

**ИММУННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ
ПНЕВМОНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ДРУГИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ**

Иванова И. А. ¹,

Филиппенко А. В. ¹,

Павлович Н. В. ¹,

Аронова Н. В. ¹,

Цимбалистова М. В. ¹,

Анисимова А. С. ¹,

Омельченко Н. Д. ¹,

Труфанова А. А. ¹,

Чемисова О. С. ¹,

Носков А. К. ¹

¹ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г.
Ростов-на-Дону, Россия.

**IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED
PNEUMONIA ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION
AND OTHER VIRAL AND BACTERIAL PATHOGENS**

Ivanova I. A. ^a,

Filippenko A. V. ^a,

Pavlovich N. V. ^a,

Aronova N. V. ^a,

Tsimbalistova M. V. ^a,

Anisimova A. S. ^a,

Omelchenko N. D. ^a,

Trufanova A. A. ^a,

Chemisova O. S. ^a,

Noskov A. K.

^a Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia.

Резюме

Несмотря на то, что в развитии внебольничной пневмонии важную роль играет состояние иммунной системы индивидуума, клинические особенности заболевания определяются не только особенностями иммунного ответа, но и характером инфекционного агента.

Целью работы являлась оценка иммунного статуса пациентов с внебольничными пневмониями с поражением легких от 2 до 12%, у которых верифицированы возбудители вирусной, бактериальной и грибковой природы (n=96, в возрасте $46,3 \pm 20,5$), попавшие в стационар через 5-7 суток после начала заболевания.

Методы: Отбор мазков и мокроты проводили в первые сутки после поступления. Наличие возбудителя COVID-19 определяли в мазках методом ПЦР, используя набор Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG (ГНЦ Вектор Роспотребнадзора, Россия). Также оценивали биохимическую активность, морфологию колоний, концентрацию патогенов (в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл). По результатам предварительных исследований были сформированы целевые группы пациентов: с новой коронавирусной инфекцией, обусловленной геновариантом SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Омикрон) (n=33); с COVID-19 и возбудителями бактериальной природы (n=17); с COVID-19 и сочетанной бактериальной и грибковой инфекцией (n=16); больные, у которых идентифицированы возбудители бактериальных инфекций (n=13); больные с сочетанной бактериальной и грибковой инфекцией (n=17). У всех волонтеров определяли относительное и абсолютное содержание CD45⁺CD3⁺лимфоцитов, CD45⁺CD3⁺CD4⁺клеток, CD45⁺CD3⁺CD8⁺лимфоцитов, CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺клеток, CD45⁺CD3⁺CD16⁻CD56⁺лимфоцитов, CD45⁺CD45RO⁻CD45RA⁺ и CD45⁺CD45RO⁺CD45RA⁻лимфоцитов, CD45⁺CD19⁺клеток, CD45⁺CD5⁺CD19⁻CD27⁻ и CD45⁺CD19⁺CD5⁻CD27⁻лимфоцитов, CD45⁺CD19⁺CD5⁻CD27⁺клеток.

Результаты: При анализе иммунного статуса пациентов с внебольничными пневмониями, ассоциированными с возбудителем новой коронавирусной инфекции геноварианта Омикрон, выявлено наличие Т-лимфоцитопении, снижение числа $CD8^+$ -лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества NK-клеток. У больных COVID-19, у которых были также верифицированы возбудители бактериальной природы, наблюдалось уменьшение относительного и абсолютного количества Т-хелперов, повышение относительного и абсолютного числа В-и В2-лимфоцитов. У ковиднегативных волонтеров с внебольничными пневмониями бактериальной и бактериально-грибковой природы было увеличено относительное и абсолютное содержание В-и В2-лимфоцитов, а также общей популяции В-клеток памяти. В отличие от ковидпозитивных, у пациентов этих групп регистрировалось, при отсутствии Т-лимфоцитопении, снижение числа $CD4^+$ -клеток и увеличение количества цитотоксических лимфоцитов.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о том, что в иммунном статусе пациентов с внебольничными пневмониями, в зависимости от природы инфекционного агента, регистрируются изменения в относительном и абсолютном содержании Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, а также в качественном и количественном составе популяции В-лимфоцитов.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, иммунный статус, популяции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты.

Abstract

Despite the fact that the state of the individual's immune system plays an important role in developing community-acquired pneumonia, its clinical features are determined not only by immune response characteristics, but also by the nature of the infectious agent. The aim of the work was to assess immune status of patients with community-acquired pneumonia with lung damage ranging from 2 to 12%, in whom pathogens of a viral, bacterial and fungal nature were verified (n=96, aged 46, 3±20, 5) who were admitted to the hospital 5-7 days after disease onset. Methods: The selection of smears and sputum specimens was carried out on day 1 after admission. COVID-19 pathogen was analyzed in smears by PCR using the Vector-PCR-2019-nCoV-RG kit (SSC Vector of Rospotrebnadzor, Russia). Biochemical activity, colony morphology, and pathogen concentration (in the amount of $\geq 10^5$ CFU/ml) were also evaluated. Based on the results of preliminary studies, target patients groups were formed: with a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 gene variant B.1.1.529 (Omicron) (n=33); with COVID-19 and bacterial pathogens (n=17); with COVID-19 and combined bacterial and fungal infection (n=16); patients with identified pathogens of bacterial infections (n=13); patients with combined bacterial and fungal infection (n=17). The relative and absolute level of CD45⁺CD3⁺lymphocytes, CD45⁺CD3⁺CD4⁺cells, CD45⁺CD3⁺CD8⁺lymphocytes, CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺cells, CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺lymphocytes, CD45⁺CD45RO⁻CD45RA⁺ and CD45⁺CD45RO⁺CD45RA⁻lymphocytes, CD45⁺CD19⁺cells, CD45⁺CD5⁺CD19⁻CD27⁻ and CD45⁺CD19⁺CD5⁻CD27⁻lymphocytes, CD45⁺CD19⁺CD5⁻CD27⁺cells was assessed in all volunteers,.

Results: The analysis of the immune status of patients with community-acquired pneumonia associated with Omicron gene variant new coronavirus infection revealed T-lymphocytopenia, a decreased number of CD8⁺ lymphocytes, an increased relative and absolute number of NK cells. In COVID-19 patients, who also had bacterial pathogens verified, there was a decrease in relative and absolute

number of T-helper cells, an increased relative and absolute number of B and B2 lymphocytes. In COVID-19-negative volunteers with bacterial and bacterial-fungal community-acquired pneumonia, the relative and absolute level of B and B2 lymphocytes, as well as the general memory B cell population, was increased. In contrast to COVID-19-positive patients, in the absence of T-lymphocytopenia, a decreased number of CD4+ cells and rise in number of cytotoxic lymphocytes were recorded in patients of these groups. Conclusions: The data obtained indicate that in the immune status of patients with community-acquired pneumonia, depending on the nature of the infectious agent, changes in relative and absolute level of T-helper cells, cytotoxic lymphocytes, as well as in the qualitative and quantitative B-lymphocyte population composition are recorded.

Keywords: COVID-19, community-acquired pneumonia, immune status, population of T-lymphocytes, B-lymphocytes.

1 Введение

Иммунная система играет важную роль при внебольничных пневмониях (ВП) различной этиологии [1, 10, 18]. Неблагоприятное течение этого заболевания связано с развитием у пациентов различных нарушений функциональной активности иммунокомпетентных клеток, формирования иммунного ответа на возбудитель, а также его регуляции [7].

Отмечено, что в острый период внебольничных пневмоний иммунный ответ, как системный, так и местный, характеризуется развитием вторичной иммунной недостаточности, которая выражается в снижении рецепторной активности $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD25^+$ - лимфоцитов в периферической крови и $CD11b^+$, $CD18^+$, $CD4^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $HLA-DR^+$ клеток в индукционной мокроте. При затяжном течении инфекции наблюдаются нарушения в различных звеньях иммунной системы. Выявлено уменьшение уровня $CD3^+$ - и $CD19^+$ -лимфоцитов, изменение их функциональных характеристик, дисбаланс в соотношении популяций лимфоцитов и иммуноглобулинов [9]. При тяжелом течении внебольничных пневмоний регистрируется снижение функциональной активности фагоцитарного звена, Т-эффекторных клеток при повышенной реакции натуральных киллеров, нарушение элиминации иммунных комплексов, дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, дефицит гуморальных факторов: В-лимфоцитов и иммуноглобулинов М и G [6]. Также при пневмониях присутствует выраженный Т-клеточный иммунодефицит, характеризующийся снижением общих циркулирующих Т-лимфоцитов, NK-клеток, $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов [3]. Все вышеперечисленное способствует более длительному и тяжелому течению заболевания и снижению эффективности проводимого лечения.

При инфекционном поражении легких развиваются разнонаправленные системные и местные иммунных реакции. На системном уровне отмечаются снижение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, что приводит к дисбалансу в соотношении популяций

лимфоцитов и иммуноглобулинов. На местном уровне, напротив, активируются механизмы иммунной защиты за счет инфильтрации лимфоцитами и плазмоцитами [7].

В период пандемии COVID-19 было отмечено значительное увеличение количества больных внебольничными пневмониями. SARS-CoV-2 способен вызывать многочисленные патологические изменения в иммунной системе, такие как нейтрофилия, выраженная лимфоцитопения [14], нарушения функциональной активности популяций лимфоцитов, имеющих решающее значение в элиминации возбудителей внутриклеточных инфекций [12, 17], вызывая дисфункцию в работе иммунной системы [20] и делая больных ВП уязвимыми к вторичным инфекциям вирусной и бактериальной природы.

У больных тяжелой формой COVID-19 были снижены уровни лимфоцитов, повышены лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, С-реактивный белок, нарушены соотношения лимфоцитов, тромбоцитов к лимфоцитам [21].

Показано, что пневмония у больных COVID-19 отличается от SARS-CoV-2-негативной внебольничной пневмонии [21]. У пациентов с COVID-19, в отличие от внебольничных пневмоний другой этиологии, были снижены количественные показатели лейкоцитов и лимфоцитов [2]. Также выявлено, что кроме наиболее выраженной лимфоцитопении, у больных COVID-19 наблюдалось увеличение числа Т-хелперов и NK-клеток, в то время как уровни TNF- α и IFN- γ были понижены по сравнению с таковыми у пациентов с внебольничными пневмониями, ассоциированными с другими возбудителями [15].

Известно, что очень часто течение пневмонии у пациентов с COVID-19 отягощается присутствием сопутствующей и вторичной инфекции вирусной или бактериальной этиологии [19]. В зарубежной и отечественной печати опубликованы единичные работы, посвященные изучению качественного и количественного состава популяций лимфоцитов у больных пневмониями, вызванными возбудителями вирусной и бактериальной природы в период пандемии новой коронавирусной инфекции, поэтому изучение иммунного

статуса ковидпозитивных и ковиднегативных пациентов, заболевание которых также ассоциировано с другими возбудителями является актуальной задачей.

Целью нашей работы была оценка иммунного статуса больных внебольничными пневмониями смешанной этиологии на фоне распространения геноварианта SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Омикрон).

2 Материалы и методы

В исследовании приняли участие больные внебольничными пневмониями, попавшие в стационар через 5-7 суток после начала заболевания. Отбор проб (мазки и мокроту) проводили в первые сутки после поступления в больницу. Наличие возбудителя COVID-19 определяли в мазках методом ПЦР, используя набор Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG (ГНЦ Вектор Роспотребнадзора, Россия).

Бактериологические исследования осуществляли согласно действующим документам [8]. Оценивали биохимическую активность, морфологию колоний, концентрацию патогенов (в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл). Идентифицировали микроорганизмы с помощью прибора Autoflex («Bruker Daltonics», Германия), используя программное обеспечение BioTyper 3,0.

В результате, у пациентов с ВП были выявлены возбудители бактериальной (грамположительные кокки, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующие грамотрицательные бактерии), вирусной (SARS-CoV-2) и грибковой (род *Candida*) природы.

С целью исключения из исследования тех, кто ранее уже перенес SARS-CoV-2, либо был привит противоковидными вакцинами, в сыворотках крови пациентов определяли наличие антител класса G к S-белку возбудителя COVID-19, используя набор «ИФАанти-SARS-CoV-2IgG» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Таким образом, после проведенных предварительных этапов для участия в эксперименте были отобраны 96 человек (55 женщин, 41 мужчина)

в возрасте $46,3 \pm 20,5$. Поражение легких у этих пациентов согласно КТ составляло от 2 до 12 %.

Для проведения дальнейших исследований были сформированы целевые группы:

- пациенты с новой коронавирусной инфекцией - 33 человека (18 женщин и 15 мужчин);

- пациенты с COVID-19, у которых выявлены возбудители бактериальных инфекций - 17 человек (7 женщин и 10 мужчин);

- ковидпозитивные пациенты, у которых выявлено наличие сочетанной бактериальной и грибковой инфекций - 16 человек (8 женщин и 8 мужчин);

- ковиднегативные больные, у которых идентифицированы возбудители бактериальных инфекций – 13 человек (7 женщин и 6 мужчин);

- ковиднегативные больные с сочетанной бактериальной и грибковой инфекцией 17 человек (7 женщин и 10 мужчин).

В контрольную группу входили 8 женщин ($35,5 \pm 3,46$ лет) без признаков респираторного заболевания, с отрицательным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 и отсутствием специфических к SARS-CoV-2 антител.

От всех участвующих в исследовании было получено добровольное информированное согласие на участие в эксперименте.

Забор крови осуществляли натощак утром из локтевой вены в пробирку VACUTAINER (BD) с динатриевой солью ЭДТА.

Для расчета относительного содержания клеток кровь лизировали OPTILYSE C («Beckman Coulter», USA), окрашивали моноклональными антителами («Beckman Coulter», USA) и цитофлюориметрировали на приборе «Navios™» («Beckman Coulter», USA), подсчитывая не менее 10 тыс. событий.

Определяли относительное и абсолютное содержание CD45⁺CD3⁺лимфоцитов, CD45⁺CD3⁺CD4⁺клеток, CD45⁺CD3⁺CD8⁺лимфоцитов, CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺клеток, CD45⁺CD3⁺CD16⁻CD56⁺лимфоцитов, CD45⁺CD45RO⁻CD45RA⁺ и

CD45⁺CD45RO⁺CD45RA⁻лимфоцитов, CD45⁺CD19⁺клеток, CD45⁺CD5⁺CD19⁻CD27⁻ и CD45⁺CD19⁺CD5⁻CD27⁻лимфоцитов, CD45⁺CD19⁺CD5⁻CD27⁺клеток.

Общее число лейкоцитов (WBC) рассчитывали по формуле:

$WBC = a \times 50 \times 10^6/\text{л}$, где a – лейкоциты, посчитанные в камере Горяева.

Абсолютное число клеток - по формуле: $WBC \times (\%) / 100$.

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Вычисляли среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное квадратичное отклонение. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Проводили сравнение совокупностей по качественным признакам с помощью критерия Фишера. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

3 Результаты

Нами проведена сравнительная оценка иммунного статуса пациентов с COVID-19, а также больных, у которых новая коронавирусная инфекция была отягощена присоединившейся бактериальной, либо бактериально-грибковой микрофлорой.

Выявлено, что у ковидпозитивных пациентов, инфицированных штаммом Омикрон, наблюдается Т-лимфоцитопения, обусловленная пониженным относительным и абсолютным содержанием CD8⁺лимфоцитов (табл. 1).

В отличие от этой группы, у волонтеров с внебольничной пневмонией, вызванной не только SARS-CoV-2, но и другими возбудителями, возникновение Т-лимфоцитопении связано с уменьшением числа Т-хелперов. У больных COVID-19 зарегистрировано увеличение относительного и абсолютного числа NK-клеток, причем в двух других группах этот показатель не отличался от контрольных значений. У пациентов этой группы увеличивалось относительное и абсолютное число наивных Т-лимфоцитов, в то время как количество активированных/памяти Т-клеток достоверно

повышалось только у ковидпозитивных волонтеров с бактериальной либо бактериально-грибковой микрофлорой.

Только у больных из этих групп было выявлено увеличение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов за счет повышения числа В2- клеток (рис. 1, 2).

У ковиднегативных пациентов с внебольничными пневмониями, обусловленными наличием бактериальной, либо бактериально-грибковой микрофлорой, в отличие от группы ковидпозитивных, не было выявлено Т-лимфоцитопении, однако наблюдалось снижение числа CD4-клеток и увеличение количества цитотоксических лимфоцитов (табл. 3). У этих больных также было зарегистрировано повышение, по сравнению с контрольной группой, относительного и абсолютного содержания активированных/памяти Т-клеток, а также В-и В2-лимфоцитов.

4 Обсуждение

В развитии внебольничной пневмонии важную роль играет состояние эффекторов врожденного, а также клеточного и гуморального иммунитета [5]. Различные расстройства в иммунной системе, такие как нарушение формирования клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокинов, функциональной активности фагоцитирующих клеток, механизмов местной защиты, может быть причиной возникновения и неблагоприятного течения внебольничных пневмоний [7]. Клинические особенности внебольничной пневмонии определяются не только особенностями иммунного ответа, но и характером возбудителя.

Известно, что течение пневмонии у пациентов с COVID-19 отличается от внебольничной пневмонии другой этиологии. Было доказано, что снижение количества субпопуляций лимфоцитов, кроме того, что является маркером для прогнозирования тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 [11], делает пациентов с SARS-CoV-2 уязвимыми к вторичным бактериальным инфекциям [21].

В нашем исследовании при анализе иммунного статуса пациентов с пневмониями, ассоциированными с возбудителем новой коронавирусной инфекции геноварианта Омикрон, выявлено наличие Т-лимфоцитопении, снижение числа $CD8^{+}$ -лимфоцитов и увеличение относительного и абсолютного количества НК-клеток. Эти данные согласуются с результатами зарубежных исследователей, свидетельствующих о том, что относительное количество цитотоксических лимфоцитов у пациентов с COVID-19 были значительно ниже, чем у ковиднегативных пациентов с внебольничными пневмониями, в то время как относительное содержание НК достоверно выше [15]. В отличие от пациентов с легким течением болезни, принимающих участие в наших исследованиях, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 описано уменьшение циркулирующих $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ лимфоцитов, регуляторных Т-клеток и естественных киллеров [16]. Дефицит НК и $CD8^{+}$ клеток может способствовать увеличению тяжести и длительности заболевания [13]. Следует отметить, что у больных, инфицированных геновариантом SARS-CoV-2 1.617.2 (Дельта), тоже регистрировалось наличие Т-лимфоцитопении за счет снижения числа цитотоксических лимфоцитов, однако увеличения количества НК-клеток обнаружено не было [4].

У пациентов с SARS-CoV-2 геноварианта Омикрон, в отличие от инфицированных геновариантом Дельта, относительное и абсолютное количество активированных/памяти Т-клеток не отличалось от контрольных значений. Как и при доминировании геноварианта Дельта, нам не удалось выявить у ковидпозитивных пациентов достоверную разницу по сравнению контрольной группой обследованных в содержании популяций и субпопуляций В-лимфоцитов.

У больных COVID-19, обусловленной B.1.1.529 (Омикрон), у которых были верифицированы возбудители бактериальных, а также бактериальных и грибковых инфекций, в отличие от пациентов с SARS-CoV-2, наблюдалось уменьшение относительного и абсолютного числа Т-хелперов, увеличение относительного и абсолютного количества активированных/памяти Т-клеток.

У пациентов с бактериальной микрофлорой, в отличие от больных аналогичной группы, но инфицированных штаммом Дельта [4], выявлено увеличение относительного и абсолютного числа В-и В2-лимфоцитов.

У ковиднегативных пациентов с внебольничными пневмониями бактериальной и бактериально-грибковой природы, так же как и в период циркулирования SARS-CoV-2 1.617.2 (Дельта) [4], было повышено относительное и абсолютное содержание В- и В2-лимфоцитов, а также общей популяции В-клеток памяти на всех этапах исследования. В отличие от ковидпозитивных, у пациентов этих групп регистрировалось, при отсутствии Т-лимфоцитопении, снижение числа $CD4^+$ клеток и увеличение количества цитотоксических лимфоцитов, что подтверждает полученные другими авторами данные об играющих важную роль в патогенезе пневмоний нарушениях регуляторных и эффекторных функций Т- и, в меньшей степени, В-лимфоцитов. Для острой пневмонии характерно изменение баланса $CD4^+/CD8^+$ лимфоцитов в сторону снижения хелперов и превалирования цитотоксических клеток, уменьшение пролиферативной активности лимфоцитов, нарушение последовательности переключения синтеза антител [10].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в иммунном статусе больных внебольничными пневмониями, у которых верифицированы возбудители различной этиологии, выявлены изменения в относительном и абсолютном содержании Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, а также в качественном и количественном составе популяции В-лимфоцитов. Эти изменения зависят не только от природы инфекционного агента, но и от доминирующего в данный момент геноварианта SARS-CoV-2. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной 1.617.2 (Дельта) и B.1.1.529 (Омикрон), выявлены как общие нарушения (наличие Т-лимфоцитопении, обусловленной снижением числа $CD8^+$ лимфоцитов), так и характерные для каждого периода отличия: у пациентов, инфицированных Омикроном, увеличивается относительное и

237 абсолютное количество НК-клеток, а содержание активированных/памяти Т-
238 клеток не изменяется, оставаясь на уровне контроля. В отличие от
239 ковидпозитивных пациентов, у больных пневмониями бактериальной и
240 бактериально-грибковой природы увеличивается относительное и абсолютное
241 содержание В-и В2-лимфоцитов, а также общей популяции В-клеток памяти.
242 Полученные данные способствуют пониманию механизмов формирования
243 адаптивного иммунного ответа у больных внебольничными пневмониями
244 смешанной этиологии.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Относительное (%) содержание основных популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов с внебольничными пневмониями.

Table 1. Relative (%) level of major T-lymphocyte populations and subsets in patients with community-acquired pneumonia.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов периферической крови Populations and subpopulations of peripheral blood lymphocytes	Контрольная группа Control group	Группы пациентов patient groups		
		SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 бактерии bacteria	SARS-CoV-2 бактерии bacteria грибы fungi
Т-лимфоциты T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺)	63,7±2,3	55,2±2,5*	52,4±4,5*	56,5±2,9*
Т-хелперы T-helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺)	42,6±2,2	36,7±2,3	26,5±2,9* **	27,8±2,7* **
цитотоксические лимфоциты cytotoxic lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺)	22,3±2,2	16,1±2,3*	26,0±3,1 **	28,3±2,8 **
НК-клетки NK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	8,5±2,14	14,8±2,0*	9,1±3,6	12,6±2,8
TNK-клетки TNK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁻ CD56 ⁺)	5,7±1,5	3,8±1,1	3,3±1,0	3,6±1,1
наивные Т-лимфоциты naïve T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD45RO ⁻ CD45RA ⁺)	38,2±3,2	55,2±2,4*	48,1±2,2	48,8±2,1
активированные/памяти Т-лимфоциты activated/memory T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁻)	22,4±2,2	23,8±4,0	35,7±4,7*	38,0±2,7*

Примечания: * - достоверное отличие от контрольной группы (p<0,05)

** - достоверное отличие от группы пациентов с SARS-CoV-2 (p<0,05)

Notes: *- significant difference compared to control group (p<0, 05)

** - significant difference compared to patients with SARS-CoV-2 (p<0, 05)

Таблица 2. Абсолютное (x109/л) содержание основных популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов с внебольничными пневмониями.

Table 2. Absolute (x109/l) level of major T-lymphocyte populations and subsets in patients with community-acquired pneumonia.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов периферической крови Populations and subpopulations of peripheral blood lymphocytes	Контрольная группа Control group	Группы пациентов Patient groups		
		SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 бактерии bacteria	SARS-CoV-2 бактерии bacteria грибы fungi
Т-лимфоциты T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺)	1,21±0,03	0,9±0,03*	0,8±0,06*	0,7±0,02*
Т-хелперы T-helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺)	1,0±0,04	0,88±0,05	0,7±0,03* **	0,6±0,01* **
цитотоксические лимфоциты cytotoxic lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺)	0,45±0,02	0,31±0,02*	0,47±0,03 **	0,43±0,03 **
НК-клетки NK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	0,21±0,04	0,35±0,02*	0,16±0,06	0,15±0,01
ТНК-клетки TNK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁻ CD56 ⁺)	0,09±0,03	0,07±0,04	0,06±0,01	0,05±0,03
наивные Т-лимфоциты naïve T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD45RO ⁻ CD45RA ⁺)	0,75±0,04	0,9±0,05*	0,75±0,02	0,76±0,03
активированные/памяти Т-лимфоциты activated/memory T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁻)	0,35±0,04	0,4±0,03	0,59±0,03*	0,57±0,02*

Примечания: * - достоверное отличие от контрольной группы (p<0,05)

** - достоверное отличие от группы пациентов с SARS-CoV-2 (p<0,05)

Notes: *- significant difference compared to control group (p<0, 05)

** - significant difference compared to patients with SARS-CoV-2 (p<0, 05)

Таблица 3. Содержание основных популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у ковиднегативных пациентов с внебольничными пневмониями в период циркуляции геноварианта Омикрон.

Table 3. The level of major T- and B-lymphocyte populations and subsets in COVID-19-negative patients with community-acquired pneumonia during Omicron gene variant circulation.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов периферической крови Populations and subpopulations of peripheral blood lymphocytes	Контрольная группа Control group		Группы пациентов Patient groups			
			Бактерии bacteria		Бактерии, грибы bacteria, fungi	
	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$ /l)	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$ /l)	%	($\times 10^9$)/л ($\times 10^9$ /l)
Т-лимфоциты T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺)	63,7 $\pm$ 2,3	1,21 $\pm$ 0,03	58,9 $\pm$ 2,3	1,23 $\pm$ 0,07 **	61,0 $\pm$ 2,2	1,2 $\pm$ 0,06 **
Т-хелперы T-helpers (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺)	42,6 $\pm$ 2,2	1,0 $\pm$ 0,04	27,2 $\pm$ 1,3*	0,6 $\pm$ 0,04*	29,3 $\pm$ 3,3*	0,59 $\pm$ 0,03*
цитотоксические лимфоциты cytotoxic lymphocytes (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺)	22,3 $\pm$ 2,2	0,45 $\pm$ 0,02	30,4 $\pm$ 2,7*	0,9 $\pm$ 0,04* **	32,7 $\pm$ 4,4*	0,69 $\pm$ 0,04* **
NK-клетки NK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	8,5 $\pm$ 2,14	0,21 $\pm$ 0,04	10,5 $\pm$ 1,5	0,15 $\pm$ 0,01	8,4 $\pm$ 1,4	0,16 $\pm$ 0,01
TNK-клетки TNK cells (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁻ CD56 ⁺)	5,7 $\pm$ 1,5	0,09 $\pm$ 0,03	3,8 $\pm$ 1,5	0,06 $\pm$ 0,03	3,2 $\pm$ 1,8	0,07 $\pm$ 0,02
наивные Т-лимфоциты naive T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD45RO ⁻ CD45RA ⁺)	38,2 $\pm$ 3,2	0,75 $\pm$ 0,04	46,5 $\pm$ 2,2	0,78 $\pm$ 0,02	46,7 $\pm$ 2,2	0,77 $\pm$ 0,04
активированные/памяти	22,4 $\pm$ 2,2	0,35 $\pm$ 0,04	38,7 $\pm$ 3,4*	0,69 $\pm$ 0,03*	35,8 $\pm$ 3,9*	0,68 $\pm$ 0,05*

Т-лимфоциты activated/memory T-lymphocytes (CD45 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁻)				**		**
В-лимфоциты B-lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺)	9,0±1,7	0,19±0,09	16,7±2,1*	0,41±0,05*	16,8±2,3*	0,4±0,02*
В1-лимфоциты B1-lymphocytes (CD45 ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁻ CD27 ⁻)	2,1±0,3	0,04±0,004	3,7±1,2	0,03±0,01	4,5±1,8	0,05±0,02
В2-лимфоциты B2-lymphocytes (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁻)	6,6±1,4	0,11±0,04	12,1±2,4*	0,26±0,01*	12,2±1,8*	0,23±0,05*
В-клетки памяти B-Memory cells (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺)	15,3±1,2	0,32±0,1	33,9±3,2* **	0,59±0,06* **	31,4±2,7* **	0,57±0,06* **

Примечание:

* - достоверное отличие от контрольной группы ($p<0,05$);

** - достоверное отличие от показателей в аналогичной группе ковидпозитивных ($p<0,05$).

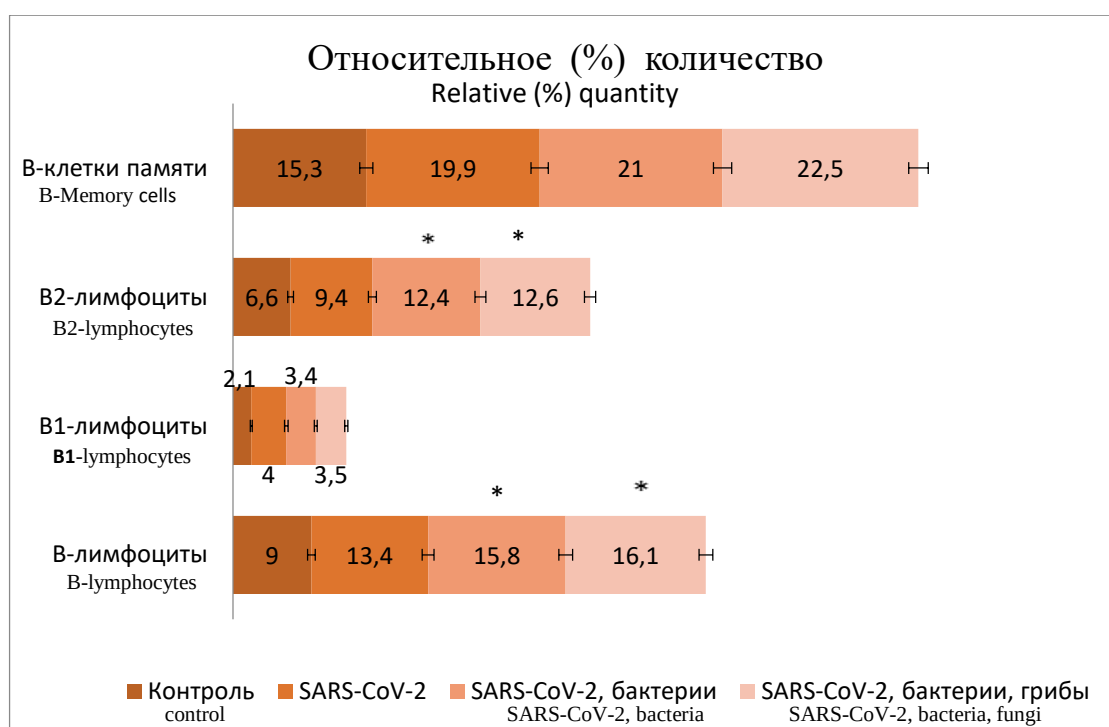
Notes: * - significant difference compared to control group ($p<0, 05$);

** - significant difference compared to similar COVID-19 patient group ($p<0, 05$).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Популяции и субпопуляции В-лимфоцитов у пациентов с внебольничными пневмониями в период доминирования геноварианта Омикрон.

Figure 1. B-lymphocyte populations and subsets in patients with community-acquired pneumonia during Omicron gene variant dominance.

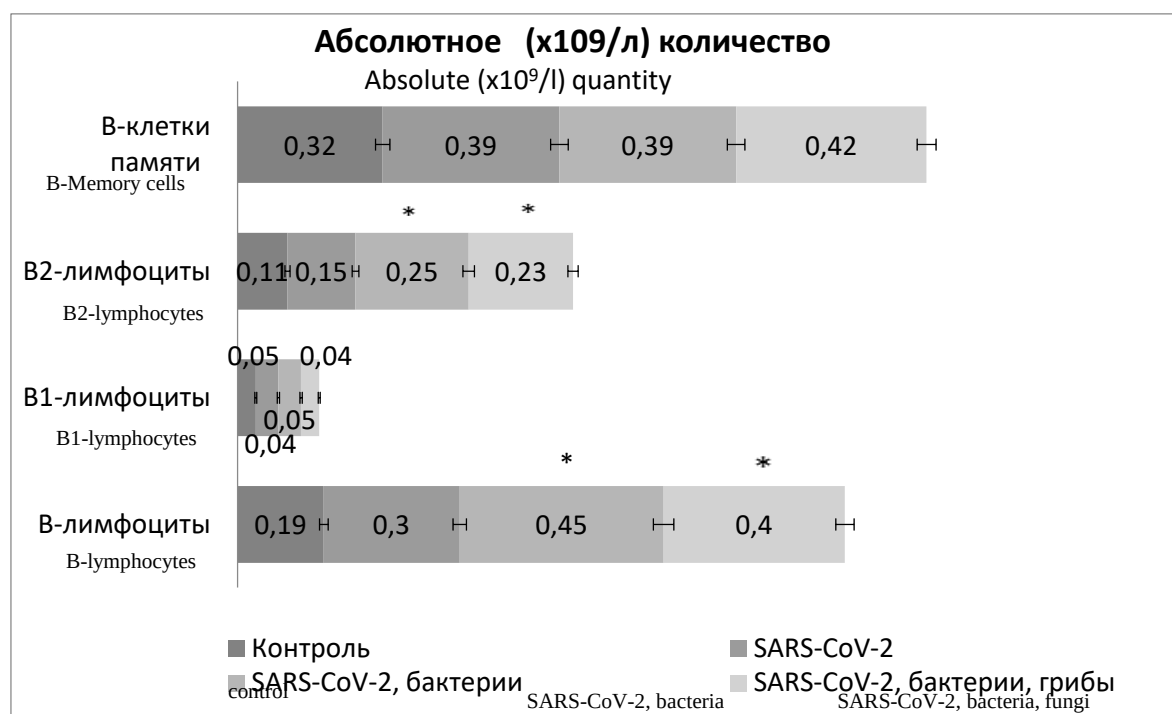


Примечания: * - достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Notes: * - significant difference compared to control group ($p < 0, 05$).

Рисунок 2. Абсолютное содержание В-лимфоцитов у пациентов с внебольничными пневмониями в период доминирования геноварианта Омикрон.

Figure 2. Absolute level of B-lymphocytes in patients with community-acquired pneumonia during Omicron gene variant dominance



Примечания: * - достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Notes: * - significant difference compared to control group ($p < 0, 05$).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Иванова Инна Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

адрес: 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького ,117/40;

факс: 8(863)267-02-23;

телефон: 8(863) 240-91-22;

e-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Ivanova Inna Aleksandrovna – Phd (Biology), Leading Researcher with Acting Head of the Immunology Laboratory, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

address: Rostov-on-don, Maxim Gorky str., 117/40;

fax: 8(863)267-02-23;

telephone: 8(863) 240-91-22;

e-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Блок 2. Информация об авторах

Филиппенко Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Filippenko Anna Vladimirovna – Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Павлович Наталья Владимировна – д.м.н, главный научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Pavlovich Natalia Vladimirovna – MD, Chief Researcher, Acting Head of the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia;

Аронова Надежда Валентиновна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Aronova Nadezhda Valentinovna – PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia;

Цимбалистова Марина Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Tsimbalistova Marina Viktorovna – PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia;

Анисимова Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Anisimova Anastasia Sergeevna – Junior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia;

Омельченко Наталья Дмитриевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Omelchenko Natalia Dmitrievna – Phd (Medicine), Senior Researcher Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Труфанова Анастасия Александровна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Trufanova Anastasia Aleksandrovna – Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Чемисова Ольга Сергеевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Chemisova Olga Sergeevna – PhD, Acting Head of the Laboratory «Collection of Pathogenic Microorganisms» Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Носков Алексей Кимович – директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Noskov Aleksey Kimovich – Director, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ
ПНЕВМОНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ДРУГИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ
IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED
PNEUMONIA ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION
AND OTHER PATHOGENS OF VIRAL AND BACTERIAL NATURE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ
IMMUNE STATUS IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, иммунный статус, популяции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты.

Keywords: COVID-19, community-acquired pneumonia, immune status, population of T-lymphocytes, B-lymphocytes.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 17, количество таблиц – 3, количество рисунков – 2.

01.02.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы //Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. №3. С. 27–46.	Avdeev S.N., Belotserkovskiy B.Z., Dehnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S., Protsenko D.N., Ratchina S.A., Sinopalnikov A.I., Yakovlev S.V., Yaroshetskiy A.I. Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community- acquired pneumonia in adults: a review. Annals of Critical Care, 2021, vol. 3, pp. 27–46.	DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3- 27-46
2	Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е.,	Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E.,	DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.6

	Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии //Acta biomedica scientifica. 2021. Т. 6, №1. С. 40-47.	Povalyaeva L.V. Features of Hematological and Hemostasiological Parameters in Coronavirus Infection COVID-19 and Community-Acquired Pneumonia. Acta biomedica scientifica, 2021, vol. 6, no. 1, pp. 40-47.	
3	Вишневский В.И., Мироненко И.И., Демьяненко О.В. Влияние тиотриазолина на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных внебольничной пневмонией //Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2018. Т. 41, № 4. С 558-567.	Vishnevsky V.I., Mironenko I.I., Demyanenko O.V. Effect of thiotriazoline on the state of cellular and humoral immunity in patients with community-acquired pneumonia. Scientific bulletin. Medicine series. Pharmacy, 2018, vol. 41, no. 4, pp. 558-567.	DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-558-567

4	Иванова И.А., Филиппенко А.В., Павлович Н.В., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Анисимова А.С., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А., Чемисова О.С., Носков А.К. Количественный и качественный состав основных популяций лимфоцитов у пациентов с внебольничными пневмониями в период пандемии COVID-19 // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2023. №3. С. 46-53.	Ivanova I.A., Filippenko A.V., Pavlovich N.V., Aronova N.V., Tsimbalistova M.V., Anisimova A.S., Omelchenko N.D., Trufanova A.A., Chemisova O.S., Noskov A.K. Quantitative and qualitative composition of the main populations of lymphocytes in patients with community-acquired pneumonia during pandemics of COVID-19, Immunopathology, allergology, infectology. 2023, no. 3, pp. 46-53.	DOI:10.14427/jipai.2023.3.46.
5	Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н., Нохрин Д.Ю. Цитокиновый профиль при внебольничной пневмонии у детей //	Iziurova N.V., Savochkina A.Yu., Uzunova A.N., Nokhrin D.Yu. Cytokine profile in community-acquired pneumonia in children. Medical Immunology (Russia).	DOI: 10.15789/1563-0625-CPI-2538

	Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 5. С. 943-954.	Meditsinskaya Immunologiya, 2022, vol. 24, no. 5, pp. 943-954.	
6	Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Тюрина Е.Б., Хайруллина Р.М., Бикметова Н.Р. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях //Медицинская иммунология. 2007. Т. 9, № 6. С. 605-612.	Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Tyurina E.B., Khairullina R.M., Bikmetova N.R. Features of immune disorders in community-acquired pneumonia. Medical immunology, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 605-612.	-
7	Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Иммунный статус больных внебольничной пневмонией и эффективность иммуновенина в комплексной терапии //Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11, № 2 (62). С.12-14	Mirkhaidarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R. The immune status of patients with community-acquired pneumonia and the effectiveness of immunovenin in complex therapy. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2016. vol. 11, no. 2 (62). pp.12-14	-

8	МУК 4.2.3115–13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 39 с.	MUC 4.2.3115–13 "Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia". Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2014. 39 p.	-
9	Невзорова В.А., Боровская Т.Ф., Дмитриева Т.Б., Скребкова Л.Д., Пазыч С.А. Состояние местного и системного иммунного ответа при внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста //Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 106-109.	Nevzorova V.A., Borovskaya T.F., Dmitrieva T.B., Skrebkova L.D., Pazyich S.A. Local and system immune response in case of community-acquired pneumonia in young patients. Pacific Medical Journal. 2009, no.3, pp. 106-109.	-
10	Парахонский А.П. Нарушения иммунной системы у больных пневмонией и методы их коррекции	Parakhonsky A.P. Disorders of the immune system in patients with pneumonia and methods of their	URL: https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=22130 1 – С. 116

	// Современные наукоемкие технологии. 2005. № 1. С. 116-117.	correction // Modern high-tech technologies, 2005, no. 1, pp. 116-117.	
11	De Rose DU, Pace PG, Ceccherini-Silberstein F, Dotta A, Andreoni M, Sarmati L, Iannetta M. T lymphocyte subset counts and interferon-gamma production in adults and children with COVID-19: a narrative review. J Pers Med, 2023, vol. 13, no. 5, pp.755.	-	DOI: 10.3390/jpm13050755
12	Ganji A. , Farahani I. , Khansarinejad B. Ghazavi A. , Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. <i>Blood Cells Mol Dis</i> , 2020, vol. 83:e102437.	-	DOI.org/10.1016/j.bcnd.2020.102437
13	Lagadinou M., Zareifopoulos N., Gkentzi D., Sampsonas F.,	-	DOI: 10.26355/eurrev_202108_26463

	Kostopoulou E., Marangos M., Solomou E. Alterations in lymphocyte subsets and monocytes in patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia: a mini review of the literature. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci, 2021, vol. 25, no. 15, pp. 5057-5062.		
14	Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin. Chem. Lab. Med, 2020, vol. 25, no. 58(7), pp. 1131-1134.	-	DOI: 10.1515/cclm-2020-0198
15	Liu G., Jiang X., Zeng X., Pan Y., Xu H. Analysis of lymphocyte subpopulations and cytokines in COVID-19-associated pneumonia and	-	DOI: 10.1155/2021/6657894

	community-acquired pneumonia. J Immunol Res, 2021, 2021: 6657894		
16	Liu Y., Tan W., Chen H., Zhu Y., Wan L., Jiang K., Guo Y., Tang K., Xie C., Yi H., Kuang Y., Luo Y. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19. BMC Infect Dis, 2021, vol. 18, no. 21(1), pp.79.	-	DOI: 10.1186/s12879-021-05792-7
17	Manickam C., Sugawara S., Reeves R.K. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020. PLoS Pathog, 2020. vol. 16, no. 8: e1008820.	-	DOI.org/10.1371/journal.ppat.1008820.

18	Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M. Clinical approach to immunocorrection in community-acquired pneumonia. Meditsinskiy sovet = Medical Council, 2017, no.11, pp. 58-63.	-	DOI.org/10.21518/2079-701X-2017-11-58-63
19	Wang T., Zhao M., Ye P., Wang Q., Zhao Y. Integrated bioinformatics analysis for the screening of associated pathways and therapeutic drugs in coronavirus disease 2019. Arch Med Res, 2021, vol. 52, no. 3, pp. 304–310.	-	DOI: 10.1016/j. arcmed.2020.11.009
20	Yang J., Zhong M., Zhang E., Hong K., Yang Q., Zhou D., Xia J., Chen Y.Q., Sun M., Zhao B., Xiang J., Liu Y., Han Y., Xu M., Zhou X., Huang C., Shang Y., Yan H. Broad phenotypic alterations	-	DOI: 10.1093/jmcb/mjab014

	and potential dysfunctions of lymphocytes in COVID-19 recovered individuals. <i>Journal of Molecular Cell Biology</i> , 2021, vol. 13, no. 3, pp.197–209.		
21	Zhou Y., Guo S., He Y., Zuo Q., Liu D., Xiao M., Fan J., Li X. COVID-19 is distinct from SARS-CoV-2-negative community-acquired pneumonia front cell. <i>Infect. Microbiol</i> , 2020, vol. 10, pp. 322.	-	DOI: 10.3389/fcimb.2020.00322