

Получена: 24 Декабря 2022 / Принята: 12 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.014

УДК 616.348-002.44-092:612.017.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

**Хафиза С. Жетписбаева¹, Капура С. Адрисова²,
Бекболат А. Жетписбаев³, Нуржамал Д. Иманбаева¹,
Карашаш М. Аскар ова¹**

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

² Медицинский центр «I Clinic», г. Астана, Республика Казахстан;

³ Евразийский национальный университет им Л.Н. Гумилева, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относится язвенный колит, обусловлена распространенностью заболевания среди лиц трудоспособного возраста, хроническим рецидивирующим прогрессирующим течением, вкладом аномального иммунного ответа в развитие деструктивного воспаления стенки кишки. Понимание иммунных механизмов ВЗК с вовлечением компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе минорных лимфоцитов при язвенном колите, позволит расширить представления о их патогенетической роли в развитии и поддержании хронического воспаления.

Материалы и методы. Объектом исследования явились пациенты с язвенным колитом на базе отделения проктологии и абдоминальной хирургии Восточно-Казахстанского областного медицинского объединения (ВК ОМО) г. Усть-Каменогорска. Исследование является наблюдательным, аналитическим, разновидность «случай контроль», сплошным для исследуемой группы. Изучены иммунологические показатели с включением минорных лимфоцитов методом иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител, определены концентрации IgA, IgM, IgG методом ИФА, НСТ-тест спонтанный и стимулированный.

Статистические расчеты проводились с помощью программных пакетов версии Statistica 5.0 и Microsoft Excel. Также проводились расчеты шансов фактора риска в исследуемых группах с помощью новой статистической программы StatTech (Статтех) h v. 1.2.0 (разработчик - ООО. «Статтех», Россия).

Результаты исследования свидетельствует о вовлечении в патогенез язвенного колита, наряду с CD4+Т-лимфоцитами, лимфоидных клеток с цитотоксической активностью, в том числе, минорных: CD8+Т-лимфоциты, Т-НК, имеющих провоспалительную направленность. В механизмах повреждения и поддержания хронического воспаления при язвенном колите участвуют также неспецифические факторы защиты оксидазных систем фагоцитирующих клеток с высвобождением активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов макрофагального происхождения.

Выводы. Комплексное изучение факторов иммунной системы при язвенном колите откроет перспективы в понимании иммунологических механизмов, задействованных в патогенезе хронического воспаления.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, иммунопатогенез, минорные лимфоциты.

Abstract

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ULCERANT COLITIS

**Khafiza S. Zhetpisbayeva¹, Kapura S. Adrisova², Bekbolat A. Zhetpisbaev³,
Nurzhamal D. Imanbayeva¹, Karashash M. Askarova¹**

¹ NJSC "Astana Medical University", Astana Kazakhstan;

² I Clinic Medical Center, Astana, Kazakhstan;

³ L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.

Introduction. The relevance of inflammatory bowel diseases (IBD), which includes ulcerative colitis, is due to the prevalence of the disease among people of working age, chronic relapsing progressive course, and the contribution of an abnormal immune response to the development of destructive inflammation of the intestinal wall. Understanding the immune mechanisms of IBD with the involvement of components of innate and adaptive immunity, including minor lymphocytes in ulcerative colitis, will expand our understanding of their pathogenetic role in the development and maintenance of chronic inflammation.

Materials and methods: The study is observational, analytical, "case control" type, continuous for the study group. The object of the study were patients with inflammatory diseases of the large intestine on the basis of the Department of Proctology and Abdominal Surgery of the East Kazakhstan Regional Medical Association in Ust-Kamenogorsk city.

The immunological parameters with the inclusion of minor lymphocytes were studied. Immunological studies included immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes using monoclonal antibodies, determination of the concentration of IgA, IgM, IgG by ELISA, spontaneous and stimulated NST-test

Statistical calculations were carried out using the Statistica5.0 and MicrosoftExcel software packages. The odds of the risk factor in the study groups were also calculated using the new statistical program StatTech h v. 1.2.0 (developer - Stattech LLC, Russia).

The results of the study indicate the involvement in the pathogenesis of ulcerative colitis, along with CD4 + T-lymphocytes, of lymphoid cells with cytotoxic activity, including minor ones: CD8 + T-lymphocytes, T-NK, which have a pro-inflammatory orientation. The mechanisms of damage and maintenance of chronic inflammation in ulcerative colitis also involve nonspecific protection factors of oxidase systems of phagocytic cells with the release of reactive oxygen species (ROS) and pro-inflammatory cytokines of macrophage origin (IL-1 β , IL-6, TNF- α).

Conclusions. A comprehensive study of the factors of the immune system in ulcerative colitis will open up prospects for understanding the immunological mechanisms involved in the pathogenesis of chronic inflammation.

Key words: *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, immunopathogenesis, minor lymphocytes.*

Түйіндеме

ОЙЫҚ ЖАРАЛЫ КОЛИТ ПАТОГЕНЕЗІНІҢ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

**Хафиза С. Жетписбаева¹, Капура С. Адрисова²,
Бекболат А. Жетписбаев³, Нуржамал Д. Иманбаева¹,
Карашаш М. Аскарлова¹**

¹ "Астана медицина университеті" КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «I Clinic» медициналық орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Ойық жаралы колитке жататын ішектің қабыну ауруларының (ІҚА) өзектілігі аурудың еңбекке қабілетті жастағы адамдар арасында таралуына, созылмалы қайталанатын прогрессивті ағымға, ішек қабырғасының деструктивті қабынуының дамуына қалыпты емес иммундық жауаптың үлесіне байланысты. Туа біткен және адаптивті иммунитеттің компоненттерін, соның ішінде ойық жаралы колиттегі минорлы лимфоциттерді қамтитын ІҚА иммундық механизмдерін түсіну олардың созылмалы қабынуды дамыту мен сақтаудағы патогенетикалық рөлі туралы түсініктерін кеңейтеді.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу нысаны Өскемен қаласының Шығыс Қазақстан облыстық медициналық бірлестігінің (ШҚ ОМО) проктология және абдоминальды хирургия бөлімшесінің базасында тоқ ішектің қабыну аурулары бар науқастар болды. Зерттеу бақылау, аналитикалық, "іс-бақылау" болып табылады, зерттеу тобы үшін үздіксіз. Миноурлы лимфоциттерді қосумен иммунологиялық көрсеткіштер зерттелді: моноклоналды антиденелер арқылы перифериялық қан лимфоциттерін иммунофенотиптеу, ИФА арқылы IgA, IgM, IgG концентрациясын анықтау, өздігінен және ынталандырылған НСТ сынағы кірді.

Статистикалық есептеулер Statistica 5.0 және Microsoft Excel нұсқаларының бағдарламалық пакеттері арқылы жүргізілді. Сондай - ақ, StatTech (Статтех) h v. 1.2.0 (әзірлеуші-ЖШҚ "Статтех", Ресей) жаңа статистикалық бағдарламасының көмегімен зерттеу топтарында тәуекел факторының коэффициенттерін есептеу жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері CD4+T-лимфоциттермен қатар, цитотоксикалық белсенділігі бар лимфоидты жасушалардың, ойық жаралы колиттің патогеніне қатысуын көрсетеді, оның ішінде: CD8 + T-лимфоциттер, қабынулық бағыты бар T-NK. Ойық жаралы колит кезінде зақымдану және созылмалы қабынудың сақталу механизмдеріне фагоциттеуші жасушалардың оксидаздық жүйелері белсенді оттегі түрлерін (ОБТ) және макрофагтық қабынуды шақыратын цитокиндерді шығарумен қорғаудың спецификалық емес факторлары да қатысады.

Қорытындылар. Ойық жаралы колиттегі иммундық жүйенің факторларын жан-жақты зерттеу созылмалы қабыну патогенезіне қатысатын иммунологиялық механизмдерді түсінуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: *ішектің қабыну аурулары, ойық жаралы колит, иммунопатогенез, кіші лимфоциттер.*

Библиографическая ссылка:

Жетписбаева Х.С., Адрисова К.С., Жетписбаев Б.А., Иманбаева Н.Д., Аскарлова К.М. Иммунологические аспекты патогенеза язвенного колита // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 118-126. doi 10.34689/SH.2023.25.4.014

Zhetpisbayeva Kh.S., Adrisova K.S., Zhetpisbaev B.A., Imanbayeva N.D., Askarova K.M. Immunological aspects of the pathogenesis of ulcerant colitis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 118-126. doi 10.34689/SH.2023.25.4.014

Жетписбаева Х.С., Адрисова К.С., Жетписбаев Б.А., Иманбаева Н.Д., Аскарлова К.М. Ойық жаралы колит патогенезінің иммунологиялық аспектілері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.118-126. doi 10.34689/SH.2023.25.4.014

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (ЯК), представляют хронические рецидивирующие прогрессирующие иммуноопосредованные заболевания. Деструктивное иммунное воспаление стенки кишки, обусловлено дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунного ответа по отношению к компонентам нормальной микрофлоры на фоне генетической предрасположенности и воздействия факторов внешней среды [2,12].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были и остаются одной из одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии по распространенности заболевания среди лиц трудоспособного возраста, склонности к хронизации, тяжести течения и частоте осложнений, инвалидизации и летальности [11, 4].

Несмотря на многочисленные исследования, этиологический фактор в развитии ЯК и БК, остается не выявленным [29]. Большинство исследователей называют в качестве значимых причин в развитии ВЗК сложное взаимодействие генетических, микробных, экологических и других факторов, вовлеченных в процесс регуляции иммунной системы [9,15,16].

Обсуждается роль кишечной микробиоты в индукции патологического иммунного ответа [30, 24, 18] вследствие срыва иммунологической толерантности и активации иммунных реакций на уровне слизистой оболочки [27].

Установлена важная патогенетическая роль IL-17 в индукции, поддержании и прогрессировании хронического кишечного воспаления у пациентов с ВЗК [23]. Это проявляется массивной инфильтрацией Th17 клеток в воспаленной слизистой оболочке кишечника у пациентов с ВЗК. Рост и дифференцировка Th17 лимфоцитов, а также секреция IL-17 стимулируется цитокином ИЛ-23, который помимо Th17 оказывает действие на $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, Т-НК-клетки, а также моноциты и макрофаги, в свою очередь также секретирующие IL-17 [8,20]. Увеличение уровней цитокинов IL-4, IL-17A у больных ЯК указывает на участие Th2-, Th17- субпопуляций лимфоцитов в патогенезе хронического воспаления [3].

Обновленная информация о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника свидетельствует, что врожденный иммунный ответ не менее важен для индукции воспаления кишечника у пациентов, чем адаптивный [21]. Главными клеточными эффекторами врожденного иммунитета при этом выступают макрофаги и НК-клетки [17]. Активация макрофагов, которые, в свою очередь, продуцируют широкий спектр цитокинов, часть из которых в виде провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6), обуславливает признаки воспаления и манифестации заболевания, происходит в результате Th1 иммунного ответа у пациентов с ЯК с высвобождением соответствующих цитокинов [7].

Остаются открытыми вопросы вовлечения минорных популяций лимфоцитов, в том числе НКТ лимфоцитов при ЯБ и БК. В исследовании иммунологического профиля лимфоцитов

периферической крови пациентов с ВЗК изменения минорных популяций лимфоидных клеток с увеличением количества НК-клеток и Т-НК-клеток наблюдались только при БК [5]. Это позволяет авторам предположить различный иммунологический профиль в патогенезе БК и ЯК. Рассматривается двойственная роль НКТ-клеток: участие в поддержании кишечного гомеостаза и индукция воспаления в слизистой при ВЗК [19]. Естественные Т-киллеры (Т-НК) могут быть ответственны за aberrантную продукцию провоспалительного IL-13.

Полученные данные показывают роль минорных клеточных популяций с провоспалительной / регуляторной свойствами в патогенезе БК, дополняют информацию о вовлечении клеток адаптивного и врожденного иммунного ответа в патогенез болезни.

Таким образом, принимая к сведению успехи в диагностике и лечении ВЗК, напрямую связанные с изучением иммунопатогенеза, целью работы явилось получение новых научных данных и уточнение представления об иммунопатогенетических механизмах, задействованных в развитии хронического воспаления путем дальнейшего исследования компонентов иммунной системы, в том числе отдельных минорных популяций при язвенном колите.

Материалы и методы исследования

Тип исследования: «случай контроль». В комплексное обследование включены больные воспалительными заболеваниями толстой кишки на базе отделения проктологии и абдоминальной хирургии Восточно-Казахстанского областного медицинского объединения (ВК ОМО) г. Усть-Каменогорска в период 2015- 2018 гг. *Критерии включения* - пациенты с установленным диагнозом язвенного колита на основании комплекса клинических данных и результатов лабораторных, эндоскопических и гистологических исследований. Отбор участников исследования производился среди больных в отделении с заболеваниями желудочно-кишечного-тракта. В выборку вошли пациенты с диагнозом «язвенный колит», который относится к орфанным заболеваниям. То есть к моменту начала исследования уже имеется информация об исходе (заболевании), поэтому сформированы две группы: группа «случаев», то есть тех, у кого есть интересующий исход (язвенный колит), и группа «контроля», то есть лиц, у которых нет изучаемого исхода. Включение участников в группу «случаев» проводили сплошным методом в связи с изучением такого редкого заболевания, как язвенный колит, когда все пациенты состоят на учете.

Основную аналитическую группу составили 42 пациента с ЯК в возрасте от 20 до 65 лет (20 женщин и 22 мужчин). Средний возраст обследованных пациентов составил - 36,1 года. Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты подписали информированное согласие.

При отборе основной группы исследования *исключали пациентов* с острыми инфекционными заболеваниями, острой коронарной патологией, онкологическими заболеваниями любой локализации, хронической патологией органов дыхания, печени, мочевыделительной системы.

По протяженности воспалительного процесса при ЯК эндоскопически определялись: дистальный у 11 человек (26,2%), левосторонний у 8 (19%), субтотальный и тотальный колит – у 10 и 13 человек (23,8% и 31% соответственно); периоды обострения воспалительного процесса с определением степени активности: минимальная, умеренная, резко выраженная (максимальная).

Иммунологические показатели оценивали по состоянию клеточного, гуморального и фагоцитарного компонентов иммунной системы.

Мононуклеары (МПК) периферической крови пациентов выделяли путем наслаивания разведенной равным объемом физиологического раствора периферической крови на градиент плотности фикоколл-верографина, равный 1,077 г/см³ с последующим центрифугированием в течение 30 мин при 1500 об/мин. Клеточный осадок дважды отмывали в физиологическом растворе (10 мин при 1500 об/мин).

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили на проточном цитофлуориметре «BECKMAN COULTER с помощью моноклональных антител против следующих молекул: CD3, CD4, CD8, CD25, CD16, CD3CD16/CD56 с регистрацией результатов».

Концентрацию IgA, IgM, IgG определяли методом ИФА.

Функциональные резервы Т-лимфоцитов исследовали в реакции торможения миграции лейкоцитов на фитогемагглютинин (ФГА). После инкубации в термостате в течение 18 часов при 37°С оценивали уровень миграции лейкоцитов в капилляре под микроскопом с помощью окуляр-микрометра. Учитывали отношение зоны миграции в опыте с ФГА к миграции в контроле (физиологический раствор). Результаты отражали в индексах миграции (ИМ), переводя их затем в проценты. Чем больше ИМ в процентах, тем более высоким был уровень фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов (соответственно высокое значение функциональной активности по данным РТМЛ с ФГА).

НСТ-тест спонтанный и стимулированный. Состояние фагоцитарной системы оценивали по функциональной активности нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза. Постановку НСТ-теста осуществляли в тесте восстановления нитросинего тетразолия [14]. Результаты оценивали путем подсчета процента формазан-положительных полиморфноядерных лейкоцитов под микроскопом с иммерсией.

Статистический анализ

Полученные результаты исследования были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием компьютерной обработки с помощью программных пакетов версии Statistica 5.0 и Microsoft Excel. Определялось М-среднее арифметическое. При расчете стандартной ошибки среднего арифметического - m измерялось среднее квадратическое отклонение - σ . Вычислялся 95% доверительный интервал для среднего выборки. Оценка достоверности различий между группами производилась параметрическим методом по критерию t Стьюдента, основанная на нормальности выборки данных. Статистически значимые различия

определяли путем сравнения критического t -критерия Стьюдента для требуемого уровня значимости при $p=0,05$, указанным в таблице, с рассчитанным значением критерия.

Также проводился автоматизированный анализ данных в режиме онлайн с помощью новой статистической программы StatTech (Статтех) h v. 1.2.0 (разработчик - ООО. "Статтех", Россия). Проводились расчеты шансов найти фактор риска в основной и контрольной группе, их отношения, представленных количественными показателями с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) по формуле.

Результаты исследования

При иммунофенотипировании Т-клеток у больных дистальным язвенным колитом (ЯК) выявлялось статистически значимое снижение относительного содержания CD4+клеток и подавление МИФ-продуцирующей активности лимфоцитов. Напротив, количество естественных Т-NK и, особенно, натуральных киллеров (NK) повышалось (таблица 1). Шанс относительного риска заболевания в группе пациентов с дистальным колитом и отношение шансов (OR) по показателям Т-NK клеток составили - 1,300. По NK-клеткам при дистальном колите шанс относительного риска развития заболевания, и отношение шансов составили 1.686. Это означает, что у группы «случаев» выше шансы быть подверженным в прошлом воздействию указанных факторов риска на изучаемый исход.

Экспрессия CD25 рецептора для ИЛ-2 не отличалась от контроля.

Гуморальный иммунитет проявлялся повышением уровня иммуноглобулина IgG до 11,2г/л, статистически значимо превышающим этот показатель у доноров ($P<0,05$). Неспецифическая резистентность по показателям НСТ-теста спонтанного и стимулированного не отличалась от показателей доноров.

Прогрессирование дистального колита в левосторонний колит с умеренной (66%) и минимальной степенью активности (34%) сопровождалось статистически значимым умеренным повышением содержания CD8+клеток, максимальным повышением числа Т-NK клеток (таблица 1), активацией гуморального иммунитета с повышением среднего уровня иммуноглобулинов всех основных классов: IgA, IgM, IgG до 2,6г/л, 1,3 г/л, и 10,9 г/л соответственно относительно контрольной группы ($P<0,05$), активацией факторов неспецифической защиты по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста (рисунок 1, $P<0,05$).

Кроме того, отмечено статистически значимое снижение относительного содержания CD25+клеток, NK-клеток, угнетение МИФ-продуцирующей активности CD4Th1+клеток по результатам реакции торможения миграции лейкоцитов на ФГА (таблица 1).

Таким образом, результаты проведенных иммунологических исследований показывают, что левосторонний ЯК характеризуется активацией гуморального иммунитета, а также оксидазных систем фагоцитирующих клеток и повышением количественного содержания цитотоксических CD8+ и Т-NK клеток. Расчет

относительного риска и шансов, их соотношения (OR) по показателям Т-НК клеток был максимальный и составил 2,333. Шанс фактора риска по НСТ-спонтанному и стимулированному и отношение шансов составили 1,205 и 1,586 соответственно. Шанс найти фактор риска по СД8+ и НК-клеткам в данной подгруппе отсутствовал.

Иммунофенотипирование лимфоцитов в группе больных субтотальным язвенным колитом с различной

степенью активности в стадии обострения выявило статистически незначимое повышение относительного числа СД8+клеток в среднем до 29,5%, тогда как абсолютное содержание СД8+клеток у 40% больных превышало уровень контроля в 1,8 раза ($0,862 \cdot 10^9/\text{л}$, $P < 0,05$, (таблица 1). Функциональная активность Тh1-клеток, показатели Т-НК и НК-клеток не отличались от контроля.

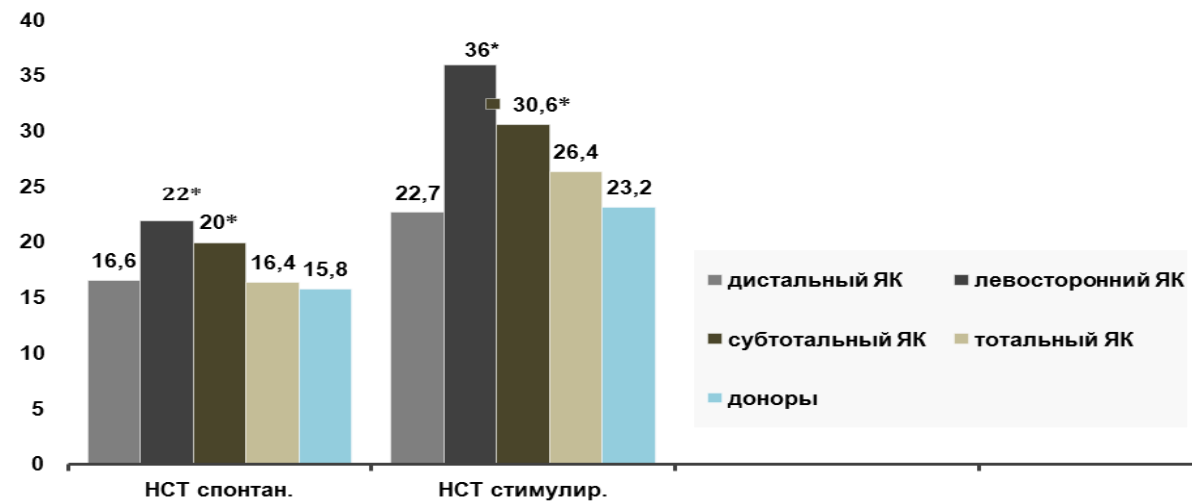
Таблица 1.

Показатели клеточного иммунитета у больных язвенным колитом (M ± доверительный интервал).

Table 1. Indicators of cellular immunity in patients with ulcerative colitis (M ± confidence interval).

Показатель	Воспалительные заболевания кишечника (ЯК)				Доноры, n=25
	дистальный ЯК, n=11	левосторонний ЯК, n=8	субтотальный ЯК, n=10	тотальный ЯК, n=13	
Лейкоциты·10 ⁹ /л	8,7*(7,5-9,9)	7,1(5,3-8,8)	6,6(5,2-7,9)	6,7(5,7-7,7)	5,4(4,8-5,9)
Лимфоциты, %	31,6(25,1-38,1)	30,0*(25,9-34,1)	26,9*(22,4-31,4)	27,7*(24,2-31,3)	35,7(31,8-39,6)
СД3+, %	68,9(60,1-77,7)	79,8(66,7-92,9)	74,4(62,3-86,6)	79,5(66,8-92,2)	73,0(62,2-83,8)
СД4+, %	33,2*(31,2-35,2)	44,1(41,4-46,8)	38,3(35,6-41,0)	36,8(34,6-38,9)	41,3(35,5-46,8)
СД8+, %	26,2(23,8-28,6)	32,0*(29,6-34,4)	29,5(27,0-32,0)	41,5*(38,75-44,2)	25,2(22,4-28,1)
СД25+, %	3,0(2,65-5,35)	2,2*(2,0-2,41)	2,9(2,5-3,3)2	2,8(2,5-3,1)	2,8(2,41-3,2)
ИТМЛ, %	17,5*(15,2-19,9)	15,7*(11,6-19,8)	21,4(17,9-24,9)	19,7*(16,4-23,0)	25,7(21-30,4)
Т-НК, %	3,9*(3,7-4,1)	7,0*(5,5-8,5)	3,0(2,2-3,8)	5,3*(3,9-6,7)	2,4(2,2-2,6)
НК, %	17,2*(15,4-18,9)	7,1*(5,9-8,3)	10,2(8,8-11,9)	10,6(8,6-12,6)	12,7(10,9-14,5)

Примечание: * - достоверность различий у больных в сравнении с донорами, $p < 0,05$



Примечание: * - достоверность различий у больных в сравнении с донорами.

Рисунок 1. Показатели неспецифических факторов защиты у больных ЯК

(Figure 1 Indicators of nonspecific protection factors in UC patients).

Также наблюдалось статистически значимое повышение показателей функциональной активности фагоцитирующих клеток по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста (рисунок 1, ($P < 0,05$). Расчет относительного риска и шансов, их соотношения (OR) при субтотальном язвенном колите по показателю НСТ-спонтанного составил 1,205, стандартная ошибка отношения шансов (S) составила 0,487. Расчет этих показателей по НСТ-стимулированному был 1,348, стандартная ошибка отношения шансов (S)- 0,404.

Реакция гуморального иммунитета в группе больных субтотальным ЯК проявлялась повышением среднего уровня IgG до $11,7 \pm 0,8$ г/л и снижением IgM до $0,83 \pm 0,07$ г/л в сравнении с показателями доноров, различия статистически значимы ($P < 0,05$).

Таким образом, иммунный ответ у больных субтотальным язвенным колитом характеризовался

тенденцией к повышению числа СД8+ клеток, активацией гуморальных реакций иммунитета, функциональной активности фагоцитирующих клеток, выявлением относительного риска и шансов, их соотношения по показателям НСТ-теста.

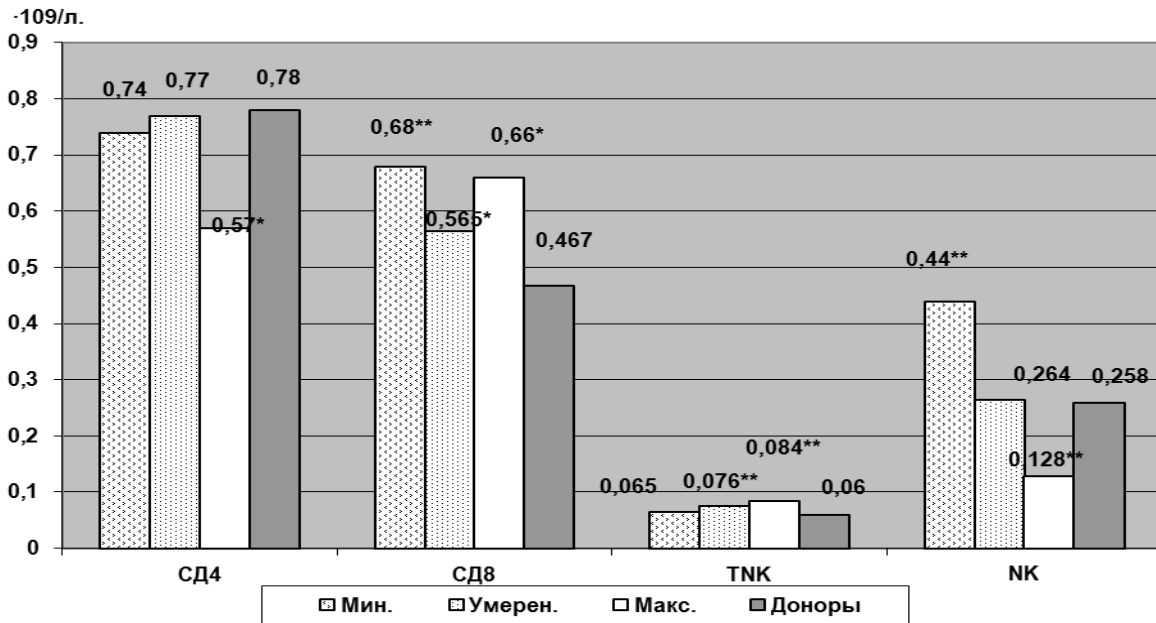
Тотальный ЯК максимальной степени активности наблюдался в 95% случаев. В исследовании установлено статистически значимое, выраженное повышение числа СД8+ клеток, умеренное повышение содержания Т-НК клеток в периферической крови пациентов данной группы (таблица 1). Расчет относительного риска и шансов, и их соотношения по показателям ТНК-клеток составил 1,767. Шанс фактора риска и отношение шансов в данной группе по показателям СД8+клеток составил 1.584.

МИФ-продуцирующая активность Т-лимфоцитов умеренно снижалась. Напряженность гуморального

иммунитета характеризовалась статистически значимым повышением концентрации IgG и IgM, тогда как метаболическая активность фагоцитов уже не отличалась от показателей доноров.

Анализ результатов исследования у больных ЯК в зависимости от степени активности показал, что общими закономерностями изменений иммунитета по мере повышения степени активности заболевания являются прогрессирующее повышение числа ТНК и снижение содержания НК-клеток, повышение

количества CD8+ клеток независимо от степени активности (рисунок 2), активация гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты при умеренной и максимальной активности. Угнетение функционального потенциала Т-лимфоцитов (МИФ-продуцирующей активности) при умеренной и максимальной степени активности может быть связано с необходимостью включения механизмов иммуорегуляции в связи с одновременной активацией гуморальных реакций иммунитета.



Примечание: *, **-достоверность различий у больных в сравнении с донорами $P < 0,05$, $P < 0,01$

Рисунок 2. Показатели иммунитета в зависимости от степени активности ЯК.

(Figure 2. Immunity indicators depending on the degree of UC activity).

Так, повышение спонтанного НСТ-теста при умеренной степени активности ЯК ($20,3 \pm 1,2\%$) показывает состояние метаболической активности неактивированных *in vitro* гранулоцитов крови на антигенное раздражение с повышением активности и интенсивности фагоцитоза. Повышение НСТ-теста стимулированного при максимальной степени активности ЯК в среднем по группе ($28,1 \pm 1,5\%$) позволяет оценить функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов и готовность к осуществлению завершеного фагоцитоза.

Обсуждение

Характерным для ЯК считается Th2 тип иммунного ответа, при котором увеличивается продукция ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, последний из которых (ИЛ-13), в свою очередь, повышает цитотоксический эффект Т-НК-клеток на эпителиальные клетки кишечника, способствуя развитию иммунопатологического процесса с последующим цитолизом и формированием язвенных поражений [25]. Th2 тип иммунного ответа при ЯК подтверждается повышением синтеза иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG).

Т-НК клетки кроме CD3 рецептора несут свойственные НК клеткам CD16,56 рецепторы и сочетают в себе черты как НК-, так и Т-лимфоцитов, занимают промежуточное положение между клетками врождённого и адаптивного иммунитета, [26, 28]. Являясь минорной субпопуляцией Т-НК-клетки играют важную

роль в регуляции направленности действия иммунного ответа в поддержании местного иммунологического гомеостаза слизистой кишечника [1]. Для Т-НК клеток характерен «активированный» фенотип, т.е. на них представлены маркеры, свойственные активированным Т-лимфоцитам: CD69, CD95, CD44. Активированные Т-НК-клетки продуцируют большие количества цитокинов: IFN- γ , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22, TNF- α , которые модулируют активность CD4+ Т-лимфоцитов, NK и В-клеток [22]. Установлена их способность активировать созревание моноцитов в ответ на воздействие антигена. С помощью своего Т-клеточного рецептора Т-НК-клетки прямо распознают необычные гликолипиды, которые присутствуют на поверхности ряда бактерий.

В процессе развития Т-НК-лимфоцитов в тимусе происходит инвариантная перегруппировка генов TCR [10]. Они имеют много общих черт с инвариантными Т-клетками, ассоциированными со слизистой (mucosal-associated invariant T-cells, MAIT). Эти клетки тропны к кишечному эпителию, активируются антигенами многих бактерий и выделяют ИЛ-12, ФНО- α , запуская Th1-путь иммунного ответа, способствуя привлечению нейтрофилов в очаг воспаления. Это указывает на наличие общих механизмов патогенеза язвенного колита и болезни Крона [7]. Продуцируемые провоспалительные цитокины участвуют в индукции и поддержании

воспаления, включая экспансию Т-клеток с цитотоксической активностью, активацию и дифференцировку В-клеток с переключением их на продукцию антибактериальных антител IgG.

Полученные нами результаты при дистальном, левостороннем и тотальном язвенном колите позволяют предполагать, что повышение числа Т-клеток с фенотипом CD8+, Т-NK клеток у пациентов данных групп и NK клеток только у пациентов с дистальным ЯК обуславливает значительный цитотоксический потенциал и, вероятно, их участие в механизмах повреждения и поддержания хронического воспаления при язвенном колите. При этом следует отметить наибольшее увеличение числа NK клеток при дистальном язвенном колите, Т-NK клеток при левостороннем колите, CD8+ клеток - при тотальном язвенном колите, хотя в аналогичных исследованиях других авторов [5] изменения минорных популяций лимфоидных клеток с увеличением количества NK-клеток и Т-NK-клеток, наблюдались только при болезни Крона. Это еще раз указывает на наличие общности механизмов патогенеза язвенного колита и болезни Крона.

Расчеты относительного риска и шансов, и отношения шансов в исследуемых группах показывают в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе, т.е. наличие связи между клинической формой язвенного колита и факторами риска, представленными показателями Т-NK, CD8+, NK клеток.

Отмеченное уменьшение числа CD4+ клеток при максимальной степени активности язвенного колита может быть вызвано их экстравазацией и накоплением этих клеток в очаге воспаления с последующей реализацией провоспалительного потенциала [28]. Слизистая оболочка толстой кишки при ВЗК инфильтрируется активированными CD4+ Т-клетками. По мнению авторов, CD4+Т-лимфоциты являются ключевым звеном адаптивного иммунитета, реагирующим на патогенное влияние микрофлоры, и доминирующей субпопуляцией клеток иммунного воспалительного процесса, ведущего к развитию ВЗК.

Выявленная активация неспецифических факторов защиты по результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста при левостороннем и субтотальном язвенном колите, а также повышение НСТ-теста спонтанного при умеренной степени активности ЯК и НСТ-теста стимулированного при максимальной степени активности ЯК дает свидетельство о состоянии функциональных резервов оксидантного механизма бактерицидности фагоцитирующих клеток, их участии в патогенезе заболевания, поддержании хронического воспаления за счет повышенной продукции и высвобождения в очаге медиаторов воспаления, активных форм кислорода и оксида азота. Напротив, по мнению других авторов [6, 13], рецидив язвенного колита сопряжен с нарушениями фагоцитарного звена иммунной системы, снижением активности и интенсивности фагоцитоза, отсутствием возрастания метаболической активности нейтрофилов. Шансы найти фактор риска в исследуемых группах, их соотношения показали связь между определенным исходом (активность язвенного колита) и факторами

риска, представленными показателями спонтанного и стимулированного НСТ-теста.

Заключение

Анализ результатов иммунологического обследования больных язвенным колитом в рамках данного исследования свидетельствует о вовлечении в патогенез заболевания, наряду с CD4+Т-лимфоцитами, лимфоидных клеток с цитотоксической активностью, в том числе, минорных (CD8+Т-лимфоциты, Т-NK), имеющих провоспалительную направленность.

Активация неспецифических факторов защиты при ЯК, отражающих оксидантные системы фагоцитирующих клеток с высвобождением активных форм кислорода (АФК) и медиаторов воспаления/цитокинов макрофагального происхождения (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), указывает на их важную патогенетическую роль в механизмах повреждения и поддержания хронического воспаления при язвенном колите.

Состояние гуморального иммунитета при ЯК с повышением синтеза иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) свидетельствует об их участии в патогенезе заболевания.

Таким образом, иммунопатогенез ЯК представляет собой нарушение во всех звеньях иммунной системы с вовлечением минорных лимфоидных клеток, которое, при наличии генетической предрасположенности, дефектов эпителиального барьера, микробного дисбиоза и воздействия факторов окружающей среды, играет важную роль в развитии ВЗК. Результаты исследования показали, что иммунологические показатели, для которых шанс найти фактор риска и отношение шансов выше 1, дают основание предполагать вероятность существования связи определенного фактора в конкретной статистической группе (CD8+Т-лимфоциты, Т-NK, NK-клетки, спонтанный и стимулированный НСТ-тест) с развитием определённого исхода (язвенного колита).

Полученные данные будут способствовать уточнению представлений о механизмах развития ЯК, вносящих вклад в накопление научных знаний. Установленные факторы риска, с которыми есть вероятность связи с развитием хронического воспалительного процесса в кишечнике, также могут быть рекомендованы в качестве дополнительных диагностических критериев активности язвенного колита.

Конфликт интересов: авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Жетписбаева Х.С. – разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, написание 1 варианта статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Адрисова К.С. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Жетписбаев Б.А. – обзор литературы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Иманбаева Н.Д. – корректировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи.

Аскарлова К.М. - проверка статистических результатов, утверждение окончательного варианта статьи.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Литература:

1. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бесмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа // Онкогематология. 2010. Т. 5. № 4. С. 39–47.
2. Бикбазова Г.Р., Ливзан М.А., Лозинская М.Ю. Факторы патогенеза язвенного колита: мейнстрим-2020 // Бюллетень сибирской медицины. 2021. 20(2). С.130–138
3. Валеева А.Р., Скороходкина О.В. Роль Th 17 лимфоцитов в индукции аутоиммунного воспаления при язвенном колите // Российский Аллергологический журнал. 2017.- №1.- С.22-23
4. Главнов П.В., Лебедев Н.Н., Кащенко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (Обзор литературы) // Вестник СПбГУ. Сер.11. -2015. -Вып.4. -С. 48-68.
5. Зафранская А.Ю., Адамович А.В., Воробей А.М. Старостин Д.Б. Фенотипический профиль лимфоидных клеток периферической крови пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. №6. С.1131-1140.
6. Ильяшенко М.Г., Тарасова Г.Н., Федотова Е.Н., Чумакова Е.А. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинических характеристик заболевания // Практическая медицина. 2012. Т.62. N7. С.170-173
7. Конович Е.А., Широких К.Е., Халиф И.Л., Шапина М.В. Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита // РЖГК. 2016. №1.С.93-98.
8. Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А., Гарбер М.Б., Тищенко С.В. Интерлейкин -17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени // Успехи биологической химии. 2019. Т. 59. С. 393–418.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Великанов Е.В. Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика и консервативное лечение. Пособие для врачей. – Москва, 2016. – 67с
10. Образцов И.В., Широких К.Е., Шапина М.А., Сухина М.А., Халиф И.Л. Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов для дифференциальной диагностики свищей прямой кишки при болезни Крона. Пилотное исследование // Колопроктология. 2016. № 4 (58). С.32-41.
11. Першко А.М., Гриневич В.Б., Соловьев И.А., Шотик А.В., Курило Д.П. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. №5. С.140-149.
12. Сизякина Л.П., Тарасова Г.Н., Добаева Н.В. Эволюция взглядов на иммунопатогенез воспалительных заболеваний // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, выпуск 132. 2017. № 8. С.57-61.
13. Ткачев А.В., Мкртыян Л.С., Беловолова Р.А., Девликамова Т.А. Диагностическая значимость иммунологических параметров при различных формах язвенного колита // Междисциплинарный вестник Северного Кавказа. 2019. №14(2). С.334-338.
14. Шубич М.Г., Медникова В.Г. Значение теста

восстановления нитросинового тетразолия для изучения функциональной активности нейтрофилов // Лабораторное дело. 1978. №5. С.195-198.

15. Ahluwalia B., Moraes L., Magnusson M.K., Ohman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases and mechanisms of biological therapy // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2018. V.53. pp. 379-389.
16. Ananthakrishnan A.N., Bernstein C.N., Iliopoulos D., Macpherson A., Neurath M.F., Ali R.A.R., Vavricka S.R., Fiocchi C. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018. 15, PP.39–49.
17. Bennett M.S., Round J.L., Leung D.T. Innate-like lymphocytes in intestinal infections // Curr. Opin. Infect. Dis., 2015. Vol. 28- no. 5. PP. 457-463.
18. Cohen L.J., Cho J.H., Gevers D., Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases // Gastroenterology. 2019. 156(8),pp.2174–2189.
19. van Dieren J.M., van der Woude C.J. et al. Roles of CD1d-restricted NKT cells in the intestine // Inflamm. Bowel Dis., 2007. V.13. №9. 1146-1152.
20. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing // Nat Rev Immunol. 2014 Sep;14(9):585-600. doi: 10.1038/nri3707. PMID: 25145755; PMCID: PMC4281037.
21. Guan Q.A. Comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease // J. Immunol. Res., 2019. 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238. PMID: 3188630.
22. Hegde S., Chen X., Keaton J.M., Reddington F., Besra G.S., Gumperz J.E. NKT cells direct monocytes into a DC differentiation pathway // J. Leukoc. Biol., 2007. Vol. 81. №. 5. pp. 1224–1235.
23. Lee S.H., Kwon J.E., Cho M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease // Intest Res. 2018 Jan;16(1):26-42. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29422795; PMCID: PMC5797268.
24. Nigar S., Yamamoto Y., Okajima T., Sato T., Ogita T., Shimosato T. Immune synergistic oligodeoxynucleotide from Lactobacillus rhamnosus GG enhances the immune response upon co-stimulation by bacterial and fungal cell wall components // Anim. Sci. J. 2018. 89. pp. 1504–1511.
25. la Scaleia R., Stoppacciaro A., Oliva S., Morrone S., di Nardo G., Santoni A., Cucchiara S., Palmieri G. NKG2D/ligand dysregulation and functional alteration of innate immunity cell populations in pediatric IBD // Inflamm. Bowel Dis, 2012. - Vol. 18.- PP. 1910-1922.
26. Schönrich G., Raftery M.J. CD1-restricted T cells during persistent virus infections: “sympathy for the devil” // Front Immunol. 2018. vol. 9. PP. 1–16. doi: 10.3389/fimmu.2018.00545.
27. Souza H.S.P. de Immunopathogenesis of IBD: current state of the art / H. S. P. de Souza, C. Fiocchi // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. V. 13 № 1 PP.13–27.
28. Torina A., Guggino G., Pio M., Manna L., Sireci G. The Janus face of NKT cell function in autoimmunity and infectious diseases // Int. J. Mol. Sci. 2018.- Vol. 19.- no. 440. -PP. 1–10. doi: 10.3390/ijms19020440.
29. Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease //

World J Gastroenterol. 2014 Jan 7;20(1):6-21. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6. PMID: 24415853; PMCID: PMC3886033.

30. Xu X.R., Liu C.Q., Feng B.S., Liu Z.J. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease // World J Gastroenterol. 2014 Mar 28;20(12):3255-64. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3255. PMID: 24695798; PMCID: PMC3964397.

References: [1-14]

1. Akinfieva O.V., Bubnova L.N., Bessmel'cev S.S. NKT-kletki: kharakternyye svoystva i funktsional'naya znachimost' dlya regulyatsii immunnogo otveta [NKT cells: characteristic properties and functional significance for the regulation of the immune response]. *Onkogematologiya* [Oncohematology]. 2010. Vol. 5. No.4. pp. 39-47. [in Russian]

2. Bikbavova G.R., Livzan M.A., Lozinskaja M.Ju. Faktory patogeneza yazvennogo kolita: meinstrim-2020. [Factors of pathogenesis of ulcerative colitis: mainstream-2020]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2021. 20 (2).pp.130–138. [in Russian] []

3. Valeeva A.R., Skorohodkina O.V. Rol' Th 17 limfotsitov v induksii autoimmunnogo vospaleniya pri yazvennom kolite [The role of Th 17 lymphocytes in the induction of autoimmune inflammation in ulcerative colitis]. *Rossiiskii Allergologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Allergology]. 2017. No. 1. p.22-23. [in Russian]

4. Glavnov P.V., Lebedev N.N., Kashhenko V.A., Varzin S.A. Yazvennyi kolit i bolezni Krona. Sovremennoe sostoyanie problemy etiologii, rannei diagnostiki i lecheniya (Obzor literatury) [Ulcerative colitis and Crohn's disease. The current state of the problem of etiology, early diagnosis and treatment (Literature review)] // *Vestnik SPB GU* [Vestnik SPB GU]. Ser.11. 2015. V.4. pp. 48-68. [in Russian]

5. Zafranskaya A.Ju., Adamovich A.V., Vorobej A.M., Starostin D.B., Fenotipicheskii profil' limfoidnykh kletok perifericheskoi krovi patyentov s vospalitel'nymi zabolovaniyami kishechnika [Phenotypic profile of peripheral blood lymphoid cells of patients with inflammatory bowel diseases]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2020. Vol. 22. No. 6. pp.1131-1140. [in Russian]

6. Il'jashenko M.G., Tarasova G.N., Fedotova E.N., Chumakova E.A. Fagotsitarnaya aktivnost' neutrofil'nykh granulotsitov u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolovaniyami kishechnika v zavisimosti ot klinicheskikh kharakteristik zabolovaniya. [Phagocytic activity of neutrophil granulocytes in patients with inflammatory bowel diseases depending on the clinical characteristics of the disease]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2012. Vol.62. N7. pp.170-173. [in Russian]

7. Konovich E.A., Shirokih K.E., Halif I.L., Shapina M.V. Tsitokiny tolstoi kishki pri tyazheloi forme yazvennogo kolita [Cytokines of the colon in severe ulcerative colitis] // *RZhGGK* [RZHGGK]. 2016. No.1.p.93-98. [in Russian]

8. Kostareva O.S., Gabdulhakov A.G., Koljadenko I.A., Garber M.B., Tishhenko S.V. Interleukin-17: funktsional'nye i strukturnye osobennosti; ispol'zovanie v kachestve terapevticheskoi misheni [Interleukin-17: functional and structural features; use as a therapeutic target]. *Uspekhi biologicheskoi khimii* [Advances in biological chemistry]. 2019. Vol. 59. pp. 393-418. [in Russian]

9. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Velikanov E.V. Bolezn' Krona: etiopatogenez, diagnostika i konservativnoe lechenie [Crohn's disease: etiopathogenesis, diagnosis and conservative treatment]. *Posobie dlya vrachei* [A manual for doctors]. Moscow, 2016. p. 67. [in Russian]

10. Obratcov I.V., Shirokih K.E., Shapina M.A., Suhina M.A., Halif I.L. Immunofenotipirovanie T-limfocitov dlja differencial'noj diagnostiki svishhej prjamoj kishki pri bolezni Krona. Pilotnoe issledovanie [Immunophenotyping of T-lymphocytes for differential diagnosis of rectal fistulas in Crohn's disease. Pilot study.] // *Koloproktologija*. [Coloproctology] - 2016.- № 4 (58). - Pp.32-41. [in Russian]

11. Pershko A.M., Grinevich V.B., Solov'ev I.A., Shotik A.V., Kurilo D.P. Chastnye voprosy patogeneza vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika [Particular issues of pathogenesis of inflammatory bowel diseases]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2018. No.5. pp.140-149. [in Russian]

12. Sizjakina L. P., Tarasova G. N., Dobaeva N. V. Evolyutsiya vzglyadov na immunopatogenez vospalitel'nykh zabolovaniy [Evolution of views on the immunopathogenesis of inflammatory diseases]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], Issue 132. 2017. №8. C.57-61. [in Russian]

13. Tkachev A.V., Mkrtyan L.S., be Belovolova R. A., Devlikamova T.A. Diagnosticheskaya znachimost' immunologicheskikh parametrov pri razlichnykh formakh yazvennogo kolita [Diagnostic significance of immunological parameters in various forms of ulcerative colitis.]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Inter-Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2019 №14(2). pp.334-338. [in Russian]

14. Shubich M.G., Mednikova V.G. Znachenie testa vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya dlya izucheniya funktsional'noi aktivnosti neutrofilov [The significance of the nitrosine tetrazolium recovery test for studying the functional activity of neutrophils]. *Laboratornoe delo* [Laboratory business]. 1978. No.5. pp.195-198. [in Russian]

Контактная информация:

Жетписбаева Хафиза Салимовна - профессор кафедры внутренних болезней №4 НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Казахстан, Астана, Z05T3K5 (010000), ул. Алихана Бокейхана, 27/2, кв. 169.

E-mail: Hafiza-j@yandex.kz.

Телефон: +7 705 250 25 68