

*Н.Г. Плехова, Е.В. Просекова, Т.А. Ситдикова,
А.А. Дубий, А.О. Михайлов*

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗА- БОЛЕВАНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация

Резюме. Гипервоспаление и дисфункция иммунного ответа при инфекции COVID-19 развиваются вследствие реакции клеток врожденного иммунитета на внедрение вируса SARS-CoV-2. Экспрессия рецепторов на данных клетках отражает степень их активации и позволяет оценивать интенсивность воспаления. **Цель исследования:** представить структурно-функциональную характеристику клеток врожденного иммунитета пациентов после перенесенного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Контингент исследования включал 60 человек, из них: 47 в предшествующие исследованию 12 недель перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19 (подтвержденную методом ПЦР) и 13, в анамнезе которых ее не зафиксировано. Определяли удельный вес и абсолютное содержание нейтрофилов (CD11b⁺, CD16⁺, CD18⁺) и моноцитов (CD14⁺CD16⁻, CD14⁻CD16⁺, CD11b⁺, CD18⁺) в крови пациентов. **Результаты.** У лиц, перенесших COVID-19, по сравнению с не болевшими, определено значимо меньшее количество классической (CD14⁻CD16⁺) и, напротив, высокое число неклассической (CD14⁺CD16⁻) популяций моноцитов ($p < 0,05$). Также у этих пациентов отмечен высокий удельный вес моноцитов, несущих рецепторы адгезии CD11b и CD18 ($p < 0,01$) и высокое содержание нейтрофилов, экспрессирующих рецептор адгезии CD11⁺ и CD16⁺ ($p < 0,05$). **Выводы:** результаты исследования экспрессии различного типа рецепторов на моноцитах и нейтрофилах проиллюстрировали продолжительное сохранение aberrantных структурно-функциональных характеристик клеток врожденного иммунитета у лиц, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, вирус SARS-CoV-2, клетки врожденного иммунитета, моноциты, нейтрофилы

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Плехова Наталья Геннадьевна

pl_nat@hotmail.com

Дата поступления: 21.07.2023

Образец цитирования:

Плехова Н.Г., Просекова Е.В., Ситдикова Т.А., Дубий А.А., Михайлов А.О. Характеристика функционального состояния клеток врожденного иммунитета пациентов, перенесших заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 1, с. 40–49, DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-40-49

Эволюция инфекционного процесса COVID-19, вызванного SARS-CoV-2, переменна, инициируется дисрегуляцией иммунных процессов, негативным влиянием вируса на клетки врожденного иммунитета. В последующем эти процессы инициируют развитие гипервоспаления, нарушение деятельности респираторной и сердечно-сосудистой систем, что нередко приводит к возникновению жизнеугрожающих состояний и смерти пациента [1-6]. Исход болезни с первых дней заражения зависит от баланса между кумулятивной дозой вирусного воздействия и степенью реакции и

скоординированности иммунного ответа [7-11].

Моноциты и гранулоциты опосредуют начальные иммунные реакции на патогены, создавая в очаге инвазии вируса воспалительную среду, ограничивающую его репликацию и создающую условия для его элиминации. Постулируется, что гипервоспаление и дисфункция иммунного ответа при инфекции COVID-19 развивается вследствие высокой реакции клеток врождённого иммунитета на внедрение вируса SARS-CoV-2 [6, 8, 11, 12]. В условиях негативного влияния SARS-CoV-2 на систему врождённого иммунитета этот процесс приобретает черты избыточной реакции клеток. Величина и комбинация специфических медиаторов в воспалительной среде управляет активацией нейтрофилов и моноцитов, что определяет степень и тип инициируемых ими эффекторных программ. Вирусная инфекция COVID-19 сопровождается массивным образованием цитокинов этими клетками, которое приводит к продолжительному присутствию сигналов активации нейтрофилов и моноцитов с чрезмерным эффекторным ответом, способствуя утяжелению заболевания [13, 14]. В ответ на внедрение вируса при гипервоспалении дисбаланс синтеза цитокинов определяет хемотаксис и значительное накопление активированных нейтрофилов и моноцитов в очаге, состояние которых иллюстрируется экспрессией поверхностных рецепторов [10, 12]. Имеются данные, что повышение абсолютного числа нейтрофилов на фоне снижения количества лимфоцитов с увеличением индекса соотношения этих клеток являются маркерами более тяжёлого течения заболевания [15]. Исследования пациентов с COVID-19 выявили взаимосвязь тяжести заболевания, наличия постковидного синдрома с aberrантным функционированием клеток врожденного иммунитета и дисрегуляцией цитокиновой сети [9]. В ряде исследований зафиксировано, что aberrантное функционирование системы врождённого иммунитета при COVID-19 сохраняется в течение нескольких месяцев после болезни и предрасполагает к реинфекции с тяжёлым течением [10, 16-18]. Актуальность изучения влияния SARS-CoV-2 на функционирование факторов врождённого иммунитета обосновала цель и задачи данного исследования с проведением структурно-функциональной характеристики клеток врожденного иммунитета у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. В исследовании определяли удельный вес и абсолютное содержание нейтрофилов (CD11b⁺, CD16⁺, CD18⁺) и моноцитов (CD14⁺CD16⁻, CD14⁻CD16⁺, CD11b⁺CD18⁺) в периферической крови у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы исследования

Контингент исследования составили 60 человек в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст 43,80±8,60), включая 47 человек, перенесших коронавирусную инфекцию (подтвержденную методом ПЦР) среднетяжелого течения с разной степенью поражения легочной ткани, и 13 здоровых лиц, не болевших на момент исследования коронавирусной инфекцией, составили группу сравнения. Группы наблюдения были сопоставимы по полу и возрасту. Критерии исключения: ОРВИ, обострения хронических заболеваний дыхательной системы; применение иммуноотропных препаратов в течение предшествующих исследованию 6 месяцев, эндокринные нарушения, включая ожирение, и сердечно-сосудистые заболевания.

Клинический анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC 3000 PLus (Mindray, Китай), определяющем относительное и абсолютное содержание лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов. Для фенотипирования клеток использовали моноклональные антитела мыши, специфичные для человека, к рецепторам CD11b, CD14, CD16 и CD18, конъюгированные с FITC, фикоэритрином (PE), PE-Vio, PerCP, аллофикоцианином (APC) (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) согласно инструкциям производителя. Для оценки степени экспрессии рецепторов проводили на автоматическом цитофлуориметре MACSQuant® Analyzer 10 (Miltenyi Biotec, Германия). Для оценки содержания CD14⁺CD16⁻, CD14⁻CD16⁺, CD11b⁺, CD18⁺ клеток использовали двухпараметровые и однопараметровые дот-плоты с гейтированием в суммарной моноцитарной популяции и для определения количества CD16⁺, CD11b⁺, CD18⁺ однопараметровые дот-плоты с гейтированием в популяции нейтрофилов. Для исключения неспецифического связывания моноклональных антител проводился флуорохром-конъюгированный изотипический контроль. Детекция полученных результатов выполнялась с использованием программного обеспечения MACSQuantify™ Software v.2.5 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) и Kaluza (Beckman Dickinson, США). Результаты представлялись в виде абсолютного количества

каждой субпопуляции клеток в единице объема (кл \times 10⁹/л) и относительного количества позитивных клеток (%).

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ Microsoft Excel 2018 (Microsoft Inc., США). Проверка на нормальное распределение количественных показателей выборок проводилась по критерию Шапиро-Уилка. При обработке данных использовались методы непараметрической статистики при коэффициенте вариации больше 30%. Deskриптивные статистики представлены как Me (LQ-UQ), где Me — медиана, LQ — нижний и UQ — верхний квартили. Оценку различий средних значений в попарно несвязанных выборках проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При статистическом анализе учитывался критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После перенесённой инфекции COVID-19 в крови пациентов наблюдалось долговременное изменение количественных показателей и фенотипического портрета иммунокомпетентных клеток. Данные клинического анализа показывают, что абсолютное число лейкоцитов в острый период заболевания COVID-19 ($9,09 \pm 0,3 \times 10^9$ кл/л) сопоставимо с таковым для выздоровевших лиц ($9,14 \pm 0,2 \times 10^9$ кл/л; $t=0,1$; $p > 0,05$). Не обнаружено значимых различий между абсолютным содержанием лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов. Количество лимфоцитов для не болевших COVID-19 лиц составило $2,37 \pm 0,1 \times 10^9$ кл/л и для переболевших $2,39 \pm 0,09 \times 10^9$ кл/л ($t=0,1$; при $p > 0,05$), моноцитов — $0,56 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л и $0,56 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л ($t=0$; при $p > 0,05$), нейтрофилов — $5,65 \pm 0,2 \times 10^9$ кл/л и $5,89 \pm 0,26 \times 10^9$ кл/л, соответственно ($t=0,6$; при $p > 0,05$). Показатели базофилов и эозинофилов в крови лиц исследуемых групп значимо различались, их число в крови обследуемых, перенесших COVID-19 ($0,11 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л и $0,42 \pm 0,05 \times 10^9$ кл/л), превышало значения для не болевших лиц ($0,03 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л и $0,21 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,05$). В структуре лейкоцитограммы наибольший удельный вес среди ядродержащих клеток имели нейтрофильные гранулоциты. У переболевших COVID-19 процент нейтрофилов составил $61,45 \pm 1,32\%$, у не болевших — $64,39 \pm 2,37\%$. Значимых отличий в структуре лейкоцитограммы между показателями в группах наблюдения не обнаружено ($p > 0,05$).

Несмотря на практически полную идентичность показателей лейкоцитограммы у пациентов исследуемых групп, при изучении структурно-функциональных характеристик моноцитов и нейтрофилов были выявлены достоверные различия. В процессе дифференцировки миеломоноциты, созревающие в моноциты/макрофаги и гранулоциты, экспрессируют несколько кластеров дифференцировки, из которых CD14 является маркером зрелых клеток. Выделяют две субпопуляции моноцитов: классические CD14⁺CD16⁻ и неклассические CD14⁺dimCD16⁺, различающиеся функционально [21]. В периферической крови лиц, не болевших COVID-19, доля классической популяции моноцитов (CD14⁺CD16⁻) составила $95,84 \pm 1,5\%$, тогда как у лиц, имеющих в анамнезе это заболевание, значимо снижалось $90,87 \pm 2,32\%$ ($p < 0,05$). Абсолютное содержание CD14⁺CD16⁻ моноцитов составило $0,46 \pm 0,12 \times 10^9$ кл/л и $0,6 \pm 0,12 \times 10^9$ кл/л, соответственно (рис. 1А). Экспрессия низкоаффинного рецептора для Fc-фрагмента иммуноглобулинов G (CD16) необходима для полноценной антителозависимой клеточной цитотоксичности моноцитов человека [19]. Показано, что с помощью рецептора CD16 моноциты в присутствии антител способны удалять клетки, инфицированные вирусом гепатита В, а также могут проявлять цитотоксичность в отношении некоторых поражённых вирусом клеток и без антител [13]. Своевременное приобретение иммунорегуляторного фенотипа миелоидными клетками, в частности, экспрессия этого рецептора, может способствовать выздоровлению при тяжелой системной инфекции SARS-CoV-2 [11]. Нами установлено достоверное повышение абсолютного ($p < 0,01$) и относительного ($p < 0,01$) числа моноцитов неклассической субпопуляции (CD14⁻CD16⁺) у лиц, болевших COVID-19, по сравнению с не болевшими (рис. 1Б). Показатели CD14⁻CD16⁺ составили $14,25 \pm 3,43\%$ и $6,22 \pm 2,84\%$, при абсолютном содержании $0,08 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л и $0,04 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л соответственно. Рецептор интегрин альфа-M/бета-2 ($\alpha M\beta 2$, MAC-1, CD11b) играет важную роль при взаимодействии моноцитов, макрофагов и гранулоцитов и опосредует поглощение ими частиц, связанных с фрагментом iC3b 3-го компонента комплемента. Кроме этого, он способен взаимодействовать с пептидами P1 и P2 гамма-цепи фибриногена. Другой рецептор семейства интегринов альфа-L/бета-2 (CD18) опосредует связь с молекулами клеточной адгезии (ICAM1, ICAM2, ICAM3 и ICAM4, а также, как и CD11b, принима-

ет участие в распознавании пептидов P1 и P2 гамма-цепи фибриногена и фактора X. Более высокий удельный вес клеток, несущих интегрины альфа-M/бета-2 (CD11b) и альфа-L/бета-2 (CD18), определен на моноцитах лиц, перенёвших инфекцию COVID-19 ($67,91\pm 10,59$ и $68,47\pm 5,87\%$, $p<0,01$, рис. 1В,Г). Различия между абсолютным количеством CD11b⁺ и CD18⁺ моноцитов крови у обследуемых не выявлено ($p>0,05$). В целом наши результаты показывают изменение иммунорегуляторного профиля моноцитов у пациентов после перенесенного заболевания COVID-19, а именно, эволюцию дифференцировки этих клеток в сторону увеличения неклассической CD14⁻CD16⁺ M2 субпопуляции, что указывает на их готовность к выполнению цитотоксической функции.

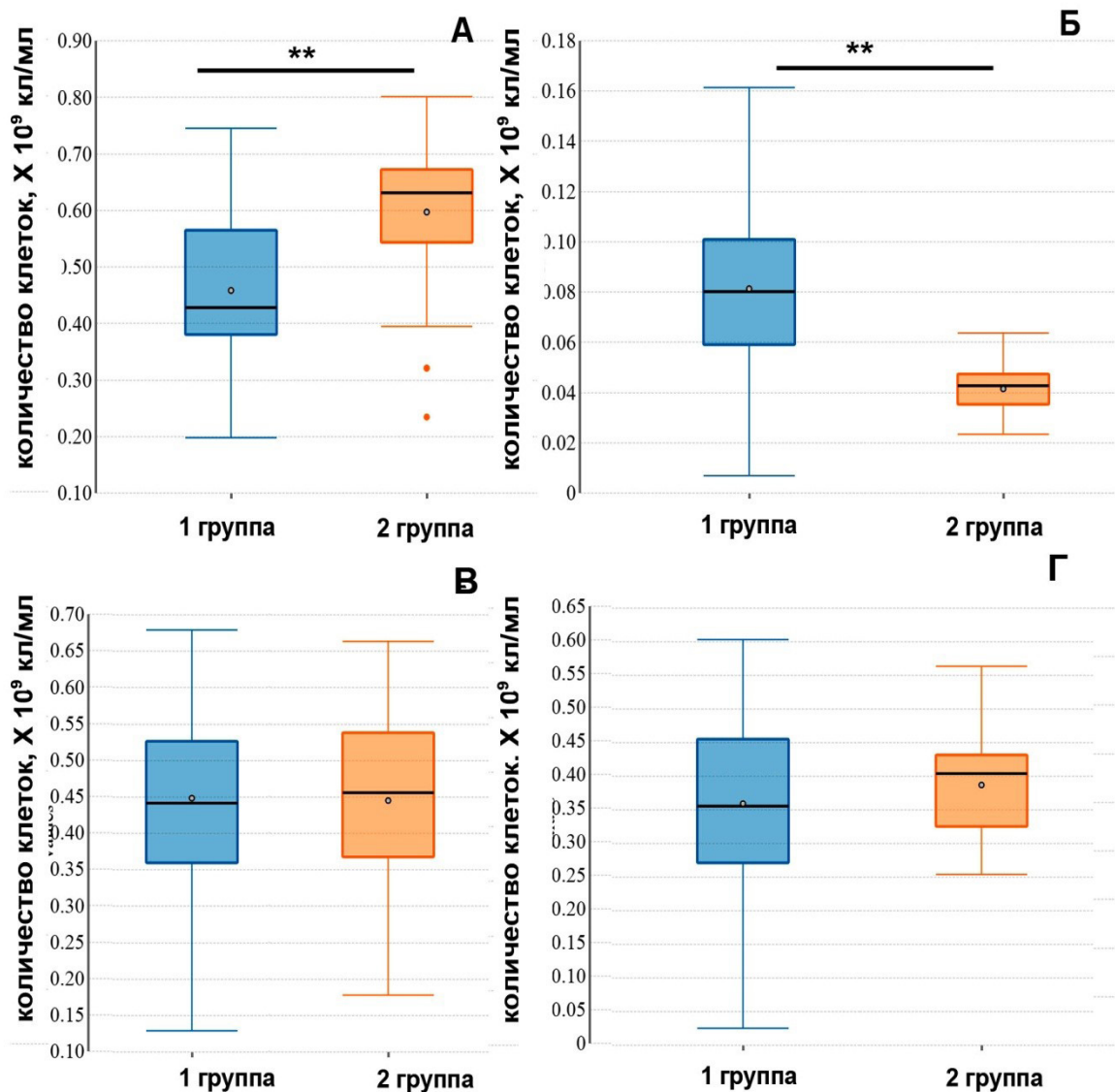


Рис. 1. Фенотипическая характеристика моноцитов крови обследованных лиц, переболевших (1 группа) и не болевших COVID-19 (2 группа), абсолютное количество CD14⁺CD16⁻ (А), CD14⁻CD16⁺ (Б) и экспрессирующих рецепторы адгезии CD11b⁺ (В) и CD18⁺ (Г) субпопуляций клеток.

Примечание: ** различия между показателями достоверны при $p<0,01$

Fig. 1. Phenotypic characteristics of blood monocytes of the examined persons who had recovered (Group 1) and not been ill with COVID-19 (Group 2), the absolute number of CD14⁺CD16⁻ (A), CD14⁻CD16⁺ (B) and CD11b⁺ (C) and CD18⁺ (D) cell subpopulations expressing adhesion receptors.

Note: ** differences between the indicators are significant at $p<0.01$

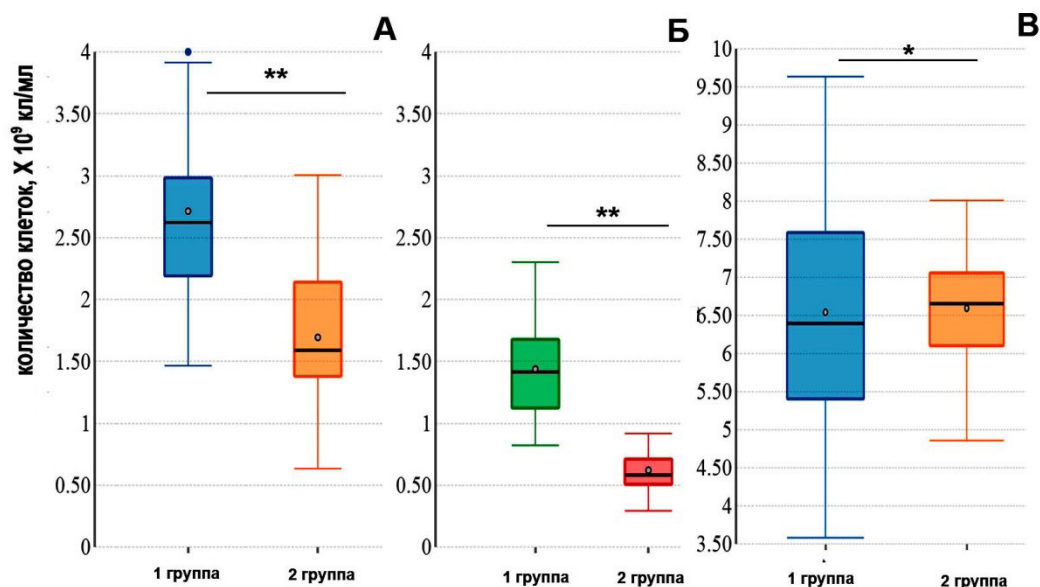


Рис. 2. Фенотипическая характеристика нейтрофилов крови обследованных лиц, переболевших (1 группа) и не болевших COVID-19 (2 группа), абсолютное количество CD11b⁺ (А), CD16⁺ (Б) и CD18⁺ (В) клеток

Примечание: * различия между показателями достоверны при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$.

Fig. 2. Phenotypic characteristics of blood neutrophils in the examined persons who had recovered (Group 1) and who had not been ill with COVID-19 (Group 2), the absolute number of CD11b⁺ (A), CD16⁺ (B) and CD18⁺ (C) cells

Note: * differences between the indicators are significant at $p < 0.05$; ** at $p < 0.01$.

Результаты исследования маркеров адгезии (CD11b и CD18) и рецептора CD16 зафиксировали изменение степени их экспрессии на нейтрофилах у переболевших COVID-19 и продемонстрировали сохранение структурно-функциональных нарушений в последующем периоде. Так, доля и абсолютное число CD11b⁺ нейтрофилов в крови лиц, переболевших COVID-19, достоверно превышали показатели для не болевших ($40,03\% \pm 7,65\%$ и $26,13\% \pm 5,79\%$, $p < 0,001$, рис. 2А). Относительное ($p < 0,01$) и абсолютное ($p < 0,01$) содержание нейтрофилов, несущих низкоаффинный рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулинов G (FcγRIII, CD16), у пациентов с ранее перенесённой коронавирусной инфекцией достоверно превышало число таких клеток у лиц, не болевших COVID-19 (рис. 2Б). CD16 — это единственный Fc-рецептор (FcγRIIIb), который связан с гликозилфосфатидилинозитолом (GPI), который имеет важную роль в метаболизме клетками ионов Ca²⁺. Помимо этого, данный рецептор задействован в дегрануляции нейтрофилов, фагоцитозе и окислительном взрыве, которые обеспечивают удаление опсонизированных патогенов [20]. Несмотря на высокое количество CD18 позитивных нейтрофилов у переболевших COVID-19 ($97,83 \pm 1,41\%$ и $94,08 \pm 3,88\%$, $p < 0,05$), значимых различий в их абсолютном числе не обнаружено ($p > 0,05$, Рис. 2В).

Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется глубоким нарушением функциональности врожденной иммунной системы [12, 14]. На настоящий момент, понимание механизма реализации процесса воздействия на иммунопатогенез заболевания дисфункциональных клеточных факторов этой системы находится на начальном этапе [10, 14, 18]. Вирус SARS-CoV-2 и его молекулы активируют специфические рецепторы распознавания паттернов, вызывая защитные реакции клеток с последующим синтезом ими интерферона и цитокинов, гиперпродукция которых вызывает патологические реакции в месте внедрения вируса. Эти пути модулируются, с одной стороны, взаимодействием между вирусом и клеткой, а с другой — восприимчивостью организма к стрессовой ситуации [8, 17, 21].

При исследовании структурно-функциональных характеристик клеток врождённого иммунитета у лиц, перенёвших COVID-19, отмечается достоверное уменьшение числа моноцитов классической субпопуляции и увеличение неклассического компартмента, что свидетельствует о долгосрочном сохранении провоспалительной конфигурации этих клеток. Повышенное абсолютное и удельное число моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих на своей поверхности маркеры ад-

гезии (CD11b⁺ и CD18⁺) демонстрирует сохранение их активированного состояния длительный период после перенесенного заболевания COVID-19. Приобретение иммунорегуляторного фенотипа миелоидными клетками и нейтрофилами может способствовать дальнейшей напряженности иммунной системы в постковидный период. Молекулярные механизмы такой активации требуют дальнейшего изучения, но возможные варианты включают персистенцию антигена, инициацию аутоиммунных процессов, обусловленную антигенной перекрестной реактивностью. Кроме того, такие исследования могут дать информацию о тонком балансе между защитными и дисфункциональными реакциями клеток при различных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губенко Н.С., Будко А.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2(1). С. 90-101. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101>
2. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // Nature reviews. Microbiology. 2021. Vol. 19(3). P. 141–154. DOI:10.1038/s41579-020-00459-7.
3. Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W. SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock // Front. Cardiovasc. Med. 2020. Vol. 7. P. 153-157. DOI:10.3389/fcvm.2020.00153
4. Mortaz E., Tabarsi P., Varahram M., Folkerts G., Adcock I.M. The immune response and immunopathology of COVID-19 // Frontiers in immunology. 2020. Vol. 11. P. 2037. DOI:10.3389/fimmu.2020.02037
5. Rosen H.R., O'Connell C., Nadim M.K., DeClerck B., Sheibani S., DePasquale E., Sanossian N., Blodget E., Angell T. Extrapulmonary manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection // J. med. Virology. 2021. Vol. 93(5). P. 2645–2653. DOI:10.1002/jmv.26595
6. Peyneau M., Granger V., Wicky P.H., Khelifi-Touhami D., Timsit J.F., ... de Chaisemartin L. Innate immune deficiencies are associated with severity and poor prognosis in patients with COVID-19. Scientific reports. 2022. Vol. 12(1), P. 638. DOI:10.1038/s41598-021-04705-7.
7. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., ... Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // Science (New York, N.Y.), 2020. Vol. 369(6504), P. 718–724. DOI:10.1126/science.abc6027.
8. Hosseini A., Hashemi V., Shomali N., Asghari F., Gharibi T., Akbari M., Gholizadeh S., Jafari A. Innate and adaptive immune responses against coronavirus // Biomedicine & pharmacotherapy. 2020. Vol. 132. P. 110859. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110859
9. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., ... Iwasaki A. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19 // Nature. 2020. Vol. 584(7821). P. 463–469. DOI:10.1038/s41586-020-2588-y.
10. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., Howe A., Munier C.M.L., Patel S.K., Juno J.A., Burrell L.M., Kent S.J., Dore G.J., Kelleher A.D., Matthews G.V. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // Nat. Immunol. 2022. vol. 23(2). P. 210-216. DOI:10.1038/s41590-021-01113-x.
11. Trombetta A.C., Farias G.B., Gomes A.M.C., Godinho-Santos A., Rosmaninho P., ... Fernandes S.M. Severe COVID-19 recovery is associated with timely acquisition of a myeloid cell immune-regulatory phenotype // Frontiers in immunology. 2021. Vol. 12. P. 691725. DOI:10.3389/fimmu.2021.691725
12. Paludan S.R., Mogensen T.H. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. Sci. Immunol. 2022. vol. 7(67): eabm5505. DOI:10.1126/sciimmunol.abm5505
13. Tamura S., Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa // Jpn. J. Infect. Dis. 2004. Vol. 57. P. 236-247.
14. Thorne L.G., Bouhaddou M., Reuschl A.K., Zuliani-Alvarez L., Polacco B., ... Krogan N.J. Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS-CoV-2 // Nature. 2022. Vol. 602(7897). P. 487–495. DOI:10.1038/s41586-021-04352-y
15. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С., Смирнова С.С., Карбовнича Е.А., Никитская А.Д. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников: факторы риска заражения и развития тяжелых клинических форм // Тихоокеанский медицинский журнал. 2022. Т. 2. С. 26-33. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-2-26-33>

16. Rendeiro A.F., Casano J., Vorkas C.K., Singh H., Morales A., ... Inghirami G. Profiling of immune dysfunction in COVID-19 patients allows early prediction of disease progression // *Life science alliance*. 2020. Vol. 4(2). e202000955. DOI:10.26508/lsa.202000955
17. Ryan F.J., Hope C.M., Masavuli M.G., Lynn M.A., Mekonnen Z.A., ... Lynn D.J. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection // *BMC medicine*. 2022. Vol. 20(1). P. 26-29. DOI:10.1186/s12916-021-02228-6
18. Sun J., Zheng Q., Madhira V., Olex A.L., Anzalone A.J., Vinson A., Singh J.A., ... Patel R.C. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US // *JAMA internal medicine*. 2022. Vol. 182(2). P. 153–162. DOI:10.1001/jamainternmed.2021.7024
19. Yeap W.H., Wong K.L., Shimasaki N., Teo E.C., Quek J.K., Yong H.X., Diong C.P., Bertoletti A., Linn Y.C., Wong S.C. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6 (1). P. 34310. DOI:10.1038/srep34310.
20. Lu J., Chu J., Zou Z., Hamacher N.B., Rixon M.W., Sun P.D. Structure of FcγRI in complex with Fc reveals the importance of glycan recognition for high-affinity IgG binding // *Proceed. National Acad. Sciences USA*. 2015. Vol. 112(3). P. 833–838. DOI:10.1073/pnas.1418812112
21. Huang C. (Del Valle), Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., ... Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet (London, Eng.)*. 2020. Vol. 395(10223), P. 497–506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Авторы

Плехова Наталья Геннадьевна

Доктор биологических наук, доцент

pl_nat@hotmail.com

Заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией

ORCID: 0000-0002-8701-7213

Просекова Елена Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор

Заведующая кафедрой клинической и лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии

ORCID: 0000-0001-6632-9800

Ситдикова Татьяна Александровна

Кандидат медицинских наук

Ассистент кафедры клинической и лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии

Дубий Алексей Александрович

Ординатор кафедры клинической и лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии

Михайлов Александр Олегович

Кандидат медицинских наук

Доцент кафедры инфекционных болезней

ORCID: 0000-0002-2719-3629

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Владивосток, Российская Федерация

*N.G. Plekhova, E.V. Prosekova, T.A. Sitdikova,
A.A. Dubiy, A.O. Mikhailov*

CHARACTERISTICS OF INNATE IMMUNITY CELLS AFTER DISEASES CAUSED BY THE SARS-CoV-2 VIRUS

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. The inflammation and dysfunction of the immune response during COVID-19 infection develops due to the reaction of innate immune cells to the introduction of the SARS-CoV-2 virus. The expression of receptors on these cells reflects the degree of their activation and makes it possible to assess the intensity of inflammation. **The purpose** of the study: to present the structural and functional characteristics of the innate immunity cells of patients after a disease caused by the SARS-CoV-2 virus. **Materials and methods.** The contingent of the study included 60 people, of which: 47 had had a coronavirus infection COVID-19 (confirmed by PCR) in the 12 weeks preceding the study, and 13 had no history of it. The specific gravity and absolute content of neutrophils (CD11b⁺, CD16⁺, CD18⁺) and monocytes (CD14⁺CD16⁻, CD14⁻CD16⁺, CD11b⁺, CD18⁺) in the blood of patients were determined. **Results.** In persons who have undergone COVID-19, compared with those who have not been ill, a significantly lower number of classical (CD14⁻CD16⁺) and, on the contrary, a high number of non-classical (CD14⁺CD16⁻) monocyte populations ($p < 0.05$) were determined. Also, in these patients, a high proportion of monocytes carrying the adhesion receptors CD11b and CD18 ($p < 0.01$) and a high content of neutrophils expressing the adhesion receptor CD11b⁺ and CD16⁺ ($p < 0.05$) was noted. **Conclusions:** The results of the expression various types' receptors study on monocytes and neutrophils illustrated the long-term preservation of aberrant structural and functional characteristics of innate immunity cells in individuals who underwent COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, innate immune cells, monocytes, neutrophils

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Natalya G. Plekhova

pl_nat@hotmail.com

Received 21.07.2023

For citation:

Plekhova N.G., Prosekova E.V., Sitdikova T.A., Dubiy A.A., Mikhailov A.O. Characteristics of innate immunity cells after diseases caused by the SARS-CoV-2 virus. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 1, pp. 40–49. DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-40-49 (In Russ)

REFERENCES

- Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G., Orlova Ya.A. Relationship of indicators of a complete blood count with the severity of COVID-19 in hospitalized patients // South Russian J. Therapeutic Practice. 2021. Vol. 2(1). pp. 90-101 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101>
- Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // Nature reviews. Microbiology. 2021. Vol. 19(3). P. 141–154. DOI:10.1038/s41579-020-00459-7.
- Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W. SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock // Front. Cardiovasc. Med. 2020. Vol. 7. P. 153-157. DOI:10.3389/fcvm.2020.00153
- Mortaz E., Tabarsi P., Varahram M., Folkerts G., Adcock I.M. The immune response and immunopathology of COVID-19. // Frontiers in immunology. 2020. Vol. 11. P. 2037. DOI:10.3389/fimmu.2020.02037
- Rosen H.R., O'Connell C., Nadim M.K., DeClerck B., Sheibani S., DePasquale E., Sanossian N., Blodget E., Angell T. Extrapulmonary manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

- (SARS-CoV-2) infection // *J. med. Virology*. 2021. Vol. 93(5). P. 2645–2653. DOI:10.1002/jmv.26595
6. Peyneau M., Granger V., Wicky P.H., Khelifi-Touhami D., Timsit J.F., ... de Chaisemartin L. Innate immune deficiencies are associated with severity and poor prognosis in patients with COVID-19. *Scientific reports*. 2022. Vol. 12(1), P. 638. DOI:10.1038/s41598-021-04705-7.
 7. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., ... Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science (New York, N.Y.)*, 2020. Vol. 369(6504), P. 718–724. DOI:10.1126/science.abc6027.
 8. Hosseini A., Hashemi V., Shomali N., Asghari F., Gharibi T., Akbari M., Gholizadeh S., Jafari A. Innate and adaptive immune responses against coronavirus // *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2020. Vol. 132. P. 110859. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110859
 9. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., ... Iwasaki A. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19 // *Nature*. 2020. Vol. 584(7821). P. 463–469. DOI:10.1038/s41586-020-2588-y.
 10. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., Howe A., Munier C.M.L., Patel S.K., Juno J.A., Burrell L.M., Kent S.J., Dore G.J., Kelleher A.D., Matthews G.V. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat. Immunol.* 2022. vol. 23(2). P. 210-216. DOI:10.1038/s41590-021-01113-x.
 11. Trombetta A.C., Farias G.B., Gomes A.M.C., Godinho-Santos A., Rosmaninho P., ... Fernandes S.M. Severe COVID-19 recovery is associated with timely acquisition of a myeloid cell immune-regulatory phenotype // *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 691725. DOI:10.3389/fimmu.2021.691725
 12. Paludan S.R., Mogensen T.H. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Sci. Immunol.* 2022. vol. 7(67): eabm5505. DOI:10.1126/sciimmunol.abm5505
 13. Tamura S., Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 57. P. 236-247.
 14. Thorne L.G., Bouhaddou M., Reuschl A.K., Zuliani-Alvarez L., Polacco B., ... Krogan N.J. Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS-CoV-2. // *Nature*. 2022. Vol. 602(7897). P. 487–495. DOI:10.1038/s41586-021-04352-y
 15. Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., Smirnova S.S., Karbovnichaya E.A., Nikitskaya A.D. The morbidity rate of COVID-19 among medical workers: risk factors of getting infected and the development of severe clinical forms // *Pacific Medical Journal*. 2022. Vol. 2. P. 26-33 (in Russian). <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-2-26-33>
 16. Rendeiro A.F., Casano J., Vorkas C.K., Singh H., Morales A., ... Inghirami G. Profiling of immune dysfunction in COVID-19 patients allows early prediction of disease progression // *Life science alliance*. 2020. Vol. 4(2). e202000955. DOI:10.26508/lsa.202000955
 17. Ryan F.J., Hope C.M., Masavuli M.G., Lynn M.A., Mekonnen Z.A., ... Lynn D.J. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection // *BMC medicine*. 2022. Vol. 20(1). P. 26-29. DOI:10.1186/s12916-021-02228-6
 18. Sun J., Zheng Q., Madhira V., Olex A.L., Anzalone A.J., Vinson A., Singh J.A., ... Patel R.C. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US. // *JAMA internal medicine*. 2022. Vol. 182(2). P. 153–162. DOI:10.1001/jamainternmed.2021.7024
 19. Yeap W.H., Wong K.L., Shimasaki N., Teo E.C., Quek J.K., Yong H.X., Diong C.P., Bertoletti A., Linn Y.C., Wong S.C. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6 (1). P. 34310. DOI:10.1038/srep34310.
 20. Lu J., Chu J., Zou Z., Hamacher N.B., Rixon M.W., Sun P.D. Structure of FcγRI in complex with Fc reveals the importance of glycan recognition for high-affinity IgG binding // *Proceed. National Acad. Sciences USA*. 2015. Vol. 112(3). P. 833–838. DOI:10.1073/pnas.1418812112
 21. Huang C. (Del Valle), Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., ... Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet (London, Eng.)*. 2020. Vol. 395(10223), P. 497–506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Authors

Natalya G. Plekhova

Head of the Central Research Laboratory of the Pacific State Medical University

pl_nat@hotmail.com

Dr Biol. Sc., Associate Professor

ORCID: 0000-0002-8701-7213

Eelna V. Prosekova

Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology of the Pacific State Medical University

Dr. Med. Sc., Professor

ORCID: 0000-0001-6632-9800

Tatyana A. Sitdikova

Assistant of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology of the Pacific State Medical University

Ph.D. Med. Sc.

Aleksey A. Dubiy

Resident of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology of the Pacific State Medical University

Alexander O. Mikhailov

Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, of the Pacific State Medical University

Ph.D. Med. Sc.

ORCID: 0000-0002-2719-3629

Pacific State Medical University

Vladivostok, Russian Federation