаются и уже находят применение в современной онкологической практике [19].

В сфере инфекционных заболеваний иммуномодулирующая терапия может быть направлена на усиление противовирусного и антибактериального иммунного ответа, особенно при хронических формах инфекции [20].

При аутоиммунных патологиях, напротив, перспективным является индуцирование экспрессии противовоспалительных цитокинов с целью подавления патологической активности иммунной системы и предотвращения повреждения тканей [21].

К препаратам иммуномодулирующей терапии относятся лекарственные препараты с действующим веществом аминокислоты гистидина, интерферон гамма человеческий рекомбинантный

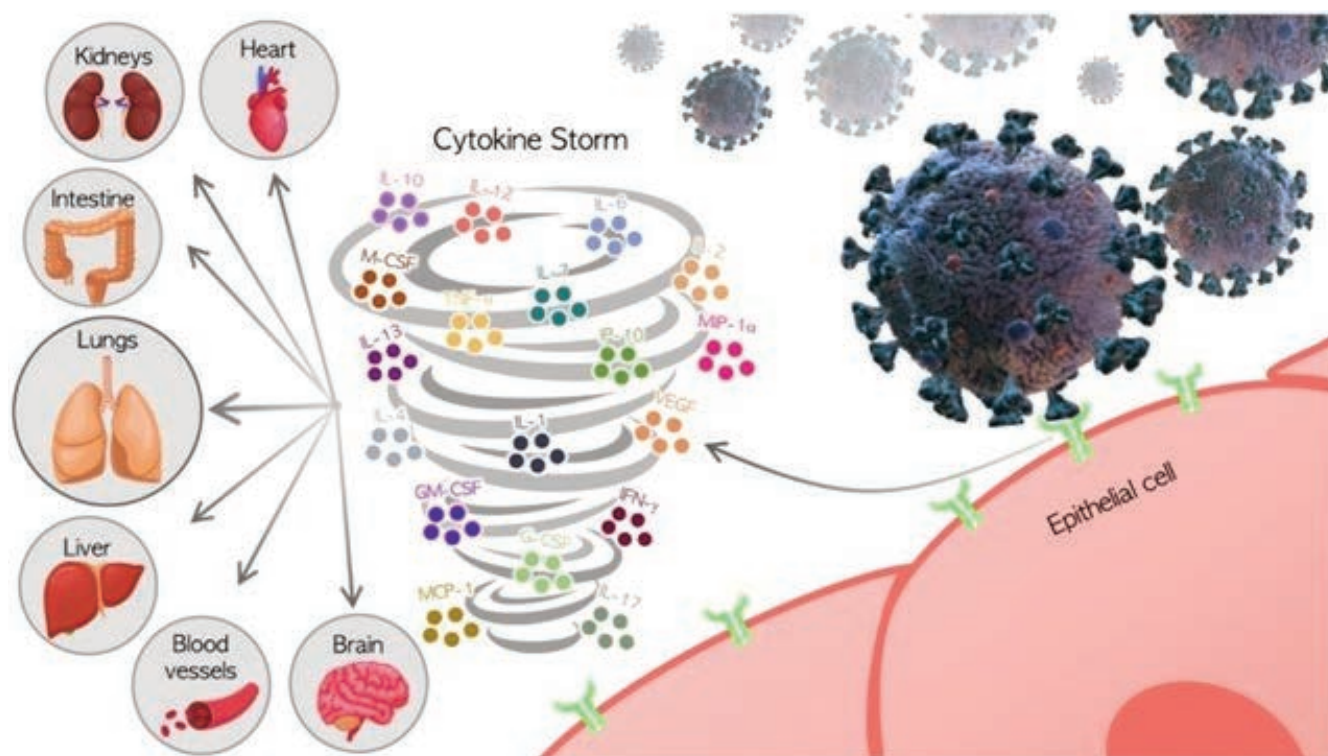


Рис 2. Цитокиновый шторм
Fig. 2. Cytokine storm

(IFN- γ) в сочетании с препаратом ФНО – тимозином- $\alpha 1$. Эти синтетические соединения с доказанным влиянием на функциональную активность макрофагов и продукцию цитокинов нормализуют функционально-метаболическую активность макрофагов, регулируют выработку провоспалительных цитокинов (ФНО, TNF- α , IL-1, IL-6), снижают избыточную воспалительную реакцию, стимулируют неспецифическую резистентность организма, усиливают фагоцитоз, способствуют восстановлению иммунного ответа при вторичных иммунодефицитах. Препарат действует не как прямой стимулятор иммунитета, а как иммуномодулятор, приводящий иммунный ответ к физиологической норме [22].

Когда в организме возникает какой-то патологический процесс (воспалительный, аутоиммунный, злокачественный), клетки иммунитета начинают активно вырабатывать цитокины, так называемые белки фактора некроза опухоли (ФНО). Белок ФНО должен найти поражённые клетки в организме, прикрепиться к ним через цитокиновые рецепторы и таким образом дать сигнал антителам, чтобы пошла реакция со стороны иммунитета по уничтожению опухолевых клеток. Когда в крови нет этого белка или его уровень существенно снижен, то не включается собственный противоопухолевый иммунитет. Доказано, что у всех пациентов со злокачественными процессами, сильно снижен уровень белков ФНО, и чтобы запустить собственный иммунный ответ че-

ловека, его нужно существенно поднять и для этого используют специальные препараты. Таким образом, только активировав иммунную систему организма, можно взять болезнь под долгосрочный контроль. Высокий уровень ФНО в крови помогает организму бороться с онкологией на любой стадии заболевания. Сочетание правильно подобранного лекарственного вещества с иммуномодулятором способствует противоопухолевому эффекту. По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки препарат должен соответствовать фактору некроза опухоли α (ФНО) человека, однако иметь более чем в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО [23, 24]. Принципиально важно, что препараты демонстрируют не иммуностимулирующее, а иммуномодулирующее действие, то есть оказывает регулирующее влияние при исходной гиперактивации иммунной системы.

Стоит еще раз подчеркнуть, что иммуномодулирующие лекарственные препараты с доказанной клинической эффективностью используются в составе комплексной терапии:

- острых и хронических инфекций дыхательных путей;
- урогенитальных инфекций;
- ВПЧ – ассоциированных инфекциях;
- воспалительных заболеваний органов малого таза;
- послеоперационных осложнений;
- состояний вторичного иммунодефицита;

- радиационно-индуцированных воспалительных реакциях;
- иммунных нарушений при профессиональных воздействиях;
- осложнений после тяжёлых травм и оперативных вмешательств;
- злокачественных процессов организма.

В российских источниках приводятся данные о применении рекомбинантных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли (ФНО) и тимозина-альфа 1 в лечении различных злокачественных новообразований. Используемые лекарственные препараты зарегистрированы в реестре Минздрава РФ. Испытания включали четыре фазы и были проведены на базе ведущих онкологических центров страны [25]. Таким образом, клинические испытания иммуномодулирующей (цитокиногенетической) терапии показали следующие результаты:

- контроль над заболеванием у 89% пациентов, что означает достижение стабилизации опухолевого процесса или регресса заболевания;
- повышение эффективности основного лечения на 50–60% при сочетании с химиотерапией, таргетной, иммунотерапией или лучевой терапией;
- улучшение качества жизни у 95% пациентов при совмещении с другими методами лечения;
- благодаря улучшению состояния, возможность возвращения к химиотерапии после 3–6 курсов иммуномодулирующего лечения у 60% пациентов [25].

Эксперты отмечают, что эффективность лечения может варьироваться в зависимости от генетических и молекулярных характеристик опухоли, а также особенностей пациента. В литературных источниках упоминается лишь плановое 10-летнее наблюдательное исследование TCTD-1, которое больше направлено на сбор данных о пациентах с раком, получающих цитокинотерапию. Однако, это не рандомизированное контролируемое испытание, а проспективное когортное исследование, что ограничивает возможности делать выводы о причинно-следственных связях.

Кроме того, в литературе отмечается, что результаты могут варьироваться в зависимости от генетических и молекулярных характеристик опухоли, а также особенностей пациента. Это подчёркивает необходимость более детальных исследований с учётом гетерогенности популяций. Большинство публикаций, связанных с цитокиногенетическим методом, имеет российское происхождение, что в какой-то мере может снижать объективность оценки. Зарубежные работы, посвящённые цитокиновой терапии в онкологии, чаще касаются других препаратов (например, интерферона-альфа, интерлейкина-2) и не фокусируются на концепции «цитокинотерапии» [26].

Однако имеющиеся на данный момент исследования российских ученых демонстрируют сокраще-

ние длительности клинических симптомов и уменьшение выраженности воспалительной реакции при добавлении препарата к стандартной терапии [27]. Вопросы безопасности, точности доставки генетического материала и долгосрочных последствий вмешательства в регуляцию иммунитета продолжают изучаться, но уже сейчас можно сказать, что иммуномодулирующая терапия – это шаг к более персонализированной медицине, где лечение строится с учётом индивидуальных особенностей иммунной системы пациента [28].

Таким образом, стоит отметить, что развитие данного направления отражает общий курс биомедицины по глубокому пониманию молекулярных механизмов болезней и поиск способов их мягкой, целенаправленной коррекции. В рамках современной иммунобиологии иммуномодулирующая терапия может рассматриваться как переходный этап от эмпирической иммуномодуляции к прецизионной регуляции транскрипционных сетей воспаления. Низкомолекулярные регуляторы, а именно лекарственные препараты с действующим веществом аминодигидрофталазиндион натрия, потенциально занимают нишу между биологическими агентами (моноклональными антителами) и классическими противовоспалительными средствами. В будущем подобные технологии могут существенно изменить подход к лечению целого ряда тяжёлых заболеваний.

Критерии отбора для проведения иммуномодулирующей терапии:

- возраст - старше 18 лет;
- наличие иммунодефицитного состояния: хронические рецидивирующие воспалительные процессы, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования;
- общее состояние: может применяться у любых пациентов, в том числе паллиативных;
- алгоритмы мониторинга для контроля эффективности терапии и комплексной оценки состояния пациента: уровня цитокинов, маркеров воспаления и иммунологических маркеров, таких как CD4+/CD8+, NK-клетки, уровень TNF-α, ФНО, С-реактивный белок, а также другие цитокины (IL-6, IL-8 и др.); УЗИ, КТ, МРТ или ПЭТ-КТ;
- противопоказания к применению иммуномодулирующей терапии: опухоли кроветворной и лимфоидной ткани (лейкозы, лимфомы, миеломная болезнь); опухоли щитовидной железы; кровотечения; беременность; терминальное состояние с выраженной декомпенсацией жизненно важных органов и систем.

Заключение

Иммуномодуляторы представляют интерес как вспомогательное средство в комплексной терапии иммунодефицитных состояний. Их применение требует строгого отбора пациентов, мониторинга иммунологических и воспалительных маркеров и дальнейших контролируемых исследований для уточнения места в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Заморина С.А., Девятова К.О., Усанина Д.И. Т-регуляторные клетки как мишень для наночастиц в современной биомедицине // Цитокины и воспаление. 2025. Т.22. №2. С. 50-60.
2. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Роль Т-регуляторных клеток в контроле и индукции воспаления // Цитокины и воспаление. 2025. Т.22. №1. С. 5-11.
3. Wang W., Ma L., Liu B., Ouyang L. The Role of Trained Immunity in Sepsis // Front Immunol. 2024;15:1449986. Doi: 10.3389/fimmu.2024.1449986 EDN: RCDSCM.
4. Козлов В.А., Савченко А.А., Симбирцев А.С., Демко И.В., Анисимова Е.Н., Борисов А.Г. К вопросу о диагностике иммунопатологических состояний // Цитокины и воспаление. 2024. Т.21. №1. С. 54-60.
5. Эрдынеева Д.Б., Ставская Н.И., Постнов А.Ю. Моноциты и макрофаги передают воспалительный сигнал друг другу посредством внеклеточных везикул // Медицинская иммунология. 2024. Т.26. №5. С.1121-1126.
6. Гельм Ю.В., Гривцова Л.Ю., Саяпина Е.В., Семенова Н.С., Мушкаркина Т.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д. Применение лейкоцитарных фильтров для получения препарата на основе цитокин-индуцированных киллеров // Медицинская иммунология. 2026. Т.28. №1. С.117-126.
7. Александрова Т.Н., Мулина И.И., Лямкина А.С., Студеникина А.А., Вараксин Н.А., Михайлова Е.С., Пospelova Т.И., Аутеншлюс А.И. Цитокиновый профиль больных хроническим миелолейкозом // Медицинская иммунология. 2024. Т.26. №2. С. 329-336.
8. Быкова Е.А., Фалалеева Н.А., Мясина С.А., Шегай П.В., Гривцова Л.Ю. Опыт применения цитокинотерапии в лечении рецидивного рака шейки матки // Медицинская иммунология. 2024. Т.26. №2. С. 407-414.
9. Гельм Ю.В., Абакушина Е.В., Пасова И.А., Гривцова Л.Ю. Разработка подходов к клеточной иммунотерапии онкологических больных // Медицинская иммунология. 2021. Т.23. №2. С. 381-388.
10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Романовская В.В., Степанянц И.В. Отдаленные результаты цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2022. Т.5. №2. С.106-111.
11. Златник Е.Ю., Сагакинц А.Б., Владимиров Л.Ю., Тишина А.В. Различия цитокинового состава сыворотки больных колоректальным раком в зависимости от наличия мутации в гене RAS и ответа на лечение таргетными препаратами антител // Медицинская иммунология. 2024. Т.26. №4. С. 835-842.
12. Исаева В.Г., Воробьева Ю.Д., Мельникова А.А., Жовтун Л.П., Архипова Е.А., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю. Цитокиногенетическая терапия в лечении онкологических больных (обзор литературы) // Онкогинекология. 2025. №4. С. 4-22.
13. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А. Роль цитокинов в патогенезе, диагностике и оценке эффективности иммунотерапии различных вариантов течения склеротического лишая у женщин // Медицинская иммунология. 2021. Т.23. №1. С. 63-72.
14. Tuncel J., Holmberg J., Haag S., Hopkins M.H., Wester-Rosenlöf L., Carlsen S., Olofsson P., Holmdahl R. Self-Reactive T Cells Induce and Perpetuate Chronic Relapsing Arthritis // Arthritis Res. Ther. 2020. V.22. No.1. P. 95. Doi: 10.1186/s13075-020-2104-7.
15. Zheng M., Huang J., Tong A., Yang H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances // Molecular Therapy-Onco. 2019. No.15. P. 234-247. Doi: 10.1016/j.omto.2019.10.007.
16. Фисенко В.Г., Здор В.В., Маркелова Е.В. Про- и противовоспалительные цитокины в патогенезе острого и хронического повреждения почек // Цитокины и воспаление. 2025. Т.22. №1. С. 12-19.
17. Симбирцев А.С. Перспективы цитокинотерапии острых респираторных вирусных инфекций, включая коронавирусную инфекцию // Цитокины и воспаление. 2024. Т.21. №1. С.22-35.
18. Симбирцев А.С. Дисбаланс цитокиновой регуляции – основа иммунопатогенеза COVID-19 // Цитокины и воспаление. 2023. Т.20. №2. С. 12-23.
19. Боровиков И.О., Кравцова Е.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И., Бирюкова М.И. Возможности коррекции локального иммунного статуса у пациенток с хроническим эндометритом // Медицинская иммунология. 2024. Т.26. №2. С. 367-378.
20. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении хронического простатита // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18. №27. С. 26-38.
21. Греков Р.А., Александров А.В., Красильников А.Н., Емельянов Н.И., Бондаренко Е.А., Зборовская И.А., Османова Г.Я. Цитокины и депрессия у больных с ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования. 2022. Т.6. №2. С. 22.
22. Сенникова С.В., Топтыгина А.П., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Изменение цитокинового профиля капиллярной и венозной крови больных псориазом в зависимости от лечения // Медицинская иммунология. 2023. Т.25. №6. С. 1395-1406.
23. Чепанов С.В., Сиротская А.А., Соколов Д.И., Беспалова О.Н., Бабаков В.Н., Роговская Н.Ю., Орлова Е.С., Сельков С.А. Определение уровня цитокинов и ростовых факторов для оценки эндотелиальной дисфункции при репродуктивных патологиях // Медицинская иммунология. 2025. Т.27. №4. С. 803-822.
24. Давыдова А.А., Михайлова В.А., Ковалева А.А., Гребенкина П.В., Тыщук Е.В., Зементова М.С., Беспалова О.Н., Соколов Д.И., Сельков С.А. Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения и рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора влияют на экспрессию цитотоксических рецепторов NK-клеток // Медицинская иммунология. 2024. Т.26. №6. С. 1301-1308.
25. Заркуа В.Т., Бен Аммар А.М., Спирочкина Е.Э. Цитокиногенетическая терапия в комбинированном лечении рака толстого кишечника // Лечащий врач. 2025. Т. 28. №9. С. 36-41.
26. Sterner R.C., Sterner R.M. Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome in Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy // Frontiers in Immunology. 2022. No.13. P. 879608. Doi: 10.3389/fimmu.2022.879608.
27. Liang Z., Dong X., Zhang Z., Zhang Q., Zhao Y. Age-Related Thymic Involution: Mechanisms and Functional Impact // Aging Cell. 2022. V.21. No.8. P. 13671. Doi: 10.1111/ace.13671.
28. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т.20. №6. С. 82-91.

REFERENCES

1. Zamorina S.A., Devyatova K.O., Usanina D.I. T-Regulatory Cells as a Target for Nanoparticles in Modern Biomedicine. Tsitokiny i Vospaleniye = Cytokines and Inflammation. 2025;22;2:50-60 (In Russ.).
2. Garib F.Yu., Rizopulu A.P. The Role of T-Regulatory Cells in the Control and Induction of Inflammation. Tsitokiny i Vospaleniye = Cytokines and Inflammation. 2025;22;1:5-11 (In Russ.).
3. Wang W., Ma L., Liu B., Ouyang L. The Role of Trained Immunity in Sepsis. Front Immunol. 2024;15:1449986. Doi: 10.3389/fimmu.2024.1449986 EDN: RCDSCM.
4. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Simbirtsev A.S., Demko I.V., Anisimova Ye.N., Borisov A.G. On the Issue of Diagnostics of Immunopathological Conditions. Tsitokiny i Vospaleniye = Cytokines and Inflammation. 2024;21;1:54-60 (In Russ.).
5. Erdynyeyeva D.B., Stavskaya N.I., Postnov A.Yu. Monocytes and Macrophages Transmit an Inflammatory Signal to Each other Via Extracellular Vesicles. Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology. 2024;26;5:1121-1126 (In Russ.).
6. Gel'm Yu.V., Grivtsova L.Yu., Sayapina Ye.V., Semenova N.S., Mushkarina T.Yu., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Use of Leukocyte Filters to Obtain a Drug Based on Cytokine-Induced Killers. Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology. 2026;28;1:117-126 (In Russ.).
7. Aleksandrova T.N., Mulina I.I., Lyamkina A.S., Studenikina A.A., Varaksin N.A., Mikhaylova Ye.S., Pospelova T.I., Autenshlyus A.I. Cytokine Profile of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology. 2024;26;2:329-336 (In Russ.).
8. Bykova Ye.A., Falaleyeva N.A., Myalina S.A., Shegay P.V., Grivtsova L.Yu. Experience of Using Cytokine Therapy in the Treatment of Recurrent Cervical Cancer. Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology. 2024;26;2:407-414 (In Russ.).
9. Gel'm Yu.V., Abakushina Ye.V., Pasova I.A., Grivtsova L.Yu. Development of Approaches to Cellular Immunotherapy of Cancer Patients. Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology. 2021;23;2:381-388 (In Russ.).

10. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova Ye.I., Romanovskaya V.V., Stepanyants I.V. Remote Results of Cytokine Therapy in Pregnant Women with Cervical Dysplasia. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. Mat' i Ditya* = Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5;2:106-111 (In Russ.).
11. Zlatnik Ye.Yu., Sagakyants A.B., Vladimirova L.Yu., Tishina A.V. Differences in the Cytokine Composition of the Serum of Patients with Colorectal Cancer Depending on the Presence of a Mutation in the RAS Gene and the Response to Treatment with Targeted Antibody Drugs. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2024;26;4:835-842 (In Russ.).
12. Isayeva V.G., Vorob'yeva Yu.D., Mel'nikova A.A., Zhovtun L.P., Arkhipova Ye.A., Falaleyeva N.A., Grivtsova L.Yu. Cytokine-genetic Therapy in the Treatment of Cancer Patients (Literature Review). *Onkoginekologiya* = Gynecologic Oncology. 2025;4:4-22 (In Russ.).
13. Kolesnikova Ye.V., Zharov A.V., Penzhoyan G.A. The Role of Cytokines in the Pathogenesis, Diagnosis, and Evaluation of the Efficiency of Immunotherapy for Various Variants of Lichen Sclerosus in Women. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2021;23;1:63-72 (In Russ.).
14. Tuncel J., Holmberg J., Haag S., Hopkins M.H., Wester-Rosenlöf L., Carlsen S., Olofsson P., Holmdahl R. Self-Reactive T Cells Induce and Perpetuate Chronic Relapsing Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22;1:95. Doi: 10.1186/s13075-020-2104-7.
15. Zheng M., Huang J., Tong A., Yang H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances. *Molecular Therapy-Oncolytics*. 2019;15:234-247. Doi: 10.1016/j.omto.2019.10.007.
16. Fisenko V.G., Zdor V.V., Markelova Ye.V. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Acute and Chronic Kidney Damage. *Tsitokiny i Vospaleniye* = Cytokines and Inflammation. 2025;22;1:12-19 (In Russ.).
17. Simbirtsev A.S. Prospects for Cytokine Therapy of Acute Respiratory Viral Infections, Including Coronavirus Infection. *Tsitokiny i Vospaleniye* = Cytokines and Inflammation. 2024;21;1:22-35 (In Russ.).
18. Simbirtsev A.S. Cytokine Regulation Imbalance Underlies COVID-19 Immunopathogenesis. *Tsitokiny i Vospaleniye* = Cytokines and Inflammation. 2023;20;2:12-23 (In Russ.).
19. Borovikov I.O., Kravtsova Ye.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I., Biryukova M.I. Possibilities of Correcting Local Immune Status in Patients with Chronic Endometritis. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2024;26;2:367-378 (In Russ.).
20. Tyuzikov I.A., Grekov Ye.A., Smirnov A.V. Local Cytokine Therapy in the Complex Treatment of Chronic Prostatitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy. 2024;26;2:367-378 (In Russ.).
21. Grekhov R.A., Aleksandrov A.V., Krasil'nikov A.N., Yemel'yanov N.I., Bondarenko Ye.A., Zborovskaya I.A., Osmanova G.Ya. Cytokines and Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2022;6;2:22 (In Russ.).
22. Sennikova S.V., Toptygina A.P., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Changes in the Cytokine Profile of Capillary and Venous Blood of Patients with Psoriasis Depending on Treatment. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2023;25;6:1395-1406 (In Russ.).
23. Chepanov S.V., Sirotskaya A.A., Sokolov D.I., Beshpalova O.N., Babakov V.N., Rogovskaya N.Yu., Orlova Ye.S., Sel'kov S.A. Determination of the Level of Cytokines and Growth Factors to Assess Endothelial Dysfunction in Reproductive Pathologies. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2025;27;4:803-822 (In Russ.).
24. Davydova A.A., Mikhaylova V.A., Kovaleva A.A., Grebenkina P.V., Tyshchuk Ye.V., Zementova M.S., Beshpalova O.N., Sokolov D.I., Sel'kov S.A. Intravenous Immunoglobulin Preparations and Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor Affect the Expression of Cytotoxic NK Cell Receptors. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2024;26;6:1301-1308 (In Russ.).
25. Zarkua V.T., Ben Ammar A. M., Spirochikina Ye.E. Cytokineogenetic Therapy in the Combined Treatment of Colon Cancer. *Lechashchiy Vrach* = The Attending Physician. 2025;28;9:36-41 (In Russ.).
26. Sterner R.C., Sterner R.M. Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome in Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:879608. Doi: 10.3389/fimmu.2022.879608.
27. Liang Z., Dong X., Zhang Z., Zhang Q., Zhao Y. Age-Related Thymic Involution: Mechanisms and Functional Impact. *Aging Cell*. 2022;21;8:13671. Doi: 10.1111/ace.13671.
28. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromenskiy V.V. Cytokine Profile of Patients with Chronic Endometritis and Reproductive Dysfunction. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii* = Clinical Practice in Pediatrics. 2021;20;6:82-91 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 27.03.2026. **Принята к публикации:** 18.04.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 27.03.2026. **Accepted for publication:** 18.04.2026