

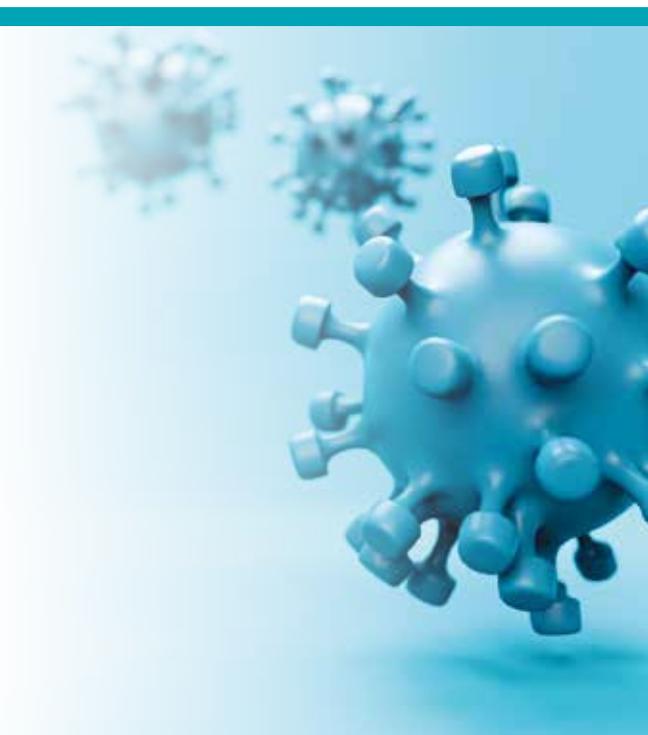
Характеристика состояния системы иммунитета у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19

УДК: 57.083.3 : [612.017.11:578.834.1*SARS-CoV-2]

Аннотация. Проведен расширенный анализ иммунных параметров, характеризующих дифференцировку, активацию и истощение лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, иммунитет, пневмония, иммунные параметры.

Для цитирования: Бобрукевич Д., Антоневиц Н., Гончаров А., Рында Е., Тимохина О., Минич Я., Головач Е., Доценко М., Доценко Э. Характеристика состояния системы иммунитета у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 // Наука и инновации. 2022. №2. С. 24–35. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-2-24-35>



Клиническое течение COVID-19 варьирует от бессимптомной и субклинической формы до тяжелой пневмонии с последующим острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью. Иммунная дисрегуляция часто наблюдается у пациентов в критическом состоянии, страдающих тяжелым ОРДС [1]. Риск развития тяжелой пневмонии наиболее высок у пожилых людей, особенно с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, хронические сердечные, почечные и легочные заболевания, аутоиммунные расстройства, ожирение и т. д.

Ученые интенсивно исследуют динамику иммунного ответа и клеточного состава крови у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 [2, 3]. Основные цели – выявление конкретных факторов, ответственных за повышенную восприимчивость к инфекции, иммунных и генетических маркеров, коррелирующих с прогрессированием заболевания, иммунных мишеней для разработки эффективных подходов к лечению и профилактике.

Как и любой другой вирус, SARS-CoV-2 активирует как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ. Транзиторная периферическая лимфопения и цитокиновый шторм – общие изменения, наблюдаемые у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19, сопровождающиеся высоким уровнем летальных исходов [4].

Недавние исследования показали, что в жизнеугрожающих случаях болезни количество NK, T- и В-клеток снижалось одновременно с увеличением числа моноцитов и нейтрофилов, связанных со значительными показателями противовоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF-α) [5–9]. Расширенное иммунофенотипирование выявляло нарушение в популяциях регуляторных Т-клеток и γδ Т-клеток, истощении или повышении ингибирующего потенциала первых [10–13]. Таким образом, несмотря на растущее число исследований, детальные иммунные реакции на SARS-CoV-2 остаются неясными, как и взаимосвязь между иммунным статусом и клиническим течением заболевания, а также его исходами.

Цель работы – проведение расширенного анализа иммунных параметров, характеризующих дифференцировку, активацию и истощение лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов пациентов со среднетяжелой и тяжелой коронавирусной пневмонией.

В исследование были включены 57 человек со среднетяжелой (n=38) и тяжелой (n=19) пневмонией и здоровые добровольцы (n=19). Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным ПЦР-тестом и результатом КТ. Пациенты со среднетяжелой пневмонией COVID-19 получали кислородную поддержку через лицевую или носовую маску, в то время как тяжелобольным требовалась механическая вентиляция легких в отделении интенсивной терапии. Десять пациентов с тяжелой пневмонией умерли, а 9 были выписаны из больницы.

Имунофенотипирование клеток крови

Забор периферической крови осуществляли в пробирки с ЭДТА, которые доставляли в лабораторию в течение нескольких часов.

Моноклональные антитела (табл. 1) добавляли к 100 мкл цельной крови и инкубировали в темноте. Эритроциты были лизированы с использованием раствора хлорида аммония. Образцы центрифугировали, разбавляли DPBS и анализировали на проточном цитометре

Attune NxT (Thermo Fisher Scientific, США). Обработка данных проводилась с помощью программы FCS Express 7 (De Novo Software, США).

Популяции клеток определяли по характерным поверхностным маркерам. Т-хелперы были идентифицированы как CD45⁺CD14⁻CD3⁺CD4⁺, цитотоксические Т-клетки – как CD45⁺CD14⁻CD3⁺CD8⁺. Регуляторные Т-клетки определялись как CD45⁺CD14⁻CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻ клетки. Стадии дифференцировки CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток были идентифицированы следующим образом: наивные (CD62L⁺/CD45RA⁺), центральные клетки памяти (TCM), (CD62L⁺/CD45RA⁻), эффекторные клетки памяти (TEM) (CD62L⁻/CD45RA⁺) и терминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти (TEMRA) (CD62L⁻/CD45RA⁺). Экспрессия CD57, NKp44 и NKp46 анализировалась на NK (CD3⁻CD16⁺/CD56⁺) и NKT (CD3⁺CD16⁺/CD56⁺) клетках.

Миелоидные дендритные клетки определялись как Lin⁻HLA-DR⁺CD11c⁺CD1c⁺/CD370⁺ клетки, плазматоидные дендритные клетки крови – как Lin⁻HLA-DR⁺CD123⁺, гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки (Г-МЛСК) – как Lin⁻HLA-DR⁻CD11b⁺CD33⁺/CD15⁺ клетки, моноцитарные миелоидные супрессорные клетки (М-МЛСК) – Lin⁻HLA-DR⁻CD14⁺. Выявляли следующие субпопуляции CD19⁺ В-клеток: изотип-переключенные CD27⁺CD38^{lo}IgM⁻IgD⁻; изотип-непереключенные CD27⁺CD38^{lo}IgD⁺; наивные CD27⁻CD10⁻CD38⁺IgD⁺; активированные наивные CD27⁻CD38⁺IgD⁺; переходные CD27⁻CD38^{hi}CD24^{hi}IgD^{-/lo}IgM^{hi}; регуляторные В-клетки CD27⁻CD21⁺CD24⁺IgM^{hi}; плазмобласты/плазматические клетки – CD27⁺CD38^{hi}IgM⁻IgD⁻, незрелые/лимфоциты зародышевых центров (GC): CD27⁻CD10⁺CD38⁺IgM⁺. Исследованы следующие субпопуляции врожденных лимфоидных клеток крови: ILC1 – Lin⁻CD127⁺CD117⁻CD294⁻CD161^{+/-}; ILC2 – Lin⁻CD127⁺CD117^{+/-}CD294⁺; ILC3 – Lin⁻CD127⁺CD117⁺CD294⁻CD336^{+/-}.

Определяли содержание популяций CD284⁺, CD88⁺CD35⁺ нейтрофилов и моноцитов (%), а также среднюю интенсивность экспрессии (усл. ед. фл. – условные единицы флуоресценции) молекул CD32, CD88, CD35 на их мембранах.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics версии 26 (IBM, США). Нормальность данных анализировалась

с помощью теста Шапиро-Вилка. Тест Крускала-Уоллиса применяли для сравнения независимых переменных между несколькими группами, тест Манна-Уитни – для оценки 2 независимых групп.

Профиль субпопуляций Т-лимфоцитов

Количество CD3⁺ Т-клеток периферической крови, включая CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ и CD4⁺CD8⁺ двойные положительные и регуля-

торные Т-клетки, уменьшилось в обеих группах с COVID-19, более выражено в тяжелой (Т) группе (табл. 2). Медианное значение абсолютного содержания CD3⁺ Т-клеток было в 1,4 раза ниже в среднетяжелой (СТ) и в 3,8 раза меньше в Т по сравнению со здоровыми донорами (К).

Наблюдалось сокращение количества CD4⁺ Т-хелперов в группах СТ и Т в 1,3 и 2,7 раза по сравнению с К соответственно. Также в группах Т и СТ снижалось число CD8⁺ клеток в 4,1

Каналы флуоресценции	BL1	BL2	BL3	BL4	RL1	RL2	RL3	VL1	VL2
Т-клетки (субпопуляции, истощенные)	CD4 FITC Life Technologies, США	CD62L PE Elabscience, США	CD14 PerCP Exbio, Чехия	CD279 PC7 BioLegend, США	CD45RA APC Elabscience, США	-	CD3 APC-Cy7 Elabscience, США	CD8 PB450 Exbio, Чехия	CD45 BV510 BD Biosciences, США
Т-клетки (регуляторные, активированные, истощенные)	CD4 FITC Life Technologies, США	HLA-DR PE Elabscience, США	CD14 PerCP Exbio, Чехия	CD127 PC7 Elabscience, США	Tim3 (CD366) APC Invitrogen, США	-	CD3 APC-Cy7 Elabscience, США	CD25 PB450 Exbio, Чехия	CD45 BV510 BD Biosciences, США
НК-, НКТ-клетки	-	CD16 PE Beckman Comlter, США	CD14 PerCP Exbio, Чехия	CD57 PC7 Elabscience, США	CD3 APC Invitrogen, США	-	CD56 APC-eF780 Invitrogen, США	NKp44/NCR2 (CD336) AIFI 405 R&D Systems, США	CD45 BV510 BD Biosciences, США
Дендритные клетки	Lineage FITC Exbio, Чехия	CD141 PE BD Biosciences, США	-	CD11c PE-Vio770 Miltenyi Biotec, Германия	CD370 APC Miltenyi Biotec, Германия	CD45 AIFI 700 Exbio, Чехия	HLA-DR APC-Cy7 Exbio, Чехия	CD123 PB450 Exbio, Чехия	CD1c BV510 BioLegend, США
МЛСК, моноциты	Lineage FITC Exbio, Чехия	CD15 PE Elabscience, США	CD14 PerCP Exbio, Чехия	CD33 PC7 Elabscience, США	CD11b APC Exbio, Чехия	-	HLA-DR APC-Cy7 Exbio, Чехия	CD16 eFluor405 Invitrogen, США	CD45 BV510 BD Biosciences, США
В-клетки	IgM FITC Elabscience, США	CD24 PE Elabscience, США	CD10 PerCP Exbio, Чехия	CD38 PC7 Elabscience, США	IgD APC Elabscience, США	CD45 AIFI 700 Exbio, Чехия	CD27 APC-Cy7 Exbio, Чехия	CD21 PB450 Exbio, Чехия	CD19 BV510 BioLegend, США
Врожденные лимфоидные клетки	Lineage FITC Exbio, Чехия	CD161 PE Beckman Comlter, США	CD294 PerCP-Cy5.5 BD Biosciences, США	CD117 PC7 Exbio, Чехия	CD336 AIFI 647 BD Biosciences, США	-	-	CD127 PB450 BioLegend, США	CD45 BV510 BD Biosciences, США
Нейтрофилы и моноциты	CD66b FITC Beckman Comlter, США	CD35 PE BioLegend, США	CD13 PerCP Exbio, Чехия	-	CD88 APC Miltenyi Biotec, Германия	-	-	-	-
Нейтрофилы и моноциты	CD66b FITC Beckman Comlter, США	CD32 PE Beckman Comlter, США	-	-	CD284 APC Miltenyi Biotec, Германия	-	-	-	-

Таблица 1. Панели моноклональных антител для оценки субпопуляций лейкоцитов периферической крови

	Здоровые доноры (К) (n=19)	Среднетяжелая группа (СТ) COVID-19 (n=38)	Тяжелая группа (Т) COVID-19 (n=19)	P (Крускала-Уоллиса)	P (здоровые доноры vs среднетяжелая группа COVID-19)	P (здоровые доноры vs тяжелая группа COVID-19)	P (среднетяжелая группа vs тяжелая группа COVID-19)
Субпопуляции Т-клеток							
Т-клетки (%)	73,0 (70,0–76,5)	72,4 (668–76,6)	65,4 (56,7–68,8)	0,025	0,826	0,017	0,009
Т-клетки (/мкл)	1250 (1002–1401)	900 (633–1133)	328 (106–652)	0,000001	0,002	0,00001	0,0001
Т-хелперы (%)	40,3 (34,3–45,9)	39,9 (35,2–45,6)	39,1 (33,0–45,4)	0,693	–	–	–
Т-хелперы (/мкл)	650 (592–863)	511 (323–641)	242 (75–382)	<0,000001	0,001	0,000004	0,0002
Цитотоксические Т-клетки (%)	21,9 (19,9–27,0)	28,3 (21,7–36,5)	21,0 (11,5–32,4)	0,012	0,020	0,523	0,044
Цитотоксические Т-клетки (/мкл)	395 (334–510)	316 (234–504)	97 (36–266)	0,0001	0,191	0,0002	0,0002
CD4 ⁺ CD8 ⁺ клетки (%)	2,14 (1,63–2,52)	2,11 (1,11–2,72)	1,30 (0,40–4,01)	0,203	–	–	–
CD4 ⁺ CD8 ⁺ клетки (/мкл)	31 (25–56)	22 (12–34)	7 (1–38)	0,001	0,007	0,004	0,065
PD-1 ⁺ Т-клетки (%)	4,82 (3,39–8,93)	10,47 (8,45–16,09)	10,80 (7,52–16,30)	0,0002	0,00003	0,001	0,635
PD-1 ⁺ Т-клетки (/мкл)	79 (56–155)	127 (88–249)	61 (31–104)	0,0004	0,043	0,144	0,0004
Tim-3 ⁺ Т-клетки (%)	0,21 (0,16–0,27)	0,20 (0,14–0,24)	0,21 (0,13–0,30)	0,610	–	–	–
Tim-3 ⁺ Т-клетки (/мкл)	4 (3–6)	3 (1–4)	1 (0–2)	0,00001	0,015	0,00001	0,0001
Регуляторные Т-клетки (%)	1,17 (1,01–1,73)	1,67 (1,18–2,52)	1,55 (1,18–2,12)	0,144	–	–	–
Регуляторные Т-клетки (/мкл)	21 (16–34)	19 (14–26)	9 (5–16)	0,0001	0,301	0,0002	0,0001
HLA-DR ⁺ Т-клетки (%)	3,56 (2,88–4,82)	11,04 (6,50–20,02)	9,12 (4,11–16,35)	0,00004	0,000003	0,003	0,298
HLA-DR ⁺ Т-клетки (/мкл)	66 (44–91)	135 (62–241)	39 (16–138)	0,0008	0,010	0,114	0,002
CD4 ⁺ наивные Т-клетки (%)	16,52 (13,47–19,36)	12,73 (9,32–18,71)	16,13 (9,20–20,57)	0,153	–	–	–
CD4 ⁺ наивные Т-клетки (/мкл)	294 (252–341)	156 (100–208)	96 (35–184)	0,00002	0,0001	0,00002	0,048
CD4 ⁺ ТСМ Т-клетки (%)	15,25 (13,89–19,53)	16,75 (10,88–19,84)	14,79 (10,10–19,20)	0,202	–	–	–
CD4 ⁺ ТСМ Т-клетки (/мкл)	270 (183–353)	207 (96–285)	60 (31–153)	0,00001	0,033	0,0001	0,0004
CD4 ⁺ ТЕМ Т-клетки (%)	5,91 (4,40–9,24)	7,06 (5,40–10,21)	3,29 (1,60–4,60)	0,00001	0,223	0,001	0,00001
CD4 ⁺ ТЕМ Т-клетки (/мкл)	89 (78–157)	86 (54–122)	16 (4–44)	0,000001	0,260	0,000003	0,000003
CD4 ⁺ ТЕМРА Т-клетки (%)	0,70 (0,30–1,27)	1,59 (0,70–3,09)	1,19 (0,60–2,16)	0,033	0,007	0,023	0,482
CD4 ⁺ ТЕМРА Т-клетки (/мкл)	14 (5–22)	19 (8–35)	11 (2–16)	0,076	–	–	–
CD8 ⁺ наивные Т-клетки (%)	8,05 (5,51–10,41)	9,99 (8,21–14,00)	9,50 (5,53–15,16)	0,097	–	–	–
CD8 ⁺ наивные Т-клетки (/мкл)	115 (95–186)	120 (74–181)	49 (20–115)	0,002	0,446	0,002	0,005
CD8 ⁺ ТСМ Т-клетки (%)	2,77 (1,84–3,67)	2,17 (1,30–3,18)	0,70 (0,40–1,67)	0,000005	0,136	0,00001	0,00002
CD8 ⁺ ТСМ Т-клетки (/мкл)	47 (30–67)	26 (11–47)	2 (1–18)	<0,000001	0,015	<0,000001	0,00001
CD8 ⁺ ТЕМ Т-клетки (%)	4,47 (2,93–7,38)	1,83 (0,90–4,57)	0,30 (0,10–0,71)	<0,000001	0,008	<0,000001	<0,000001
CD8 ⁺ ТЕМ Т-клетки (/мкл)	78 (49–136)	23 (6–62)	1 (0–6)	<0,000001	0,001	<0,000001	0,000002
CD8 ⁺ ТЕМРА Т-клетки (%)	5,48 (3,72–9,99)	13,23 (7,02–16,55)	7,80 (5,30–14,60)	0,002	0,0002	0,108	0,170
CD8 ⁺ ТЕМРА Т-клетки (/мкл)	97 (70–191)	150 (69–213)	37 (13–127)	0,003	0,178	0,021	0,002

Таблица 2. Содержание субпопуляций Т-клеток у пациентов с COVID-19 и здоровых добровольцев (К)

	Здоровые доноры (К) (n=19)	Среднетяжелая группа (СТ) COVID-19 (n=38)	Тяжелая группа (Т) COVID-19 (n=19)	P (Крускала-Уоллиса)	P (здоровые доноры vs среднетяжелая группа COVID-19)	P (здоровые доноры vs тяжелая группа COVID-19)	P (среднетяжелая группа vs тяжелая группа COVID-19)
Субпопуляции NK-клеток							
NK-клетки (%)	10,84 (9,12–12,69)	12,47 (10,98–17,3)	7,07 (3,24–13,42)	0,0002	0,044	0,040	0,001
NK-клетки (/мкл)	189 (149–235)	167 (114–227)	22 (9–110)	0,000001	0,220	0,00001	0,00001
NKp44 ⁺ NK-клетки (%)	0,21 (0,11–0,28)	0,27 (0,1–0,44)	0,05 (0,02–0,51)	0,034	0,564	0,054	0,017
NKp44 ⁺ NK-клетки (/мкл)	3 (2–5)	3 (2–5)	1 (0–3)	0,005	0,521	0,005	0,010
NKp46 ⁺ NK-клетки (%)	3,27 (2,14–5,49)	10,51 (8,64–14,22)	6,51 (2,15–10,28)	0,000001	<0,000001	0,249	0,002
NKp46 ⁺ NK-клетки (/мкл)	57 (37–130)	130 (95–165)	20 (9–81)	0,000001	0,001	0,052	0,00001
CD16 ⁺ CD57 ⁻ NK-клетки (%)	2,88 (2,08–5,18)	3,98 (2,59–6,23)	1,94 (0,55–3,83)	0,005	0,441	0,015	0,001
CD16 ⁺ CD57 ⁻ NK-клетки (/мкл)	52 (38–95)	46 (28–70)	11 (3–23)	0,000001	0,253	0,00001	0,000002
CD16 ⁺ CD57 ⁺ NK-клетки (%)	3,4 (1,59–4,63)	4,8 (2,44–7,66)	1,63 (0,95–3,97)	0,001	0,025	0,343	0,005
CD16 ⁺ CD57 ⁺ NK-клетки (/мкл)	61 (21–89)	56 (30–106)	10 (3–36)	0,00004	0,672	0,006	0,0001
CD16 ⁻ CD57 ⁻ NK-клетки (%)	1,38 (0,96–3,01)	1,51 (1,04–3,07)	0,53 (0,31–1,45)	0,023	0,582	0,023	0,003
CD16 ⁻ CD57 ⁻ NK-клетки (/мкл)	23 (17–41)	18 (12–40)	3 (1–13)	0,0001	0,249	0,0001	0,0001
CD16 ⁻ CD57 ⁺ NK-клетки (%)	0,37 (0,15–1,39)	0,8 (0,19–2,72)	0,33 (0,08–1,61)	0,410	–	–	–
CD16 ⁻ CD57 ⁺ NK-клетки (/мкл)	7 (2–28)	10 (2–37)	1 (0–12)	0,012	0,805	0,043	0,012
Субпопуляции NKT-клеток							
NKT-клетки (%)	5,75 (2,39–8,04)	5,49 (2,67–10,04)	1,56 (0,84–6,44)	0,053	–	–	–
NKT-клетки (/мкл)	95 (40–149)	53 (23–103)	9 (4–28)	0,00004	0,065	0,0001	0,0002
NKp44 ⁺ NKT-клетки (%)	0,25 (0,14–1,18)	0,095 (0,03–0,23)	0 (0–0,12)	0,00004	0,001	0,0001	0,017
NKp44 ⁺ NKT-клетки (/мкл)	4 (3–22)	1 (0–2)	0 (0–1)	0,000003	0,00004	0,00001	0,020
NKp46 ⁺ NKT-клетки (%)	1,44 (0,18–2,84)	0,485 (0,2–1,39)	0,34 (0,16–1,41)	0,146	–	–	–
NKp46 ⁺ NKT-клетки (/мкл)	27 (3–46)	5 (2–12)	2 (1–8)	0,001	0,008	0,005	0,070
CD16 ⁺ CD57 ⁻ NKT-клетки (%)	0,19 (0,12–0,27)	0,13 (0,09–0,24)	0,1 (0,05–0,3)	0,248	–	–	–
CD16 ⁺ CD57 ⁻ NKT-клетки (/мкл)	4 (2–4)	2 (1–3)	0 (0–2)	0,0003	0,021	0,0003	0,002
CD16 ⁺ CD57 ⁺ NKT-клетки (%)	0,61 (0,31–1,08)	0,47 (0,21–0,73)	0,24 (0,1–0,95)	0,155	–	–	–
CD16 ⁺ CD57 ⁺ NKT-клетки (/мкл)	11 (4–20)	4 (2–12)	1 (0–5)	0,0002	0,013	0,0004	0,011
CD16 ⁻ CD57 ⁻ NKT-клетки (%)	0,89 (0,4–1,32)	1,13 (0,59–1,88)	0,57 (0,29–1,15)	0,044	0,063	0,493	0,010
CD16 ⁻ CD57 ⁻ NKT-клетки (/мкл)	16 (7–21)	12 (8–24)	2 (1–8)	0,0001	0,582	0,002	0,00004
CD16 ⁻ CD57 ⁺ NKT-клетки (%)	3,03 (1,29–6,34)	2,98 (1,01–5,81)	1,03 (0,41–3,94)	0,089	–	–	–
CD16 ⁻ CD57 ⁺ NKT-клетки (/мкл)	53 (20–96)	26 (14–67)	4 (1–16)	0,0001	0,084	0,0001	0,0004

Таблица 3. Содержание субпопуляций NK- и NKT-клеток у пациентов с COVID-19 и здоровых добровольцев (К)

и 1,25 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. Уменьшение числа CD4⁺CD8⁺ и регуляторных Т-клеток происходило наиболее выражено в Т группе, в 4,4 и 2,3 раза по сравнению с контрольной соответственно.

Было установлено, что относительное содержание (%) цитотоксических Т-клеток было увеличено только в группе СТ, а при анализе абсолютного количества достоверные различия выявлялись как при сравнении группы СТ и Т, так и контрольной группы с Т.

Повышение относительного содержания CD8⁺ цитотоксических Т-клеток у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, которые в дальнейшем выздоровели, может свидетельствовать об активации противовирусного иммунитета, который был достаточно эффективен, несмотря на снижение содержания Т-хелперов.

Дифференцировка Т-клеток

Фенотипический анализ дифференцировки CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток включал определение наивных, центральных Т-клеток памяти (ТСМ), эффекторных Т-клеток памяти (ТЕМ) и терминально-дифференцированных Т-клеток (ТЕМРА). Их распределение среди лимфоцитов отражено в *табл. 2*.

Среднетяжелое течение заболевания сопровождалось лишь незначительными изменениями дифференцировки CD4⁺ Т-клеток. Не было выявлено статистически значимых различий в содержании субпопуляций CD4⁺ наивных, ТСМ и ТЕМ в группе пациентов СТ по сравнению с К. Относительное содержание (%) CD4⁺ ТЕМРА было выше в группе СТ (p=0,007). Случаи Т характеризовались изменениями в субпопуляциях CD4⁺ ТЕМ (p=0,001) и ТЕМРА (p=0,02).

Абсолютное количество в субпопуляциях CD4⁺ наивных, ТСМ и ТЕМ в группах СТ и Т было снижено, что отражает наблюдаемую лимфопению. В Т уменьшение CD4⁺ было более выраженным.

Содержание (%) CD8⁺ наивных и ТСМ Т-клеток существенно не изменились в группах пациентов СТ и Т. В то же время относительное содержание субпопуляций CD8⁺ ТЕМ было снижено по сравнению с К. Однако процентное содержание клеток ТЕМРА было увеличено в группе СТ. Так, во время среднетяжелой формы инфекции COVID-19 CD8⁺ дифференцировка Т-клеток была смещена в сторону ТЕМРА.

Активация Т-клеток

Относительное содержание (%) HLA-DR⁺ Т-клеток между группами СТ и Т не отличалось (p=0,298), однако значения показателя были достоверно выше в обеих группах COVID-19 по сравнению с К (p<0,003). Абсолютное содержание активированных HLA-DR⁺ Т-клеток (/мкл) было достоверно увеличено в группе СТ, но снижено в Т, что позволяет сделать вывод о наличии анергии у пациентов с тяжелым течением болезни (*табл. 2*).

Истощение Т-клеток

Степень истощения Т-клеток оценивали по экспрессии PD-1 (CD279) и Tim-3 (CD366) на мембранах Т-клеток (*табл. 2*).

Относительное содержание PD-1⁺CD3⁺ Т-лимфоцитов было достоверно выше в группах СТ и Т в сравнении с контролем. Абсолютное число истощенных Т-клеток было выше в группе СТ (p=0,043) в сравнении с К, а в группе Т не отличалось достоверно от показателя у здоровых добровольцев.

Относительное содержание (%) Tim-3⁺ Т-клеток существенно не изменилось в обеих группах COVID-19 с одновременным снижением абсолютного количества клеток по сравнению с контролем. Таким образом, можно сделать вывод, что степень истощения Т-клеток была более интенсивной в СТ-группе.

НК-клетки

У пациентов с COVID-19 число циркулирующих НК-клеток в периферической крови различалось в группе СТ и Т. При среднетяжелом течении заболевания наблюдалось значительное увеличение относительного количества (%) НК-клеток, что сопровождалось более высоким содержанием двух субпопуляций: NKp46⁺ НК-клеток (/мл и%) и CD16⁺CD57⁺ НК-клеток (%) по сравнению с К (*табл. 3*). Медианные значения абсолютного количества всех субпопуляций НК-клеток у тяжелых пациентов были в 2–8 раз ниже, чем у пациентов групп К и СТ, что объясняется общей лимфопенией.

Анализ относительного содержания (%) НК-клеток в Т группе, по сравнению с К и СТ, показал снижение числа всех субпопуляций, кроме CD16⁺CD57⁺ НК-клеток.

НКТ-клетки

Наблюдалось сокращение абсолютного числа всех субпопуляций НКТ-клеток у пациентов Т группы по сравнению с СТ и К. Относительное содержание НКТ-клеток в Т группе было ниже в 3,7 и 3,5 раза по сравнению с К и СТ группами соответственно (табл. 3).

Врожденные лимфоидные клетки – ILC

Не установлено достоверных различий в абсолютном содержании ILC1, CD161⁺ ILC1, ILC2, ILC3 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в сравнении со здоровыми добровольцами и между группами исследования. Не установлено достоверных различий в относительном содержании ILC (ILC1, CD161⁺ ILC1, ILC2, ILC3) у пациентов со среднетяжелым течением заболевания. Процентная доля ILC1 и CD161⁺ ILC1 достоверно была ниже в группе Т по сравнению с контролем, значения всех проанализированных субпопуляций ILC были ниже в группе Т по сравнению с группой СТ (p<0,007) (табл. 4).

В-клетки

Случаи Т характеризовались выраженными изменениями В-клеточного звена иммунитета. Так, с одной стороны, в этой группе

наблюдалось наиболее выраженное достоверное (p≤0,015) снижение абсолютного количества изотип-непереключенных, переходных, наивных, активированных, незрелых В-клеток в 4,8–5,5 раза по сравнению с группой К. Это указывает на активацию В-клеточного иммунитета в ответ на инфекцию. С другой стороны, существовала тенденция к увеличению абсолютного количества активированных наивных В-клеток (p=0,056).

Относительное же содержание CD19⁺ В-клеток, клеток памяти, активированных наивных и плазмобластов возрастало в Т группе по сравнению с группой К, но достоверные изменения были только в субпопуляции CD19⁺ В-клеток (p=0,015), что объясняется снижением абсолютного содержания Т-клеток в периферической крови.

При среднетяжелом течении COVID-19 достоверно увеличивалось абсолютное и относительное количество активированных наивных В-клеток и плазмобластов по сравнению со здоровыми донорами.

Относительное и абсолютное содержание субпопуляций изотип-непереключенных, наивных, переходных В-клеток достоверно снижалось (p≤0,03) по сравнению с К.

Таким образом, влияние инфекции COVID-19 на субпопуляции В-клеток было более значимым у Т, чем у пациентов СТ группы (табл. 5).

	Здоровые доноры (К) (n=19)	Среднетяжелая группа (СТ) COVID-19 (n=38)	Тяжелая группа (Т) COVID-19 (n=19)	P (Крускала-Уоллиса)	P (здоровые доноры vs среднетяжелая группа COVID-19)	P (здоровые доноры vs тяжелая группа COVID-19)	P (среднетяжелая группа vs тяжелая группа COVID-19)
Субпопуляции ILC							
ILC1 (%)	0,78 (0,45–1,10)	0,48 (0,24–1,04)	0,22 (0,04–0,35)	0,002	0,155	0,001	0,002
ILC1 (/мл)	36890 (20280–53400)	21630 (8804–40260)	10500 (3630–31240)	0,064	–	–	–
CD161+ ILC1 (%)	0,21 (0,11–0,27)	0,17 (0,07–0,32)	0,06 (0,01–0,08)	0,003	0,667	0,002	0,001
CD161+ ILC1 (/мл)	8330 (3960–12690)	6215 (2900–16100)	1335 (968–8480)	0,071	–	–	–
ILC2 (%)	0,040 (0,020–0,060)	0,045 (0,020–0,160)	0,009 (0,003–0,060)	0,035	0,187	0,206	0,007
ILC2 (/мл)	1560 (720–2580)	1810 (1110–9600)	784 (121–4020)	0,267	–	–	–
ILC3 (%)	0,030 (0,020–0,040)	0,030 (0,013–0,080)	0,010 (0,002–0,040)	0,013	0,614	0,069	0,007
ILC3 (/мл)	1470 (570–2310)	1310 (580–3680)	552 (242–2200)	0,247	–	–	–

Таблица 4. Содержание субпопуляций врожденных лимфоидных клеток-ILC у пациентов с COVID-19 и здоровых добровольцев (К)

	Здоровые доноры (К) (n=19)	Средне-тяжелая группа (СТ) COVID-19 (n=38)	Тяжелая группа (Т) COVID-19 (n=19)	P (Крускала-Уоллиса)	P (здоровые доноры vs среднетяжелая группа COVID-19)	P (здоровые доноры vs тяжелая группа COVID-19)	P (средне-тяжелая группа vs тяжелая группа COVID-19)
Субпопуляции В клеток							
В клетки (%)	7,25 (5,47–9,37)	8,77 (4,82–11,42)	19,60 (7,67–28,07)	0,005	0,899	0,015	0,004
В клетки (/мкл)	129 (97–172)	85 (58–156)	57 (41–113)	0,027	0,058	0,001	0,17
Изотип-переключенные (%)	6,02 (3,46–8,79)	3,48 (1,78–7,37)	3,53 (0,96–7,95)	0,378	–	–	–
Изотип-переключенные (/мкл)	7 (4–13)	3 (1–5)	2 (1–4)	0,004	0,002	0,001	0,276
Изотип-непереключенные (%)	25,45 (20,66–29,83)	9,58 (6,25–13,70)	9,32 (7,25–16,80)	0,0001	0,00001	0,001	0,71
Изотип-непереключенные (/мкл)	36 (17–52)	9 (5–15)	7 (3–13)	0,0002	0,00002	0,001	0,368
Наивные (%)	8,92 (6,94–12,09)	1,99 (1,25–4,14)	2,81 (1,01–5,38)	0,000004	0,000001	0,0001	0,767
Наивные (/мкл)	10 (7–16)	2 (1–3)	2 (1–4)	<0,000001	<0,000001	0,00001	0,904
Активированные (%)	28,54 (23,99–36,15)	23,81 (15,54–31,09)	15,37 (8,63–17,67)	0,0003	0,077	0,00002	0,002
Активированные (/мкл)	38 (24–56)	21 (9–42)	8 (4–18)	0,002	0,026	0,0002	0,018
Памяти (%)	17,71 (15,17–22,46)	22,30 (17,81–28,01)	20,85 (10,06–28,62)	0,064	–	–	–
Памяти (/мкл)	20 (14–36)	17 (13–29)	12 (7–23)	0,066	–	–	–
Переходные (%)	0,16 (0,11–0,22)	0,04 (0–0,11)	0,04 (0–0,10)	0,025	0,01	0,022	0,965
Переходные (/мл)	187 (111–266)	24 (0–138)	34 (0–105)	0,006	0,003	0,003	0,948
Регуляторные (%)	0,366 (0,190–0,509)	0,553 (0,415–0,814)	0,254 (0,179–0,418)	0,001	0,011	0,373	0,001
Регуляторные (/мл)	327 (178–739)	486 (241–896)	158 (87–434)	0,012	0,496	60,051	0,007
Незрелые (%)	0,19 (0–0,45)	0,17 (0,08–0,45)	0,06 (0,00–0,14)	0,017	0,966	0,035	0,009
Незрелые (/мл)	266 (0–643)	145 (69–290)	54 (0–202)	0,014	0,139	0,015	0,053
Активированные наивные (%)	0,40 (0,22–0,95)	3,88 (1,15–6,89)	1,01 (0,55–1,34)	0,00001	0,000004	0,056	0,001
Активированные наивные (/мл)	518 (280–918)	4773 (563–8859)	684 (319–1186)	0,001	0,001	0,613	0,002
Плазмобласты/ плазмотические клетки (%)	1,02 (0,40–1,86)	2,69 (1,66–4,02)	1,96 (0,34–6,42)	0,008	0,0003	0,422	0,141
Плазмобласты/ плазмотические клетки (/мл)	1190 (667–2663)	2475 (1176–3646)	906 (386–3308)	0,015	0,024	0,184	0,005
В-лимфоциты зародышевых центров (%)	0,596 (0,320–0,890)	0,656 (0,435–1,397)	0,329 (0,150–0,705)	0,073	–	–	–
В-лимфоциты зародышевых центров (/мл)	595 (327–1147)	740 (278–1938)	159 (79–737)	0,196	–	–	–

Таблица 5. Содержание субпопуляций В-клеток у пациентов с COVID-19 и здоровых добровольцев (К)

Дендритные клетки

Анализировали две основные субпопуляции дендритных клеток периферической крови человека: $\text{Lin}^- \text{HLA-DR}^+ \text{CD11c}^+$ миелоидные (мДК1 – с иммунофенотипом $\text{Lin}^- \text{HLA-DR}^+ \text{CD11c}^+ \text{CD1c}^+$ и мДК2 – $\text{Lin}^- \text{HLA-DR}^+ \text{CD11c}^+ \text{CD370}^+$) и плазмацитоидные ($\text{Lin}^- \text{HLA-DR}^+ \text{CD123}^+$) – пДК.

Установлено, что у пациентов с COVID-19 наблюдалось снижение как относительного, так и абсолютного количества миелоидных (мДК) и плазмацитоидных (пДК) дендритных клеток по сравнению со здоровыми донорами.

Группа Т характеризовалась достоверным сокращением абсолютного содержания мДК в 10 раз, CD1c^+ мДК1 – в 6,9 раза, CD370^+ мДК2 – в 17,5 раза по сравнению со здоровыми донорами, а количество пДК достоверно снижалось ($p=0,000001$) в 146,3 раза по сравнению с группой контроля (рисунки, табл. 6). У ряда пациентов тяжелой группы ДК

в кровотоке отсутствовали. При сравнении группы Т с СТ также абсолютное содержание субпопуляций мДК уменьшалось в 4–5,5 раза, пДК – в 35,8 раза.

Миелоидные супрессорные клетки

Анализировали миелоидные супрессорные клетки как моноцитарного (М-МЛСК), так и гранулоцитарного происхождения (Г-МЛС). Среднетяжелое течение заболевания сопровождалось 6-кратным достоверным увеличением содержания Г-МЛСК и 11-кратным увеличением содержания М-МЛСК в сравнении с К. У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдалось 23-кратное увеличение количества Г-МЛСК и 35-кратное – М-МЛСК (табл. 6).

Значительный рост МЛСК указывает на процессы активации и истощения миелоидного звена иммунитета, вероятно, вызванные новой коронавирусной инфекцией.

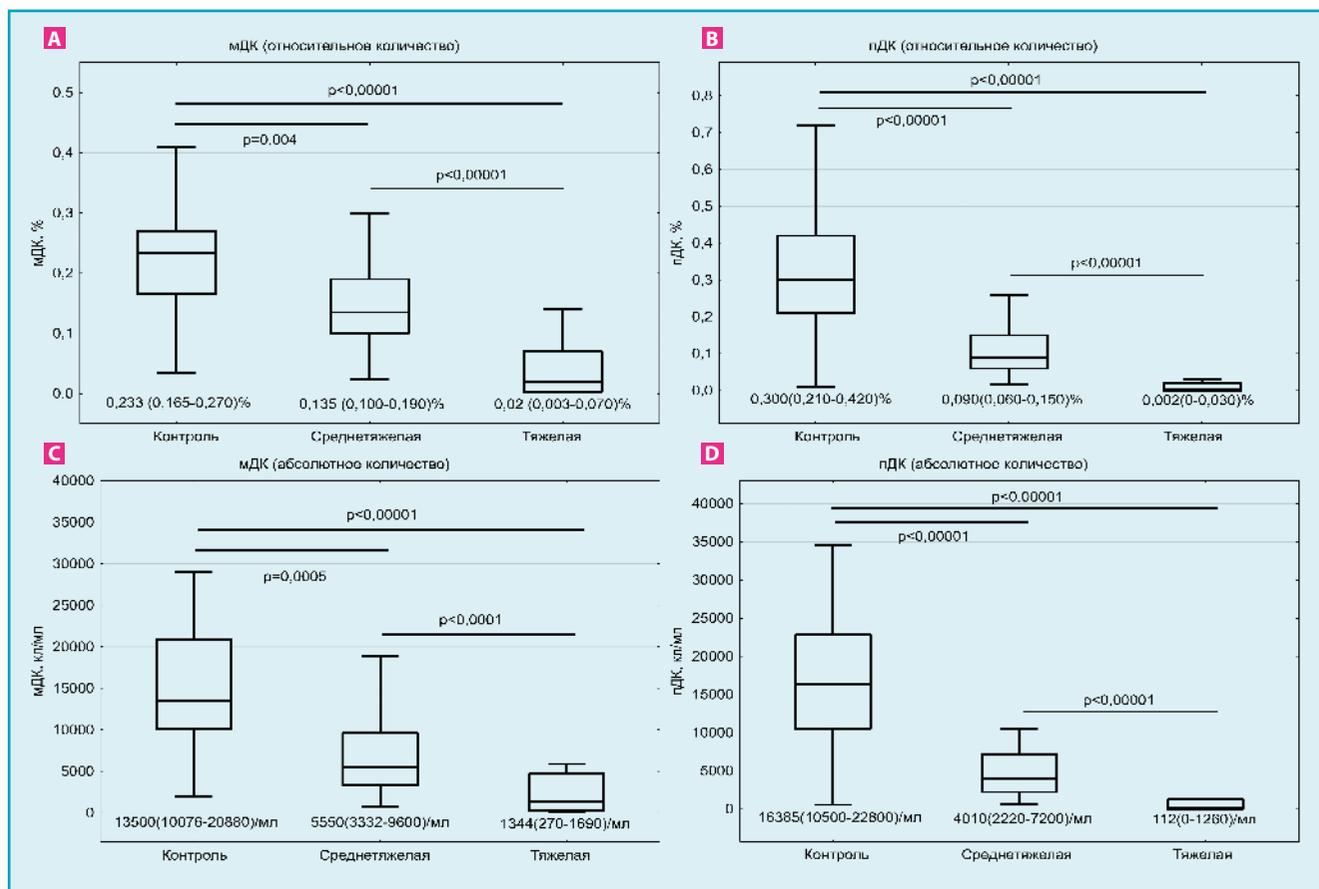


Рисунок. Субпопуляции дендритных клеток крови у пациентов с COVID-19 и здоровых доноров: (А) Относительное количество мДК; (В) Абсолютное количество мДК (клеток/мл); (С) Относительное количество пДК; (D) Абсолютное количество пДК (клеток/мл). Значение Р рассчитывали с использованием критерия Манна-Уитни

	Здоровые доноры (К) (n=19)	Средне-тяжелая группа (СТ) COVID-19 (n=38)	Тяжелая группа (Т) COVID-19 (n=19)	P (Крускала-Уоллиса)	P (здоровые доноры vs средне-тяжелая группа COVID-19)	P (здоровые доноры vs тяжелая группа COVID-19)	P (средне-тяжелая группа vs тяжелая группа COVID-19)
Миелоидные супрессорные клетки							
CD15 ⁺ Г-МЛСК (%)	0,025 (0,010–0,050)	0,150 (0,040–0,294)	0,580 (0,318–1,034)	0,00001	0,0005	0,00002	0,002
CD15 ⁺ Г-МЛСК (/мл)	1500 (623–4520)	6770 (1160–10360)	31164 (18090–59972)	0,000001	0,010	0,00001	0,0001
М-МЛСК (%)	0,37 (0,25–2,37)	3,99 (2,44–7,89)	13,10 (4,17–20,19)	<0,000001	0,00003	0,00001	0,001
М-МЛСК (/мкл)	17750 (9253–25850)	14252 (8619–40701)	29716 (16675–70902)	0,063	–	–	–
Моноциты (%)	7,10 (4,10–9,50)	9,38 (7,74–13,19)	4,97 (2,26–8,37)	0,00003	0,003	0,385	0,0003
Классические (%)	84,14 (81,94–86,77)	79,52 (74,05–82,56)	68,91 (61,78–73,07)	0,0001	0,010	0,0005	0,001
Классические (/мкл)	359 (253–473)	313 (242–419)	216 (112–501)	0,304	–	–	–
Промежуточные (%)	5,37 (3,03–15,70)	16,17 (12,15–20,76)	25,82 (22,59–30,86)	0,0001	0,003	0,002	0,0004
Промежуточные (/мкл)	18 (9–34)	66 (50–95)	106 (42–147)	0,001	0,001	0,001	0,178
Неклассические (%)	2,18 (0,77–5,83)	1,81 (0,96–3,04)	2,29 (1,43–5,27)	0,205	–	–	–
Неклассические (/мкл)	5 (1–26)	8 (4–14)	10 (4–16)	0,922	–	–	–
Дендритные клетки							
мДК (%)	0,233 (0,165–0,270)	0,135 (0,100–0,190)	0,020 (0,003–0,070)	<0,000001	0,004	0,000001	0,000001
мДК (/мл)	13500 (10076–20880)	5550 (3332–9600)	1344 (270–4690)	<0,000001	0,000	0,000002	0,0001
CD1 ⁺ мДК1 (%)	0,146 (0,094–0,171)	0,125 (0,09–0,18)	0,020 (0,002–0,064)	<0,000001	0,594	0,000005	<0,000001
CD1 ⁺ мДК1 (/мл)	8892 (5922–12702)	5180 (3120–8640)	1288 (196–3080)	0,000003	0,019	0,00002	0,00004
CD370 ⁺ мДК2 (%)	0,018 (0,011–0,023)	0,010 (0,003–0,02)	0,001 (0–0,010)	0,005	0,110	0,004	0,019
CD370 ⁺ мДК2 (/мл)	1258,0 (660,0–1582,0)	400,0 (102–860)	72,0 (0,0–430,0)	0,002	0,004	0,002	0,067
пДК (%)	0,300 (0,210–0,420)	0,090 (0,06–0,150)	0,002 (0–0,020)	<0,000001	0,00004	0,000001	<0,000001
пДК (/мл)	16385 (10500–22800)	4010 (2220–7200)	112 (0–1260)	<0,000001	0,000002	0,000001	0,000001

Таблица 6. Содержание субпопуляций миелоидных супрессорных и дендритных клеток у пациентов с COVID-19 и здоровых добровольцев (К)

Моноциты и нейтрофилы

У пациентов с COVID-19 снижается число CD14⁺CD16⁻ – «классических» моноцитов в периферической крови и увеличивается содержание субпопуляции «промежуточных моноцитов» с фенотипом CD14⁺CD16⁺. Изменения были более выраженными в группе Т (табл. 6).

Установлена высокая экспрессия маркеров активации (CD32, CD35, CD88) на моноцитах и нейтрофилах. При сравнении СТ

и Т групп в последней было достоверно увеличено содержание CD88⁺CD35⁺ нейтрофилов и моноцитов (p<0,002) (табл. 7).

У пациентов в группе Т интенсивность экспрессии молекул CD35 нейтрофилами и моноцитами (p<0,001), CD88 моноцитами (p=0,04) была достоверно выше таковой в группе СТ. При этом относительная интенсивность флуоресценции маркера активации миелоидных клеток CD35 была в 2,6 раза выше на нейтрофилах и в 1,7 раза – на моноцитах

	Среднетяжелая группа (СТ) COVID-19 (n=38) Me (25%–75%)	Тяжелая группа (Т) COVID-19 (n=19) Me (25%–75%)	p (среднетяжелая группа vs тяжелая группа COVID-19)
CD88 ⁺ CD35 ⁺ нейтрофилы, %	89,60 (79,60–95,60)	96,35 (95,41–98,00)	0,002
CD88 ⁺ CD35 ⁺ моноциты, %	82,16 (75,50–87,60)	89,27 (86,50–90,70)	0,001
CD35 нейтрофилы (усл. ед. фл.)	18595,00 (14270,00–28349,00)	48252,00 (35700,00–51831,00)	<0,001
CD35 моноциты (усл. ед. фл.)	48053,00 (37041,00–58821,00)	83173,50 (58213,00–92216,00)	<0,001
CD88 нейтрофилы (усл. ед. фл.)	75136,00 (58545,00–88936,00)	70073,00 (52570,00–85917,00)	0,349
CD88 моноциты (усл. ед. фл.)	49883,00 (39039,00–62104,00)	61098,50 (51130,00–73430,00)	0,040
CD32 нейтрофилы (усл. ед. фл.)	6001,00 (4630,00–7308,00)	5218,00 (4086,00–8311,00)	0,358
CD32 моноциты (усл. ед. фл.)	6985,00 (5365,00–8245,00)	5344,50 (4414,00–6270,00)	0,008
CD284 ⁺ нейтрофилы, %	0,40 (0,33–0,49)	0,20 (0,16–0,47)	0,023
CD284 ⁺ моноциты, %	0,69 (0,27–1,70)	0,53 (0,36–0,61)	0,410

Таблица 7. Содержание субпопуляций нейтрофилов и моноцитов у пациентов с COVID-19 и экспрессия маркеров активации

у пациентов с тяжелой пневмонией в сравнении со значениями показателей в группе СТ.

В то же время интенсивность экспрессии молекулы CD32 моноцитами и относительное количество CD284⁺ нейтрофилов было выше в группе СТ по сравнению с пациентами с тяжелой формой пневмонии (p<0,02).

Изменения экспрессии молекул CD35 и CD88 моноцитами и нейтрофилами указывают на значительную активацию миелоидного звена иммунитета, более выраженную у людей с тяжелым течением COVID-19 инфекции.

В данной работе проанализировано более 100 параметров иммунной системы у пациентов с COVID-19, выявлены значительные изменения как лимфоидного, так и миелоидного звена иммунной системы.

Наблюдалась лимфопения с преобладающим снижением содержания Т-клеток и НК-клеток, более выраженная при тяжелом течении заболевания. Аналогичная картина отмечается при многих острых заболеваниях, не только инфекционных. Например, в послеоперационном периоде у большинства пациентов развивается выраженная лимфопения, затем через несколько дней количество лимфоцитов постепенно приходит в норму. Это явление вызывается, как правило, либо миграцией во вторичные лимфоидные органы, либо в патологический очаг, либо элиминацией клеток.

В большинстве случаев течение острой вирусной инфекции сопровождается значительными изменениями в популяционном составе Т-лимфоцитов в сторону эффекторных и терминально-дифференцированных клеток. Наблюдаемые относительно слабые изменения дифференцировки CD4⁺ клеток кажутся нетипичными для вирусных инфекций.

Также было установлено, что абсолютное содержание активированных Т-клеток было повышено только у пациентов со среднетяжелой формой заболевания, а Т-клетки пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией экспрессируют HLA-DR на уровне здоровых добровольцев. Показано, что абсолютное содержание истощенных Т-клеток с фенотипом PD-1⁺ было увеличено в 1,5 раза только в случаях среднетяжелой формы заболевания. На основании полученных данных можно сделать вывод, что процессы активации и истощения Т-клеток при этом протекают параллельно, что указывает на относительно адекватную реакцию иммунной системы на патоген. В то же время в случае тяжелого течения болезни абсолютное содержание активированных Т-клеток было снижено, а содержание истощенных от контроля не отличалось.

Все выявленные изменения указывают на анергию иммунной системы и могут объяснить тяжелое течение заболевания и случаи повторного заражения.

Установлено многократное снижение содержания миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток у тяжелобольных по сравнению с пациентами с умеренной формой и здоровыми добровольцами. У ряда людей с тяжелой пневмонией ДК в кровотоке практически отсутствовали.

Течение среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 сопровождается увеличением количества МЛСК различного происхождения. Показано, что у пациентов с COVID-19 значительно усилена экспрессия молекул CD35 и CD88 моноцитами и нейтрофилами, а дифференцировка моноцитов смещена в сторону субпопуляции с промежуточным фенотипом.

Все изменения указывают на значительную активацию миелоидного звена иммунитета, более выраженную у пациентов с тяжелым течением. Они не типичны для острого вирусного процесса и наблюдаются, как правило, при тяжелых бактериальных инфекциях.

Проанализировав все имеющиеся данные, можно сделать вывод, что COVID-19 характеризуется гиперактивацией моноцитарно-нейтрофильного, анергией и истощением Т-клеточного звена иммунной системы. ■

■ **Summary.** The advanced analysis of immune parameters describing differentiation profile, activation and exhaustion of lymphocytes, monocytes and granulocytes of patients with moderate and severe/critical COVID-19 pneumonia was performed.

■ **Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, immunity, pneumonia, immune parameters.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-2-24-35>

Дарья Бобрукевич, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси;

bobrukevich.darya@gmail.com

Наталья Антоневиц, завлабораторией иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат биологических наук;

antonevich.n@gmail.com

Андрей Гончаров, директор Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат медицинских наук, доцент;

andrei.hancharou@gmail.com

Елена Рында, научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси;

alenarynda@gmail.com

Оксана Тимохина, научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси;

oksanabuschik@gmail.com

Яна Минич, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси;

yana-minich@tut.by

Елена Головач, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси;

elenabriche@mail.ru

Марина Доценко, заместитель заведующего кафедрой инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор;

mar_dots@mail.ru

Эдуард Доценко, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор;

ed_dots@mail.ru

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection / Files J.K. [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. 2020. №1. P. 131
2. Coronavirus infections and immune responses / Li G. [et al.] // Journal of medical virology. 2020. V. 92. №4. P. 424–432.
3. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia / Ruyuan He. [et al.] // Journal of Clinical Virology. 2020. №7. P. 127.
4. De Virgiliis, F. Lung innervation in the eye of a cytokine storm: neuroimmune interactions and COVID-19 / De Virgiliis F., Di Giovanni S. // Nature Reviews Neurology. 2020. №11, Vol. 16. P. 1–8.
5. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia / Wang F. [et al.] // The Journal of infectious diseases. 2020. V. 221. №11. P. 1762–1769.
6. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome / Weiskopf D. [et al.] // Sci Immunol. 2020. V. 5. №48. eabd2071
7. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals / Ling Ni. [et al.] // Immunity. 2020. V. 52. №6. P. 971–977.
8. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China / Bo Xu. [et al.] // The Journal of infection. 2020. V. 81. №1. P. 51–60.
9. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 / Braun J. [et al.] // Nature. 2020. №578. P. 270–274.
10. In-depth phenotyping of human peripheral blood mononuclear cells in convalescent COVID-19 patients following a mild versus severe disease course / Chang-Feng Chu. [et al.] // medRxiv. 2020.
11. Shared Antigen-specific CD8+ T cell Responses Against the SARS-COV-2 Spike Protein in HLA A* 02: 01 COVID-19 Participants / Chour W. [et al.] // medRxiv. 2020.
12. SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19: cytometry and the new challenge for global health / Cossarizza A. [et al.] // Cytometry. 2020. V. 97. №4. P. 340–343.
13. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Diao B. [et al.] // Frontiers in Immunology. 2020. №11. P. 827.

SEE <http://innosfera.by/2022/02/COVID-19>

Статья поступила в редакцию: 24.01.2022 г.