

**М.А. Добрынина^{1,2,5}, А.В. Зурочка^{1,3}, В.А. Зурочка^{1,3}, Л.В. Рябова⁴,
А.П. Саранульцев^{1,3}, Е.А. Праскурничий²**

ФОРМИРОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ИММУНОКОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА,
г. Москва, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Российская Федерация;

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
г. Челябинск, Российская Федерация;

⁵ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме

Вирус SARS-CoV2 способен формировать различные нарушения иммунной системы у постковидных пациентов. При этом эти нарушения могут сохраняться длительно, более 6-12 месяцев после острой фазы заболевания, формируя постковидные нарушения иммунной системы. Поэтому поиск подходов к иммунокоррекции выявленных нарушений системы иммунитета является одной из серьезных проблем современной клинической иммунологии.

Целью исследования явилось изучение влияния глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) на состояние иммунной системы пациентов с «постковидным синдромом» иммунопатологии.

Материалы и методы исследований: были обследованы 24 пациента, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Методом проточной цитометрии определены CD45⁺ и CD46⁺ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺ (хелперы индукторы), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (ТНК-клетки) CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁻, CD56⁺ (натуральные киллеры), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁻, CD19⁺ (В-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов). Общие и специфические к SARS-CoV-2 IgA, IgM, IgG, фагоцитоз и НСТ-активность нейтрофилов, фрагменты комплемента C1q, C3a, C5a.

Данные исследования показали, что применение ГМДП (Ликопида) достоверно влияет на функциональную бактерицидную активность нейтрофилов, снижая их спонтанную НСТ-активность, активность C5a фрагмента комплемента. При этом увеличивается процент В плазматических клеток, преимущественно за счет В2-лимфоцитов, а также отмечается рост специфических IgG к вирусу SARS-CoV-2. Очень важным является и факт его влияния на эритроидный и тромбоцитарный ростки кроветворения, так как это способствует улучшению оксигинации органов и тканей и снижает риск развития тромбоцитарных осложнений. Отсутствие влияния на Т- и NK- звенья иммунной системы свидетельствует о сложных механизмах регуляции у постковидных пациентов и важности поисков новых подходов к коррекции этих нарушений. Все это требует поиска дополнительных иммуномодуляторов, влияющих в том числе и на Т-, и наNK-клетки. Поиск таких препаратов является еще одной из ключевых проблем для данного вида патологии.

Ключевые слова: иммунная система, В-клетки, В-лимфоциты, нейтрофилы, комплимент, глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП, SARS-CoV-2 инфекция, постковидные пациенты

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Добрынина Мария Александровна

mzurochka@mail.ru

Дата поступления 25.08.2023

Образец цитирования:

Добрынина М.А., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П., Праскурничий Е.А. Формирование новых подходов к иммунокоррекции выявленных нарушений иммунной системы у постковидных пациентов [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 4, с. 122–130, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-122-130

Введение

Как было неоднократно отмечено в более ранних исследованиях, после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции у части пациентов формируется через 6-12 месяцев постковидный синдром, сопровождающийся развитием различных нарушений в иммунной системе [1, 2, 3, 4]. Данные исследования показывают, что у пациентов с «постковидным синдромом» выявляются нарушения всех звеньев иммунной системы: Т-, В-, НК- клеток, фагоцитов, комплемента, так как развитие острого процесса SARS-CoV-2 инфекции сопровождается повреждением как гуморального, так и клеточного звена иммунной системы [5, 6]. Все это приводит к необходимости разработки подходов к иммунокоррекции нарушений иммунной системы, отмечающихся у постковидных пациентов. Одним из таких подходов является применение глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), успешно применявшегося при различных патологических состояниях, в том числе при патологиях, связанных с нарушениями в иммунной системе человека [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Работ, посвященных иммунокоррекции нарушений иммунной системы у постковидных пациентов глюкозаминилмурамилдипептидом в доступной литературе обнаружено не было.

Однако, получение фундаментальных знаний о иммунокоррекции у постковидных пациентов является крайне востребованными так как они могут позволить разработать новые подходы к лечению и реабилитации больных, в том числе и при иных вирусных (в том числе и сезонных) заболеваниях.

Таким образом, учитывая роль иммунной системы в формировании нарушений у постковидных пациентов, мы изучили возможность применения у таких больных препарата на основе глюкозаминилмурамилдипептида.

Цель исследования: изучить влияния глюкозаминилмурамилдипептида на состояние иммунной системы пациентов с «постковидным синдромом» иммунопатологии.

Материалы и методы исследований

Было обследовано 24 пациента, 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 6-12 месяцев после перенесенной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 инфекцией. Также дополнительным критерием включения являлось выявление нарушений параметров иммунной системы у таких постковидных пациентов.

Все пациенты были предварительно обследованы врачом-терапевтом и иммунологом-аллергологом для выявления сопутствующих заболеваний. Группы были рандомизированы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям по критерию χ^2 . Пациенты были разделены на 2 группы сравнения по гейтированию панлейкоцитарными маркерами: 1. Пациенты с «постковидным синдромом» нарушений иммунной системы до применения ГМДП (n=24). 2. Пациенты с «постковидным синдромом» нарушений иммунной системы после применения ГМДП (n=24). Дополнительным критери-

ем для лечения были выбраны пациенты, имеющие нарушения фагоцитарного звена иммунитета, как один из наиболее часто встречающихся повреждений иммунной системы у таких больных на фоне повреждения других компартментов иммунной системы [1, 2, 3, 4]. ГМДП применялся по стандартной схеме 2 раза в день в течении 10 дней в дозе 10 мг перорально (суточная доза 20 мг, за весь курс 200 мг). Схема лечения применялась ранее у больных с герпетическими инфекциями [7, 8]. Повторное исследование иммунной системы проводили через месяц после применения ГМДП. 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 (исследовано 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⁺ и CD46⁺ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺ (хелперы индукторы), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (ТНК-клетки) CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁻, CD56⁺ (натуральные киллеры), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁻, CD19⁺ CD5⁺ (В-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов), «БекманКультер», «Биолегенда» (США). Оценку иммунного статуса осуществляли методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «Navios» (BeckmanCoulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [13, 14]. Стандартными общеизвестными методами оценивали общие и специфические к SARS-CoV-2 IgA, IgM, IgG, фагоцитоз и НСТ-активность нейтрофилов, фрагменты комплемента C1q, C3a, C5a.

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. Использовали критерии Стьюдента при параметрических данных и р-value теста Вилкоксона (<0.05), если критерии были непараметрическими.

Результаты исследования

Результаты исследований показали, что применение Ликопида достоверно влияет на функциональную бактерицидную активность нейтрофилов, снижая спонтанную их НСТ-активность, увеличивает процент В-плазматических клеток, преимущественно за счет В2-лимфоцитов, при этом отмечается рост специфических IgG к вирусу SARS-CoV-2, снижается активность C5a фрагмента комплемента. При этом нормализуются и показатели эритроидного и тромбоцитарного ростков кроветворения. (см. Таблицу 1). Остальные показатели иммунной системы не имели достоверных отличий.

Обсуждение результатов исследований

Как показали наши исследования, глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) влияет на активность бактерицидной системы нейтрофилов (снижая уровни спонтанной НСТ-реакции). При этом увеличивает процент В-плазматических клеток, преимущественно за счет В2-лимфоцитов, сопровождающийся ростом специфических IgG к вирусу SARS-CoV-2, снижает активность C5a фрагмента комплемента. Все это свидетельствует о том, что ГМДП нормализует не только факторы врожденного иммунитета (фагоцитов и комплемента), но и стимулирует гуморальный иммунный ответ, в том числе и специфический. Последний факт, возможно, связан с тем, что ГМДП в данной ситуации может уменьшать запрограммированную гибель активированных В-лимфоцитов, тем самым усиливая (сохраняя) их ответ на иммунную систему, измененную под действием вируса SARS-CoV-2, но данный вопрос требует более тщательного исследования. Очень важным является и факт его влияния на эритроидный и тромбоцитарный ростки кроветворения, так как это способствует улучшению оксигенации органов и тканей и снижает риск развития тромбоцитарных осложнений. Отсутствие влияния на Т- и НК-звенья иммунной системы свидетельствует о сложных механизмах регуляции иммунной системы у постковидных пациентов и важности поисков новых подходов к

коррекции этих нарушений. Все это требует поиска дополнительных иммуномодуляторов, влияющих в том числе и на Т- и НК-клетки. Поиск таких препаратов является одной из ключевых проблем для данного вида патологии.

Таблица 1

Показатели иммунной системы, параметров тромбоцитов и эритроцитов до и после применения глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) у постковидных пациентов.

Table 1

Indicators of the immune system, platelet and red blood cell parameters before and after the use of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) in post-Covid patients.

Показатели клеток иммунной системы Cells of the immune system	Группа 1. Постковидные пациенты до лечения ГМДП, n=24, M±m Group 1. Post-Covid patients before treatment with GMDP, n=24, M±m	Группа 2. Постковидные пациенты после лечения ГМДП, n=24, M±m Group 2. Post-Covid patients after treatment with GMDP, n=24, M±m
НСТ нейтрофилов спонтанная активность, отн. (%) NBT neutrophil spontaneous activity rel. (%)	21,833±2,688	14,783±1,386 p<0,03
НСТ нейтрофилов спонтанная интенсивность, усл. ед. NBT neutrophils spontaneous intensity, conventional units	0,339±0,049	0,209±0,023 p<0,02
C5a фрагмент комплемента, усл. ед. C5a complement fragment, conventional units	24,89±3,234	18,067±2,539 p<0,03
В-лимфоциты не клетки памяти общие (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD27 ⁻), отн (%) B-lymphocytes non-memory cells total (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD27 ⁻), rel. (%)	6,267±0,835	9,152±1,065 p<0,02
В2-лимфоциты не клетки памяти (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁻) отн (%) B2 lymphocytes are not memory cells (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁻) rel. (%)	4,588±0,758	6,735±0,732 p<0,03
Иммуноглобулины класса G к вирусу SARS-CoV-2 (Covid-19), коэффициент позитивности Immunoglobulins class G to the SARS-CoV-2 (Covid-19) virus, coefficient positivity	15,706±1,46	19,433±0,973 p<0,03
Ширина распределения клеток красной крови, усл. ед. Width of distribution of red blood cells, conventional units.	15,125±0,21	13,675±0,339 p<0,002
Тромбоцитокрит, усл. ед. Thrombocytocrit, standard units	0,182±0,008	0,16±0,007 p<0,03
Средний объем тромбоцита, усл. ед. Average platelet volume, conventional units.	8,154±0,216	7,575±0,21 p<0,03

Выводы

1. Применение глюкозаминилмурамилдипептида снижает спонтанную НСТ-активность нейтрофилов, C5a-фрагмента комплемента, увеличивает процент В плазматических клеток, преимущественно за счет В2-лимфоцитов, при этом отмечается рост специфических IgG к вирусу SARS-CoV-2.

2. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует показатели эритроидного и тромбоцитарного ростков кроветворения.

3. Для восстановления других компартментов иммунной системы необходимо проведение дополнительных исследований различных иммуномодуляторов, влияющих на состояние Т- и НК-клеток иммунной системы у постковидных пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших Covid-19. /Российский иммунологический журнал 2022, Т. 25, № 2, стр. 161-166, DOI: 10.46235/1028-7221-1132-ION
2. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш., Зурочка В.А., Ху Д., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Исследование экспрессии CD45+ и CD46+ на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов. / Российский иммунологический журнал 2022, Т. 25, № 4, стр. 431-436, DOI: 10.46235/1028-7221-1160-SOC
3. 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.
4. Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., Sarapultsev G.P., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V., Ryabova L.V., Praskurnichiy E.A. Post-COVID immunopathology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. / Medical Immunology (Russia) 2023, Vol. 25, 4, pp. 791-796. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2707.
5. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Int J Mol Sci. 2022 Feb 2;23(3):1716. DOI: 10.3390/ijms23031716
6. Jouan Y, Guillon A, Gonzalez L, Perez Y, Boisseau C, Ehrmann S, Ferreira M, Daix T, Jeannet R, François B, Dequin PF, Si-Tahar M, Baranek T, Paget C. 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
7. Забков О.И., Зурочка В. А., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. /Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2018. №3. 12 с. [Электр.ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/ZOI-2018-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13012.
8. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., Чукичев А.В., Забокрицкий Н.А., Сарапульцев А.П., Зурочка А.В. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр / Инфекция и иммунитет. 2020.- Т.10.- № 2.- С338-346. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CDC-1141>
9. Лусс Л.В, Ильина Н.И, Шульженко А.Е., Назарова Е.В., Шарганова Н.В., Сидорович О.И. Основные причины и факторы формирования иммунных дисфункций у человека и современные подходы к их коррекции Российский Аллергологический Журнал 2019, Т-16(2), С. 82-92. eLibraryid: 38595682
10. Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. Иммунология. 2019; 40 (3) С. 65-71. doi: 10.24411/0206-4952-2019-13007.
11. Половинкина В.С., Марков Е.Ю. Иммуноадьювантные свойства мурамилдипептида. Acta Biomedica Scientifica. 2012; (1) С.149-153. ISSN 2541-9420 (Print), ISSN 2587-9596 (Online)
12. Хочанский А. Н., Земляков А.Е., Калюжин О.В., Решетникова В.В. Влияние р-гликозидов мурамилдипептида на NK-активность мононуклеарных лейкоцитов и фагоцитарную функцию нейтрофилов человека. //Российский биотерапевтический журнал. 2014, Т- 13 (1) С. 27-30 eLIBRARY ID: 21280101
13. Зурочка А.В. Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИОУрОРАН, 2018.-720с. ISBN 978-5-7691-2374-0
14. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Ис-

следование 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

Авторы

Добрынина Мария Александровна

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук

К.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии

mzurochka@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Зурочка Александр Владимирович

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»

ЗДН РФ, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии

av_zurochka@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Зурочка Владимир Александрович

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»

Д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии

v_zurochka@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Рябова Лиана Валентиновна

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи

lianarabowa@rambler.ru

Челябинск, Российская Федерация

Сарапульцев Алексей Петрович

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук

Д.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии

a.sarapultsev@gmail.com

Екатеринбург, Российская Федерация

Праскурничий Евгений Аркадьевич

Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии

praskurnichey@mail.ru

Москва, Российская Федерация

*M.A. Dobrynina^{1,2,5}, A.V. Zurochka^{1,3}, V.A. Zurochka^{1,3},
L.V. Ryabova⁴, A.P. Sarapultsev^{1,3}, E. A. Praskurnichiy²*

FORMATION OF NEW APPROACHES TO IMMUNOCORRECTION OF IDENTIFIED IMMUNE SYSTEM DISORDERS IN POST-COVID PATIENTS

¹ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation.

² State Research Center of the Russian Federation - Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation.

⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

⁵ Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «VIROM» Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Consumption, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The SARS-Cov2 virus is capable of forming various immune system disorders in post-Covid patients. Moreover, these disorders can persist for more than 6-12 months after the acute phase of the disease, forming post-Covid disorders of the immune system. Therefore, the search for approaches to immunocorrection of identified disorders of the immune system is one of the serious problems of modern clinical immunology.

The purpose of the study was to study the effect of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) on the state of the immune system of patients with “post-Covid syndrome” of immunopathology.

A total of 24 patients who had previously contracted SARS-CoV-2 infection were included in the study. Flow cytometry was used to analyze various immune cell populations, including panleukocyte markers for gated lymphocytes (CD45⁺ and CD46⁺), T-lymphocytes (CD3⁺), helper inducers (CD3⁺, CD4⁺), cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺, CD8⁺), TNK cells (CD3⁺, CD56⁺), natural killer cells (CD3⁺, CD56⁺), B-lymphocytes (CD3⁺, CD19⁺), activated helper cells (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺), and activated T-lymphocytes (CD3⁺, HLA-DR). Additionally, IgA, IgM, IgG antibodies specific to SARS-CoV-2, phagocytosis and HCT activity of neutrophils, and complement fragments C1q, C3a, and C5a were assessed.

These studies showed that the use of GMDP (Licopid) significantly affects the functional bactericidal activity of neutrophils, reducing their spontaneous NBT activity and the activity of the C5a fragment of complement. At the same time, the percentage of B plasma cells increases, mainly due to B2 lymphocytes, and there is also an increase in specific IgG to the SARS-CoV-2 virus. The fact of its influence on the erythroid and platelet germs of hematopoiesis is also very important, as this helps improve the oxygenation of organs and tissues and reduces the risk of developing platelet complications. The lack of influence on the T- and NK-links of the immune system indicates complex regulatory mechanisms in post-Covid patients and the importance of searching for new approaches to correcting these disorders. All this requires a search for additional immunomodulators that also affect T and NK cells. The search for such drugs is one of the key problems for this type of pathology.

Keywords: immune system, B cells, B lymphocytes, neutrophils, compliment, glucosaminylmuramyldipeptide, GMDP, 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 25.08.2023

For citation:

Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Formation of new approaches to immunocorrection of identified immune system disorders in Post-COVID patients [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 4, pp. 122–130. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-122-130 (In Russ)

REFERENCES

1. Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., LoSh. Impairment of natural killer populations in the patients recovered from COVID-19. Russian journal of immunology 25(2):161-166 DOI: 10.46235/1028-7221-1132-ION(in Russ)
2. Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., LoSh., Zurochka V.A., KhuD., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Study of CD45+ and CD46+ expression on subpopulations of peripheral blood lymphocytes in post-COVID patients. Russian journal of immunology 2022, V25 (4) 431-436, DOI: 10.46235/1028-7221-1160-SOC (in Russ)
3. Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Luo S., Semenova D.A. Evaluation of the relationship between the violation of cytotoxic T-lymphocytes and other compartments of the immune system in post-COVID patients. Bulletin of the Ural medical academic science, 19(3), 294–303, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-294-303 (in Russ)
4. Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., Sarapultsev G.P., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V., Ryabova L.V., Praskurnichiy E.A. Post-COVID immunopathology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. Medical Immunology (Russia) 2023, Vol. 25, 4, pp. 791-796. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2707.
5. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Int J Mol Sci. 2022 Feb 2;23(3):1716. DOI: 10.3390/ijms23031716
6. Jouan Y, Guillon A, Gonzalez L, Perez Y, Boisseau C, Ehrmann S, Ferreira M, Daix T, Jeannot R, François B, Dequin PF, Si-Tahar M, Baranek T, Paget C. 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
7. Zabkov O.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Zurochka A.V. Clinical and diagnostic criteria for the effectiveness of complex etiopathogenetic therapy for chronic Epstein-Barr virus infection. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences 2018. №3. 12 c. [Electronic resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/ZOI-2018-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13012
8. Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Davydova E.V., Chukichev A.V., Zabokritsky N.A., Sarapultsev A.P., Zurochka A. V. Immunological criteria for the effectiveness of complex etiopathogenetic therapy in patients with chronic viral infection associated with the Epstein-Barr virus. Infection and immunity 2020.- V.10(2) p.338-346. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CDC-1141> (in Russ)
9. Luss L.V., Ilina N.I., Shuljenko A.E., Nazarova E.K., Shartanova N.V., Sidorovich O.I. The main causes and factors of immune dysfunctions in humans and modern approaches to their correction. Russian Allergological Journal 2019, V-16(2), pp. 82-92. eLibrary id: 38595682 (in Russ)
10. Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Immunostimulants of muramyl peptide nature in the treatment and prevention of infectious and inflammatory processes. Immunology. 2019; 40 (3) pp. 65-71. doi: 10.24411/0206-4952-2019-13007. (in Russ)
11. Polovinkina V.S., Markov E.Yu. Immunoadjuvant properties of muramyl dipeptide. Acta Biomedica Scientifica. 2012; (1) pp149-153. ISSN 2541-9420 (Print), ISSN 2587-9596 (Online) (in Russ)
12. Khochansky A.N., Zemlyakov A.E., Kalyuzhin O.V., Reshetnikova V.V. The influence of muramyl dipeptide p-glycosides on the NK activity of mononuclear leukocytes and the phagocytic function of human neutrophils. Russian Biotherapeutic Journal. 2014, V-13 (1) pp 27-30 eLIBRARY ID: 21280101 (in Russ)
13. 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)

14. 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)

Authors

Maria A. Dobrynina

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

PhD, MD, Researcher, laboratory of immunopathophysiology

mzurochka@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Aleksandr V. Zurochka

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

Honored worker of science of the Russian Federation, D.Sc. MD, professor, leading researcher, laboratory of immunopathophysiology

av_zurochka@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Vladimir A. Zurochka

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

D.Sc. MD, senior researcher, laboratory of immunopathophysiology

v_zurochka@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Liana V. Ryabova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

MD, Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency Medicine

lianarabowa@rambler.ru

Chelyabinsk, Russian Federation

Alexey P. Sarapultsev

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

D.Sc. MD, leading researcher, head of laboratory of immunopathophysiology

a.sarapultsev@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Evgeny A. Praskurnichiy

University of Innovation and Continuing Education of the State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

MD, professor, Head of the Department of Therapy

praskurnichey@mail.ru

Moscow, Russian Federation