

*М.А. Добрынина<sup>1</sup>, А.В. Зурочка<sup>1,2</sup>, М.В. Комелькова<sup>1,2</sup>,  
S. Luo<sup>4</sup>, Д.А. Семенова<sup>3</sup>*

## ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ С ДРУГИМИ КОМПАРТМЕНТАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

**Резюме.** Оценка состояния клеток иммунной системы у постковидных пациентов в настоящее время остается малоисследованной. Последствия влияния самого вируса, а также препаратов, полученных пациентами при лечении инфекции, на различные системы организма, в том числе, и на иммунную, способствуют нарушениям, приводящим к постковидному синдрому. **Целью** исследования явилось изучение уровня цитотоксических Т-клеток и особенностей нарушений иммунной системы у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. **Материалы и методы** исследования: обследовано 78 пациентов через 6 месяцев после перенесенного COVID-19; изучено 25 параметров системы крови (общий анализ крови), 50 параметров иммунной системы, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты и их функциональные маркеры, NK, TNK-клетки, фагоцитарное звено иммунной системы, и гуморальные факторы, включая общие и специфические иммуноглобулины и фрагменты комплемента. **Результаты и обсуждение:** при анализе полученных результатов выявлено, что у 44,8% среди обследованных лиц в 1,7 раза снижено количество цитотоксических Т-клеток. Это явление сопровождалось снижением уровня Т-лимфоцитов в целом, TNK-лимфоцитов, некоторым ростом Т-хелперов, увеличением соотношения CD4/CD8 клеток, уровней В-лимфоцитов, за счет В-общих и В1, В2-лимфоцитов не клеток памяти, относящихся к плазмочитам (или иначе наиболее активно продуцирующим иммуноглобулины В-клеткам). Все эти данные свидетельствуют о том, что у таких пациентов в большей степени формируется иммунный ответ по TH2-типу (усилением продукции антител), а не по TH1-типу (формирование клеточных иммунных реакций). Кроме того, у таких больных наблюдается нарушение TH1 ответа и увеличивается вероятность развития патологических процессов, связанных с неадекватным ответом на вирусные антигены (включая повторные заражения вирусом SARS-CoV-2, обострения хронических инфекций). Возможно, выявленные нами нарушения у таких пациентов могут способствовать возникновению или обострению аллергических и аутоиммунных процессов при нарушении функционирования (гиперактивации) В-клеточного звена иммунной системы. Все это требует дальнейшего более детального исследования как с точки зрения дальнейших клинических наблюдений за этими пациентами, так и разработки методов коррекции выявленных нарушений иммунной системы.

**Ключевые слова:** Тс-клетки, иммунная система, Т-лимфоциты, TNK-лимфоциты, В-лимфоциты, общий анализ крови, SARS-CoV-2 инфекция, постковидные пациенты

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Добрынина Мария Александровна

mzurochka@mail.ru

Дата поступления 10.05.2022 г.

Образец цитирования:

Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Luo S., Семенова Д.А Оценка взаимосвязи нарушения цитотоксических Т-лимфоцитов с другими компартментами иммунной системы у постковидных пациентов. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 294–303, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-294-303

## Введение

Развитие SARS-CoV-2 инфекции характеризуется повреждением различных звеньев иммунной системы, которые вовлекаются в процесс противодействия вирусу, и эти повреждения могут оставаться достаточно длительное время. Выявлено, что у пациентов SARS-CoV-2 определяются различные нарушения со стороны Т-клеток [4].

У больных COVID-19 отмечается уменьшение количества CD3+CD4+ Т-лимфоцитов, CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+В-лимфоциты и CD16+CD56+NK-клетки в периферической крови [9]

В то же время, при особо тяжелом течении заболевания отмечается сверхактивация Т-клеток, повышение CCR4+ CCR6+ Th17 и повышение активности и количества цитотоксичных CD8+ Т-клеток в периферической крови [10]

Необходимо отметить, что описанные нарушения регуляции CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, CD16+CD56+ NK-клеток, C1q, а также повышение в крови IL-6, наряду с бактериальной коинфекцией, являются важными причинами развития бактериальной пневмонии, которая приводит к утяжелению состояния и, зачастую, смерти пациента [9].

Стоит отметить и роль регуляторных Т-клеток при SARS-CoV-2. Было показано, что FoxP3+CD25+CD4+T-reg накапливаются в лимфатических узлах средостения при вирусной пневмонии и ограничивают функцию эффекторных Т-клеток CD8. Таким образом, Treg могут играть достаточно важную роль в замедлении клиренса вируса, что приводит к быстрому прогрессированию заболевания и поражению центральной нервной системы [3].

При этом роль T-reg в развитии неврологических проявлений коронавирусных инфекций была показана и в более ранних исследованиях [7].

Как правило, все эти исследования проводились у пациентов в острую фазу развития SARS-CoV-2 инфекции. Исследование же клеток иммунной системы, в том числе и цитотоксических Т-лимфоцитов, у постковидных пациентов практически не исследовалось.

В то же время пациенты, страдающие от осложнений COVID-19, включая госпитализацию и изоляцию от членов своей семьи, испытывают сильный психологический и социальный стресс. Нельзя исключать и воздействие массажной терапии на функционирование клеток иммунной системы (так называемое ятрогенное влияние терапии, не всегда адекватной состоянию пациента). Экстремальные уровни стресса также повышают уровень цитокинов и способствуют медицинским осложнениям у пациентов с COVID-19, которые уже испытывают повреждение органов из-за цитокинового шторма [6]. Длительное стрессорное и ятрогенное воздействие также способствует формированию нарушений иммунной системы [5, 8]. Все это приводит к формированию большой группы пациентов с постковидным синдромом.

Малочисленные фундаментальные исследования состояния иммунной системы у постковидных пациентов, и в частности цитотоксических Т-лимфоцитов, отсутствие разработок подходов к терапии нарушений иммунных механизмов у таких больных может серьезно осложнить сроки реабилитации таких постковидных пациентов и ухудшить прогноз их дальнейшей выживаемости при последующих вирусных (в том числе и сезонных) заболеваниях.

Учитывая, что Т-цитотоксические клетки (Тс, CD8+) являются одними из ключевых клеток иммунной системы [1], участвующих в противовирусной защите, мы сочли необходимым изучить параметры иммунной системы, связанные с нарушением цитотоксических Т-клеток у постковидных пациентов.

**Цель исследования:** изучить уровень цитотоксических Т-клеток и особенностей нарушений иммунной системы у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию.

### Материалы и методы исследований

Были обследованы 78 пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. Критерием включения в группы исследований были: подтвержденный диагноз SARS-CoV-2 инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие IgA, M, G к вирусу SARS-CoV-2 инфекции, данные компьютерной томографии о перенесенной пневмонии. Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 инфекцией.

Все пациенты были предварительно обследованы врачом-терапевтом и иммунологом-аллергологом для выявления сопутствующих заболеваний. Группы были рандомизированы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям по критерию  $\chi^2$ . Пациенты были разделены на 2 группы сравнения: 1. Пациенты с уровнем цитотоксических Т-клеток ниже нормы. 2. Пациенты с нормальным уровнем цитотоксических Т-клеток. За норму цитотоксических Т-клеток были приняты данные, представленные в монографии Зурочка А.В. и соавт. (2018) [1]. Все исследования были одобрены Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска, протокол №8 от 11.04.2022, на базе которой проводились данные исследования.

### Иммунологические исследования

Общий анализ крови (25 параметров: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения), количественный и качественный состав ростков кроветворения проведен стандартизованным методом на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция).

Методом проточной цитометрии CD45+ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45+, CD3+ (Т-лимфоциты), CD45+, CD3+, CD4+ (хелперы индукторы), CD45+, CD3+, CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45+, CD3+, CD16+, 56+ (ТНК-клетки), CD45+, CD3-, CD16+, 56+ (натуральные киллеры), CD45+, CD3-, CD19+, CD5+ (В-лимфоциты), CD45+, CD3+, CD4+, CD25+, CD127- (Т-регуляторные клетки/супрессоры), CD45+, CD3+, CD4+, CD25+ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45+, CD3+, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов) В-клеток памяти CD27, «БекманКультер», «Био-легенда» (США). Оценку иммунного статуса осуществляли методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «Navios» (Beckman Coulter, США) по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета (1,2)

Оценка фагоцитарной активности частиц латекса диаметром 1,7 мкм нейтрофилами (активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число); спонтанная и индуцированная НСТ-активность нейтрофилов морфологическим методом (световая микроскопия с использованием микроскопов Olimpus (Япония). Исследование проводилось общепринятыми методами оценки функциональной активности фагоцитов.

Уровни общих IgA, G, M, специфические IgM, G к коронавирусу COVID-19, С1-ингибитора, С3а и С5а компонентов комплемента методом иммуноферментного и иммунофлюоресцентного анализа на иммуноферментном анализаторе Multiscan FC Thermoscientific (Китай). Исследование проводилось общепринятыми стандартизованными методами иммуноферментного анализа (ВекторБест, Россия).

Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью R 3.1.1 12 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel версии 14.0. Так как распределение в количественных данных было не нормальным (p-value теста Шапиро-Уилка <0,05), то использованные статистические критерии были непараметрическими.

### Результаты исследования

Как показали наши исследования, нарушения Тс-клеток нами были выявлены у 35 пациентов (44,8%) из 78 обследованных. При этом снижение уровней цитотоксических Т-клеток у этой группы пациентов было резко, более чем в 1,7 раза, ниже, чем у постковидных пациентов, не имеющих такие нарушения. Важно, что данное нарушение связано с другими компартментами иммунной системы — Т- и В-лимфоцитами. Так падение уровня Тс-клеток сопровождалось снижением уров-

ня Т-лимфоцитов, ТНК-клеток при почти двукратном росте соотношения Т-хелперов к цитотоксическим Т-клеткам (CD4/CD8), уровнем Т-хелперов, В-лимфоцитов, в том числе за счет уровня В2-лимфоцитов, общих В-лимфоцитов не клеток памяти и В1, В2-лимфоцитов не клеток памяти (смотри Таблицу 1.).

Таблица 1

Показатели иммунной системы у постковидных пациентов с нарушением уровня цитотоксических Т-клеток

Table 1

Immune system parameters in post-COVID patients with impaired levels of cytotoxic T cells

Показатели иммунной системы / Immune System Indicators	Группа 1. Постковидные пациенты со сниженным уровнем Тс-клеток (n=35), M±m / Group 1. Post-COVID patients with reduced levels of Tc-cells (n=35), M±m	Группа 2. Постковидные пациенты с нормальным уровнем Тс-клеток (n=43), M±m / Group 2. Post-COVID patients with normal Tc-cell levels (n=43), M±m
Т-цитотоксические (CD45+CD3+CD8+) отн. (%) / T-cytotoxic (CD45+CD3+CD8+) rel. (%)	17.774±0.757 *	28.528±1.192
Т-цитотоксические (CD45+CD3+CD8+) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / T-cytotoxic (CD45+CD3+CD8+) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	343.686±22.359 *	651.419±34.064
Т-лимфоциты (CD45+CD3+CD19-) отн. (%) / T-lymphocytes (CD45+CD3+CD19-) rel. (%)	69.309±1.426 *	73.791±1.075
Т-лимфоциты (CD45+CD3+CD19-) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / T-lymphocytes (CD45+CD3+CD19-) abs. (10 <sup>9</sup> cells/l)	1383.2±104.607 *	1717.465±80.16
Т-хелперы (CD45+CD3+CD4+) отн. (%) / T-helpers (CD45+CD3+CD4+) rel. (%)	49.903±1.556 *	44.709±1.225
Т-хелперы (CD45+CD3+CD4+) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / T-helpers (CD45+CD3+CD4+) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	1006.143±86.116	1051.628±56.996
Соотношение CD4+/CD8+ клеток (усл. ед) / Ratio of CD4+/CD8+ cells (arb. units)	3.037±0.193 *	1.708±0.097
ТНК-лимфоциты (CD45+CD3+16+56+) отн. (%) / TNK-lymphocytes (CD45+CD3+16+56+) rel. (%)	3.92±0.433*	7.33±0.696
ТНК-лимфоциты (CD45+CD3+16+56+) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / TNK-lymphocytes (CD45+CD3+16+56+) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	76.2±9.034 *	164.651±19.068
В-лимфоциты (CD45+CD3-CD19+) отн. (%) / B-lymphocytes (CD45+CD3-CD19+) rel. (%)	13.257±0.787 *	10.047±0.577
В-лимфоциты (CD45+CD3-CD19+) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / B-lymphocytes (CD45+CD3-CD19+) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	264.257±23.086	232.465±16.231
В2-лимфоциты общие (CD45+CD3-CD19+CD5-) отн. (%) / B2-lymphocytes total (CD45+CD3-CD19+CD5-) rel. (%)	9.558±0.865 *	6.603±0.599
В2-лимфоциты общие (CD45+CD3-CD19+CD5-) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / B2-lymphocytes total (CD45+CD3-CD19+CD5-) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	188.171±19.874*	142.14±12.592
В-лимфоциты не клетки памяти общие (CD45+CD3-D19+CD27-) отн. (%) / B-lymphocytes, not memory cells, total (CD45+CD3-D19+CD27-) rel. (%)	9.157±0.795*	5.821±0.585

Показатели иммунной системы / Immune System Indicators	Группа 1. Постковидные пациенты со сниженным уровнем Тс-клеток (n=35), M±m / Group 1. Post-COVID patients with reduced levels of Tc-cells (n=35), M±m	Группа 2. Постковидные пациенты с нормальным уровнем Тс-клеток (n=43), M±m / Group 2. Post-COVID patients with normal Tc-cell levels (n=43), M±m
В-лимфоциты не клетки памяти общие (CD45+CD3-D19+CD27-) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / B-lymphocytes are not common memory cells (CD45+CD3-D19+CD27-) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	178.6±19.83 *	129.535±12.511
В1-лимфоциты не клетки памяти (CD45+CD3-CD19+CD5+CD27-) отн. (%) / B1-lymphocytes are not memory cells (CD45+CD3-CD19+CD5+CD27-) rel. (%)	1.983±0.246 *	1.37±0.141
В1-лимфоциты не клетки памяти (CD45+CD3-CD19+CD5+CD27-) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / B1-lymphocytes are not memory cells (CD45+CD3-CD19+CD5+CD27-) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	37.4±5.221	30.721±2.828
В2-лимфоциты не клетки памяти (CD 45+CD3-CD19+CD5-CD27-) отн. (%) / B2-lymphocytes are not memory cells (CD 45+CD3-CD19+CD5-CD27-) rel. (%)	7.157±0.707 *	4.266±0.49
В2-лимфоциты не клетки памяти (CD45+CD3-CD19+CD5-CD27-) абс. (10 <sup>9</sup> кл/л) / B2-lymphocytes are not memory cells (CD45+CD3-CD19+CD5-CD27-) abs. (10 <sup>9</sup> cell/l)	140.857±17.239 *	94.209±10.678

Примечание: \* достоверность различий между группами, p<0,05

Note: \*significance of differences between groups p<0.05

### Обсуждение результатов исследований

При анализе полученных результатов выявлено, что у 44,8% среди обследованных лиц в 1,7 раза снижено количество цитотоксических Т-клеток. Это явление сопровождалось снижением уровня Т-лимфоцитов в целом, ТНК-лимфоцитов, некоторым ростом Т-хелперов, увеличением соотношения CD4/CD8 клеток, уровней В-лимфоцитов, за счет В-общих и В1, В2-лимфоцитов не клеток памяти, относящихся к плазмцитам (или иначе наиболее активно продуцирующим иммуноглобулины В-клеткам). Все эти данные свидетельствуют о том, что у таких пациентов в большей степени формируется иммунный ответ по ТН2-типу (усилением продукции антител), а не по ТН1-типу (формирование клеточных иммунных реакций) [9]. Кроме того, у таких больных наблюдается нарушение ТН1 ответа и увеличивается вероятность развития патологических процессов, связанных с неадекватным ответом на вирусные антигены (включая повторные заражения вирусом SARS-CoV-2, обострения хронических инфекций). Выявленное нами снижение Тс-клеток и нарушение регуляции ТН1/ТН2 ответов также может способствовать и обострению заболеваний, вызванных персистирующими вирусами (например, герпетическими). Возможно, выявленные нами нарушения у таких пациентов могут способствовать возникновению или обострению аллергических и аутоиммунных процессов при нарушении функционирования (гиперактивации) В-клеточного звена иммунной системы. Очень важным также является и выявленное почти двукратное снижение ТНК-лимфоцитов. Многие авторы относят такие нарушения этих клеток к снижению противовирусной активности иммунной системы, и также может способствовать как некачественному ответу на новые вирусные антигены, или способствовать активации хронических вирусных инфекций [9]. Все это требует дальнейшего более детального исследования как с точки зрения дальнейших клинических наблюдений за этими пациентами, так и с точки зрения разработки методов коррекции выявленных нарушений иммунной системы.

**Выводы**

1. У 44,8% постковидных пациентов выявляется значительное, более чем в 1,7 раза, снижение уровня цитотоксических Т-клеток.
2. Снижение уровня Тс-клеток у постковидных пациентов сопровождается снижением Т-лимфоцитов и TNK-лимфоцитов.
3. Низкий уровень Тс-клеток у постковидных пациентов сопровождается более высоким уровнем Тх, соотношения CD4/CD8 клеток, В2 общих лимфоцитов, преимущественно за счет субпопуляций В-общих и В1, В2 не клеток памяти.

*Работа выполнена по теме Гос. задания «Иммунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» № гос. регистрации 122020900136-4 и поддержана грантом РФФИ и NSFC, 20-515-55003*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зурочка А.В. Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018.-720 с. ISBN 978-5-7691-2374-0.
2. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов»// Российский иммунологический журнал, 2014, Т.-8 (17), №4.- С. 974-992. doi:10.15789/1563-0625-2012-3-255-268
3. Girija A S S. Fox3+ CD25+ CD4+ T regulatory cells (Tregs) may transform the n-CoV's final destiny to CNS! J Med Virol. 2020 Sep 3. doi: 10.1002/jmv.26482. doi: 10.1002/jmv.26482.
4. Jouan Y, Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. J Exp Med. 2020 Dec 7;217(12): e20200872. doi:10.1084/jem.20200872
5. Mattos Dos Santos R. Isolation, social stress, low socioeconomic status and its relationship to immune response in Covid-19 pandemic context. Brain Behav Immun Health. 2020 Aug;7:100103. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100103
6. Heffner K.L. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease. Immunol Allergy Clin North 2011Am 31, 95–108. doi:10.1016/j.iac.2010.09.005
7. Savarin C, Bergmann CC, Hinton DR, Ransohoff RM, Stohlman SA. Memory CD4+ T-cell-mediated protection from lethal coronavirus encephalomyelitis. J Virol 2008;82:1243212440. doi: 10.1128/JVI.01267-08. Epub 2008 Oct 8.
8. Vasile C. Mental health and immunity. Exp Ther Med. 2020 Dec; 20(6):211. doi: 10.3892/etm.2020.9341
9. Wu Y, Huang X, Sun J, Xie T, Lei Y, Muhammad J, Li X, Zeng X, Zhou F, Qin H, Shao L, Zhang Q. Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19. mSphere. 2020 Jul 15;5(4):e00362-20. doi: 10.1128/mSphere.00362-20
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. Girija A S S. Fox3+ CD25+ CD4+ T regulatory cells (Tregs) may transform the n-CoV's final destiny to CNS! J Med Virol. 2020 Sep 3. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

**Авторы**

Добрынина Мария Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

К.м.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

mzurochka@mail.ru

Зурочка Александр Владимирович

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН

Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления  
Научно-образовательный Российско-китайский центр системной патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»  
Заведующий лабораторией иммунобиотехнологии  
620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106  
av\_zurochka@mail.ru

Комелькова Мария Владимировна  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН  
Старший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии  
Научно-образовательный Российско-китайский центр системной патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»  
К.б.н., заведующая лабораторией системной патологии и перспективных лекарственных средств  
620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106  
mkomelkova@mail.ru

Luo Shanshan  
Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology  
Professor  
Wuhan 430022 China  
shsh689@hotmail.com

Семенова Дарья Александровна  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Студентка 4 курса лечебного факультета  
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
dsheverd@gmail.com

***M.A. Dobrynina<sup>1</sup>, A.V. Zurochka<sup>1,2</sup>, M.V. Komelkova<sup>1,2</sup>, S. Luo<sup>4</sup>, D.A. Semenova<sup>3</sup>***

## **ASSESSMENT OF RELATIONSHIPS OF CYTOTOXIC T-LYMPHOCYTE DISTURBANCES WITH OTHER COMPARTMENTS OF THE IMMUNE SYSTEM IN POST-COVID PATIENTS**

<sup>1</sup> Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> FGAU VPO First St. Petersburg State Medical University named after I.I. acad. I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>4</sup> Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

**Abstract.** Assessment of the state of the cells of the immune system in post-COVID patients currently remains little studied. The consequences of the influence of the virus itself, as well as drugs received by patients in the treatment of infection, on various body systems, including the immune system, contribute to disorders leading to post-COVID syndrome. The aim of the study was to study the level of cytotoxic

T cells and features of immune system disorders in patients who had undergone SARS-CoV-2 infection. Materials and methods of research: 78 patients were examined 6 months after suffering COVID-19; studied 25 parameters of the blood system (general blood test), 50 parameters of the immune system, including T-lymphocytes, B-lymphocytes and their functional markers, NK, TNK cells, phagocytic part of the immune system, and humoral factors, including general and specific immunoglobulins and complement fragments. Results and discussion: when analyzing the results obtained, it was found that 44.8% of the examined individuals had a 1.7-fold decrease in the number of cytotoxic T-cells. This phenomenon was accompanied by a decrease in the level of T-lymphocytes in general, TNK-lymphocytes, some growth of T-helpers, an increase in the ratio of CD4/CD8 cells, levels of B-lymphocytes, due to B-total and B1, B2-lymphocytes of non-memory cells related to plasma cells (or otherwise the most actively producing immunoglobulins B cells). All these data indicate that in such patients, an immune response is formed to a greater extent according to the TH2 type (increased production of antibodies), and not according to the TH1 type (formation of cellular immune responses). In addition, in such patients, a violation of the TH1 response is observed and the likelihood of developing pathological processes associated with an inadequate response to viral antigens (including re-infection with the SARS-CoV-2 virus, exacerbations of chronic infections) increases. It is possible that the disorders we have identified in such patients may contribute to the occurrence or exacerbation of allergic and autoimmune processes in case of impaired functioning (hyperactivation) of the B-cell link of the immune system. All this requires further more detailed research, both in terms of further clinical observations of these patients, and the development of methods for correcting the identified disorders of the immune system.

**Keywords:** Tc-cells, immune system, T-lymphocytes, TNK-lymphocytes, B-lymphocytes, complete blood count, SARS-CoV-2 infection, post-COVID patients

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Maria A. Dobrynina

mzurochka@mail.ru

Received 10.05.2022

For citation:

Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Luo S., Semenova D.A. Assessment of relationships of cytotoxic T-lymphocyte disturbances with other compartments of the immune system in post-covid patients. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 294–303. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-294-303 (In Russ)

## REFERENCES

1. Zurochka A.V. Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in biomedical research. Ekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018.-720p. ISBN 978-5-7691-2374-0 (in Russ)
2. Khaydukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology «Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorometer-analyzers»// *Russian Journal of Immunology*, 2014, V.-8 (17), No.-4.- P.974-992 doi:10.15789/1563-0625-2012-3-255-268 (in Russ)
3. Girija A S S. Fox3+ CD25+ CD4+ T regulatory cells (Tregs) may transform the n-CoV's final destiny to CNS! *J Med Virol*. 2020 Sep 3. doi: 10.1002/jmv.26482. doi: 10.1002/jmv.26482.
4. Jouan Y, Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. *J Exp Med*. 2020 Dec 7;217(12): e20200872. doi:10.1084/jem.20200872
5. Jouan Y, Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. *J Exp Med*. 2020 Dec 7;217(12): e20200872. doi:10.1084/jem.20200872
6. Mattos Dos Santos R. Isolation, social stress, low socioeconomic status and its relationship to immune response in Covid-19 pandemic context. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Aug;7:100103. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100103
7. Heffner K.L. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for



- inflammatory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31, 95–108. doi:10.1016/j.iac.2010.09.005
8. Savarin C, Bergmann CC, Hinton DR, Ransohoff RM, Stohlman SA. Memory CD4+ T-cell-mediated protection from lethal coronavirus encephalomyelitis. *J Virol* 2008;82:12432-12440. doi:10.1128/JVI.01267-08. Epub 2008 Oct 8.
9. Vasile C. Mental health and immunity. *Exp Ther Med*. 2020 Dec;20(6):211. doi:10.3892/etm.2020.9341
10. Wu Y, Huang X, Sun J, Xie T, Lei Y, Muhammad J, Li X, Zeng X, Zhou F, Qin H, Shao L, Zhang Q. Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19. *mSphere*. 2020 Jul 15;5(4):e00362-20. doi:10.1128/mSphere.00362-20
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. Girija A S S. Fox3+ CD25+ CD4+ T regulatory cells (Tregs) may transform the n-CoV's final destiny to CNS! *J Med Virol*. 2020 Sep 3. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

#### Authors

Maria A. Dobrynina

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

PhD, Researcher, Laboratory of Immunology of Inflammation

106 Pervomayskaya st. Yekaterinburg Russian Federation 620049

mzurochka@mail.ru

Alexandr V. Zurochka

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher

Russian-Chinese Education and Research Center of System Pathology, FSAEIHE «SUSU (NRU)», Chelyabinsk, Russian Federation;

Head of the Laboratory of Immunobiotechnology

106 Pervomayskaya st. Yekaterinburg Russian Federation 620049

av\_zurochka@mail.ru

Mariia V. Komelkova

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

Senior Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology,

Russian-Chinese Education and Research Center of System Pathology, FSAEIHE «SUSU (NRU)», Chelyabinsk, Russian Federation;

PhD, Head of the Laboratory of Systemic Pathology and Promising Drugs

106 Pervomayskaya st. Yekaterinburg Russian Federation 620049

mkomelkova@mail.ru

Luo Shanshan

Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

Professor

Wuhan 430022 China

shsh689@hotmail.com

Daria A. Semenova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation

4th year student

6-8 Leo Tolstoy st. St. Petersburg Russian Federation 197022

dsheverd@gmail.com