

# ИЗМЕНЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПО ДАННЫМ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ



М.А. Добрынина<sup>1,2</sup>, А.В. Зурочка<sup>1,3</sup>, М.В. Комелькова<sup>1,3</sup>, В.А. Зурочка<sup>1,3</sup>,  
Е.А. Праскурничий<sup>2</sup>, Л.В. Рябова<sup>4</sup>, А.П. Сарапульцев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия.

**Резюме.** Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной заболеваемости и смертности во всем мире. Известно, что часть пациентов полностью выздоравливают от COVID-19, тогда как около 45% людей, вне зависимости от тяжести перенесенного заболевания, страдают от различных симптомов (усталость, когнитивные нарушения, нарушение терморегуляции, кожные заболевания и пр.), которые сохраняются не менее четырех месяцев после заражения SARS-CoV-2. Подобные стойкие постинфекционные последствия известны под названиями «long-COVID», «постострые последствия COVID-19», «постковидное состояние». SARS-CoV-2-инфекция сопровождается повреждением врожденной иммунной системы. Учитывая роль натуральных киллеров и активации системы комплемента при COVID-19, регуляторные свойства CD46 и его потенциальную вовлеченность в процессы проникновения вируса в клетку, мы сочли необходимым изучить параметры иммунной системы, связанные с нарушением этих факторов врожденного иммунитета на различных субпопуляциях лейкоцитов у постковидных пациентов. Было изучено 92 параметра иммунной системы, включающие: панлейкоцитарные маркеры для гейтирования лимфоцитов, типирование Т-лимфоцитов, Т-хелперов индукторов, цитотоксических Т-лимфоцитов, NK- и TNK-клеток, Т-регуляторных клеток/ супрессоров, В-лимфоцитов, включая В-клетки памяти, активированных хелперов, раннюю актива-

## Адрес для переписки:

Добрынина Мария Александровна  
620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106,  
ИИФ УрО РАН.  
Тел.: +7 982 340-40-00 (моб.).  
E-mail: mzurochka@mail.ru

## Contacts:

Maria A. Dobrynina  
620078, Russian Federation, Ekaterinburg, Pervomaiskaya str., 106,  
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the RAS.  
Phone: +7 982 340-40-00 (mobile).  
E-mail: mzurochka@mail.ru

## Для цитирования:

Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Зурочка В.А.,  
Праскурничий Е.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Изменения  
врожденных факторов иммунной системы по данным изучения  
иммунной системы периферической крови у постковидных  
пациентов // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 5. С. 864–872.  
doi: 10.15789/2220-7619-AII-9641

## Citation:

Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Zurochka V.A.,  
Praskurnichiy E.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Alteration in innate immune  
cues assessed by analyzing peripheral blood immune system in post-COVID  
patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,  
2023, vol. 13, no. 5, pp. 864–872. doi: 10.15789/2220-7619-AII-9641

*Исследование выполнено при поддержке гранта ФГБУ «РЦНИ» № 20-515-55003 «Китай\_т» «Иммуноопосредованные механизмы SARS-CoV-2 инфекции: новые направления и новые вызовы».*

*The study was supported by the grant of Russian Center for Scientific Information No. 20-515-55003 «China\_t» «Immune-mediated mechanisms of SARS-CoV-2 infection: new directions and new challenges».*

цию лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты — поздняя активация лимфоцитов). Определение уровня общих IgM, IgG, IgA, специфических IgM, IgG к коронавирусу COVID-19, C1-ингибитора, C3a и C5a компонентов комплемента проводилось методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «Multiscan FC ThermoScientific» (КНР) с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Также было исследовано 25 параметров крови: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения, изучен их количественный и качественный состав. Результаты исследования показали, что у части пациентов спустя 6 месяцев после перенесенного COVID-19 выявлено снижение уровня NK-клеток (48%) и клеток, имеющих панлейкоцитарный маркер CD46<sup>+</sup> (64,5%). Снижение уровня NK-клеток сопровождалось повышением уровня общих Т- и В-лимфоцитов, нарушением тромбоцитарного и эритроидного ростков кроветворения. У пациентов со сниженной экспрессией CD46<sup>+</sup> на Т-лимфоцитах значительно снижено как общее количество этих клеток, так и NK-клеток. Полученные нами данные также указывают на возможное участие CD46 и в развитии инфекции SARS-CoV-2 и постковидного состояния. Таким образом, у 50–65% пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, через 6 месяцев сохраняется повреждение врожденных систем иммунитета, при этом такое нарушение сопровождается и нарушениями эритроидного и тромбоцитарного роста кроветворения. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения у таких больных иммунокорригирующей терапии.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2-инфекция, постковидные пациенты, иммунная система, натуральные киллеры (NK-клетки), Т-клетки, Т-лимфоциты, TNK-лимфоциты, В-лимфоциты, CD46.

## ALTERATION IN INNATE IMMUNE CUES ASSESSED BY ANALYZING PERIPHERAL BLOOD IMMUNE SYSTEM IN POST-COVID PATIENTS

Dobrynina M.A.<sup>a,b</sup>, Zurochka A.V.<sup>a,c</sup>, Komelkova M.V.<sup>a,c</sup>, Zurochka V.A.<sup>a,c</sup>, Praskurnichiy E.A.<sup>b</sup>, Ryabova L.V.<sup>d</sup>, Sarapultsev A.P.<sup>a,c</sup>

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

<sup>b</sup> 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

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

<sup>d</sup> South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has led to global morbidity and mortality. Some patients fully recover from COVID-19, whereas around 45% subjects suffer from various persistent symptoms (fatigue, cognitive impairment, impaired thermoregulation, skin diseases, etc.) for at least four months after SARS-CoV-2 infection regardless of disease severity. Such persistent post-infection effects are known as long-COVID, post-acute effects of COVID-19, or post-COVID state. SARS-CoV-2 infection is accompanied by damage to the innate immune system. Considering the role of natural killer cells and the activation of the complement system in COVID-19 as well as the regulatory properties related to CD46 and its potential involvement in cell virus entry, we found necessary to study immune system parameters associated with impairment of these innate immune cues on various leukocyte subpopulations in post-COVID patients. We studied 92 immune system parameters, including: pan-leukocyte markers for gated lymphocytes, phenotyping of T cells, T-helper inducers, cytotoxic T-lymphocytes, NK- and TNK-cells, T-regulatory cells/suppressors, B-lymphocytes, including B-memory cells, activated helpers, early activation of lymphocytes, activated T-lymphocytes, and late lymphocyte activation markers. Levels of total IgM, IgG, IgA, specific IgM, IgG to coronavirus COVID-19, C1-inhibitor, C3a, and C5a complement components were measured by enzyme immunoassay using Multiscan FC ThermoScientific enzyme immunoassay analyzer (China) and Vector Best reagent kits (Russia). A complete blood count was conducted to study 25 parameters: leukocyte, erythrocyte, and platelet hematopoietic lineages as well as the quantitative and qualitative composition of hematopoietic lineages. Our study results showed that in some patients, six months after suffering from COVID-19, there was a decrease in the level of NK cells (48%) and CD46<sup>+</sup> pan-leukocyte marker cells (64.5%). A decrease in NK cell levels was accompanied by increased level of total T- and B-lymphocytes, and altered platelet and erythroid hematopoietic lineages. In patients with reduced CD46 expression on T-lymphocytes, both their total count and NK cell count were significantly reduced. Our data also suggest that CD46 might be potentially involved in development of SARS-CoV-2 infection and the post-COVID state. Thus, in 50–65% of patients who have experienced SARS-CoV-2 infection, damage to the innate immune system persists after six months being accompanied by impaired erythroid and platelet hematopoietic lineages. The data obtained indicate a need for using immunocorrective therapy in such patients.

**Key words:** SARS-CoV-2 infection, post-COVID patients, immune system, natural killer cells (NK cells), T cells, T lymphocytes, TNK lymphocytes, B lymphocytes, CD46.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной заболеваемости и смертности во всем мире.

Натуральные киллеры (NK-клетки) играют определяющую роль в формировании выраженности ответа врожденного иммунитета у пациентов с COVID-19 [7], способствуя сбалансированности прямого ответа на вирус — путем устранения инфицированных клеток (дендритных клеток, моноцитов и Т-клеток). Нарушение этого баланса оказывается критичным в случае SARS-CoV-2, поскольку сверхактивный цитокиновый ответ, типичный для тяжелых случаев заболевания, приводит к развитию системных осложнений, полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, к смерти [16].

Согласно данным литературы, при тяжелом течении COVID-19 отмечается увеличение количества NK-клеток, экспрессирующих KIR2DS4, CD158i, а также изменения со стороны В-клеток, проявляющиеся снижением CD19<sup>+</sup> и CD20<sup>+/−</sup>, и падение уровня IgM [24]. Также фиксируется уменьшение количества CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов и CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> NK-клеток крови [33], что, наряду с бактериальной коинфекцией, является причиной развития бактериальных пневмоний и приводит к утяжелению состояния и, зачастую, к смерти пациента [33].

Необходимо отметить, что описанные выше результаты исследований получены у пациентов с острым течением COVID-19, тогда как исследования NK-клеток и их связей с нарушением других компартментов иммунной системы у постковидных пациентов практически не проводилось. В то же время, несмотря на то что часть пациентов полностью выздоравливают от COVID-19, около 45% людей, вне зависимости от тяжести перенесенного заболевания, страдают от различных симптомов (усталость, когнитивные нарушения, нарушение терморегуляции, кожные заболевания и пр.), которые сохраняются на протяжении не менее 4 месяцев после заражения SARS-CoV-2 [21]. Подобные стойкие постинфекционные последствия известны под названиями «long-COVID», «пост-острые последствия COVID-19», «постковидное состояние» [26].

Согласно литературным данным, проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки происходит за счет связывания S1 вирусного шипового (S) белка с ACE2 [4, 6, 12, 27, 30]. Однако могут существовать и другие механизмы попадания вируса в клетку [10], и в качестве одного из альтернативных рецепторов рассматривается CD46. CD46 — это мембранный гликопротеин I типа,

относящийся к панлейкоцитарным рецепторам, экспрессирующийся на всех ядерных клетках человека, ключевой ролью которого является регуляция системы комплемента. В то же время, многочисленные вирусные (вакцинный штамм вируса кори, аденовирусы группы В и D, вирусы герпеса 6 типа) и бактериальные (*Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes*) патогены используют его в качестве рецептора. При этом, связывание CD46 комплектом или патогенами влияет на функциональную активность, пролиферацию и дифференцировку различных иммунных клеток (макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки) [14, 23, 28]. Лигирование CD46 меняет полярность Т-клеток, предотвращая нормальные ответы на презентацию антигена, и, как следствие, модулирует иммунный ответ и меняет исход заболеваний [8]. Более того, дефицит CD46 или его лиганда (C3/C3b) приводит к нарушению Th1-ответа, увеличивая риск рецидивирующих инфекций [11]. В то же время именно нарушение Т-клеточного ответа оказывается критичным в случае SARS-CoV-2 [16], как в ходе самого заболевания [13], так и спустя длительное время после клинического выздоровления [17].

Таким образом, учитывая роль натуральных киллеров и активации системы комплемента при COVID-19, регуляторные свойства CD46 и его потенциальную вовлеченность в процессы проникновения вируса в клетку, мы сочли необходимым изучить изменение показателей иммунной системы, связанных с нарушением этих факторов врожденного иммунитета, на различных субпопуляциях лейкоцитов у постковидных пациентов.

## Материалы и методы

Было обследовано 96 пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Критерием включения в группы исследования были: подтвержденный диагноз SARS-CoV-2-инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие IgA, IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2, данные компьютерной томографии о перенесенной пневмонии (варианты: поражение от 25 до 75% легких). Кроме того, критериями включения являлись наличие жалоб на усталость, боль, ухудшение самочувствия после физической нагрузки, быстрое появление чувства усталости при выполнении привычной работы и/или во время учебы, нарушение работы сердечно-сосудистой, нервной систем, наличие когнитивных, психических и физических нарушений [3, 18]. Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Все пациенты были предварительно обследованы вра-

чом терапевтом и иммунологом-аллергологом для выявления сопутствующих заболеваний.

Определение групп сравнения проводилось по двум параметрам врожденного иммунитета: по количеству НК-клеток и панлейкоцитарному маркеру CD46<sup>+</sup>.

На первом этапе пациенты, участвующие в исследовании, были разделены по количеству НК-клеток. В качестве референсных интервалов и пороговых значений НК-клеток были приняты данные, представленные в монографии Зурочки А.В. и соавт. (2018) [1]. На втором этапе та же выборка пациентов была разделена по уровню панлейкоцитарного маркера CD46<sup>+</sup> на общей популяции Т-лимфоцитов. Для определения точки отсечения (cut-off value) по CD46<sup>+</sup> был использован ROC-анализ. Кроме того, группы были рандомизированы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям по критерию  $\chi^2$ . Таким образом, нами было выделено 4 группы сравнения:

- Группа 1 – постковидные пациенты с уровнем НК-клеток ниже нормы, n = 46;
- Группа 2 – постковидные пациенты с нормальным уровнем НК-клеток, n = 50;
- Группа 3 – постковидные пациенты со сниженным уровнем CD46<sup>+</sup>, n = 62;
- Группа 4 – постковидные пациенты с равным или повышенным уровнем CD46<sup>+</sup>, n = 34.

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.* Оценка иммунного статуса осуществлялась методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «Navios» (BeckmanCoulter, США) по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [1, 2].

В ходе исследования были определены следующие параметры: CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup> (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> (хелперы индукторы), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> (ТНК-клетки) CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>-</sup> (натуральные киллеры), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> (В-лимфоциты), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup> (Т-регуляторные клетки/супрессоры), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45<sup>+</sup>(CD46<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup>, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов), В-клеток памяти CD27<sup>+</sup> (BeckmanCoulter, «BioLegend», США).

Определение уровня общих IgM, IgG, IgA, специфических IgM, IgG к коронавирусу COVID-19, С1-ингибитора, С3а и С5а компонен-

тов комплемента проводилось методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «Multiscan FC» (Thermoscientific, Китай) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

*Гематологические исследования.* Общий анализ крови (исследовано 25 параметров: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения), а также оценка количественного и качественного состава ростков кроветворения проведены стандартизованным методом на гематологическом анализаторе «Medonic M20» (Boule Medical AB, Швеция).

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

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования при делении выборки по количеству натуральных киллеров было выявлено, что среди 96 обследованных пациентов 48% (группа 1) имели сниженный уровень абсолютного и относительного числа НК-клеток. Гейтирование лимфоцитов панлейкоцитарными маркерами CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup> показало, что у пациентов группы 1 отмечено снижение НК-клеток более чем в 2 раза по сравнению с пациентами, относящимися к группе 2 (табл. 1). При этом снижение натуральных киллеров сопровождалось повышением в 1,2 раза абсолютного и относительного числа общих Т-лимфоцитов, которое, по-видимому, происходило за счет компенсаторного увеличения субпопуляций Т-хелперов и ТНК-лимфоцитов, а также ростом общего числа В-клеток памяти. Установлено, что увеличение общего числа В-лимфоцитов сопровождалось полуторагодовым снижением уровня общего IgM (табл. 1).

Анализ показателей тромбоцитарного роста кроветворения у пациентов со сниженным уровнем НК-клеток показал повышение в 1,3 раза количества тромбоцитов, в 1,1 раза тромбоцитокрита на фоне снижения среднего объема тромбоцитов (табл. 1).

Постковидные пациенты со сниженным уровнем НК-клеток также характеризовались значительным снижением показателя гематокрита, концентрации гемоглобина в эритроцитах, среднего корпускулярного объема гемоглобина, средней концентрации корпускулярного гемоглобина (табл. 1).



**Таблица 1. Показатели иммунной системы, эритроидного, тромбоцитарного ростков кроветворения у постковидных пациентов с нарушением уровня НК-клеток**

Table 1. Parameters of the immune system, erythroid and platelet hematopoietic lineages in post-COVID patients with impaired NK cell levels

Показатели иммунной системы Indicators of immune system	Группа 1. Постковидные пациенты со сниженным уровнем НК-клеток (n = 46) Group 1. Postcovid patients with reduced NK cells (n = 46)	Группа 2. Постковидные пациенты с нормальным уровнем НК-клеток (n = 50) Group 2. Postcovid patients with normal NK cell levels (n = 50)
НК-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) отн., % NK cells (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) relative, %	6,29±0,36*	14,63±0,48
НК-клетки (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л NK cells (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	142,7±10,59*	305,76±16,37
НК-клетки (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) отн., % NK cells (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) relative, %	5,98±0,39	13,41±0,54
НК-клетки (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л NK cells (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	132,68±10,41*	276,74±15,02
Общее число Т-лимфоцитов (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) отн., % Total number of T-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) relative, %	77,49±0,84*	69,33±0,86
Общее число Т-лимфоцитов (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л Total number of T-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	1769,44 ±86,82*	1465,89±78,24
Общее число Т-лимфоцитов (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) отн., % Total number of T-lymphocytes (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) relative, %	74,61±0,95*	66,57±1,02
Общее число Т-лимфоцитов (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л Total number of T-lymphocytes (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	1711,64±86,435*	1409,63±78,93
Т-хелперы (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) отн., % T-helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) relative, %	51,32±1,8*	44,50±1,06
Т-хелперы (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л T-helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	1108,72±100,16*	985,35±51,79
ТНК-лимфоциты (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) отн., % TNK lymphocytes (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) rel, %	6,48±0,61	5,22±0,52
ТНК-лимфоциты (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л TNK lymphocytes (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	145,46±15,97*	106,37±11,24
Общее число В-лимфоцитов памяти (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> ) отн., % Total number of memory B-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> ) relative, %	4,15±0,45*	2,81±0,23
Общее число В-лимфоцитов памяти (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л Total number of memory B-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	99,04±13,45*	59,78±6,48
IgM общий, г/л IgM total, g/l	0,68±0,06*	1,03±0,12
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> кл/л The number of platelets 10 <sup>9</sup> cells/l	267,86±10,89*	211,94±7,65
Тромбоцитокрит, % Thrombocytocrit, %	0,19±0,01*	0,17±0,01
Средний объем тромбоцита, fL Average platelet volume, fL	7,61±0,15*	8,05±0,13
Концентрация гемоглобина, г/л Hemoglobin concentration, g/l	130,96±2,28*	141,94±2,17
Гематокрит, % Hematocrit, %	38,94±0,62*	41,672±0,59
Средний корпускулярный объем гемоглобина, пг Average corpuscular volume of hemoglobin, pg	28,66±0,41*	30,1±0,25
Средняя концентрация корпускулярного гемоглобина, г/л Average concentration of corpuscular hemoglobin, g/l	337,08±1,44*	341,76±1,28

Примечание. Данные представлены в виде M±m; \* — достоверность различий между группами p &lt; 0,05.

Note. Data are presented as M±m; \* — significant differences between groups, p &lt; 0.05.

При делении выборки по уровню панлейкоцитарного маркера CD46<sup>+</sup> было выявлено, что среди 96 обследованных пациентов у 64,5% с постковидным синдромом (группа 3) отмечено значительное снижение экспрессии CD46<sup>+</sup> на Т-лимфоцитах (табл. 2). При этом пациенты группы 3 характеризуются снижением уровня абсолютного и относительного числа как Т-лимфоцитов, так и клеток, отвечающих за врожденный противовирусный иммунитет (NK-клетки).

При делении выборки по панлейкоцитарному маркеру CD46<sup>+</sup> видно, что количество Т-лимфоцитов у лиц с патологией врожденного иммунитета значительно ниже (группа 3, табл. 2), чем при делении по количеству NK-клеток (группа 1, табл. 1). Причиной таких различий может являться то, что процент пациентов, имеющих более низкий уровень CD46<sup>+</sup> лейкоцитов в 1,3 раза больше, чем лиц, имеющих резкое снижение NK-клеток. Из этого следует, что в группе 3 есть больные, уровень NK-клеток у которых мог быть нормальным или даже повышенным. Об этом свидетельствуют данные табл. 2, где показано, что количество этих клеток в среднем выше, чем в группе 1. В то же время, исходя из данных табл. 1 и 2, уровень Т-лимфоцитов у постковидных пациентов группы 1 выше, чем у постковидных пациентов группы 3, что, вероятно, связано с наличием в этой группе лиц, у которых, несмотря на снижение уровня NK-клеток, общее количество Т-лимфоцитов было в норме или повышено.

Таким образом, при обсчете по разным исходным точкам иммунной системы (формирование групп по снижению/норме NK-клеток и панлейкоцитарному маркеру CD46<sup>+</sup> состав групп может сильно различаться и иметь как общие признаки, так и существенные различия.

Все это свидетельствует о том, что при анализе полученных результатов, нужно проводить более глубокие исследования популяционного состава лейкоцитов с учетом разных точек повреждения системы иммунитета.

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что у части пациентов, ранее перенесших SARS-CoV-2-инфекцию и страдающих постковидным синдромом, четко прослеживается фенотип, связанный с нарушением систем врожденного иммунитета, включающий в себя снижение NK-клеток и панлейкоцитарного рецептора CD46<sup>+</sup>.

Ранее другими авторами было показано, что в течении первых 3 месяцев после выздоровления у пациентов с легкой и средней тяжестью течения острого COVID-19 наблюдалось значительное снижение общего количества NK-клеток [25]. Эти данные согласуются с результатами наших исследований и свидетельствуют о том, что COVID-19 может влиять на количество и функции клеток врожденной иммунной системы (в том числе натуральных киллеров), приводя к развитию постострых последствий заболевания. В силу этого эпигенетическая память иммунных клеток врожденного иммунитета и их предшественников может играть роль в развитии постковидных нарушений [5].

Отмеченные нарушения элементов врожденного иммунитета сопровождались изменениями в эритроцитарном и тромбоцитарном ростках кроветворения. Снижение эритроцитарных индексов может свидетельствовать о нарушении оксигенации организма. Было высказано предположение об ингибировании метаболизма гема путем связывания вирусного белка ORF8 с порфирином [15, 32]. Гемоглобин крови является наиболее простым для

**Таблица 2. Сравнение показателей субпопуляций лимфоцитов постковидных пациентов при гейтировании панлейкоцитарным маркером CD46<sup>+</sup>**

Table 2. Comparison of indices of lymphocyte subpopulations in post-COVID patients gated on CD46<sup>+</sup> pan-leukocyte marker

Показатели субпопуляций лимфоцитов Indicators of lymphocytes subpopulations	Группа 3. Постковидные пациенты со сниженным уровнем CD46 <sup>+</sup> (n = 62) Group 3. Post-COVID patients with reduced CD46 <sup>+</sup> levels (n = 62)	Группа 4. Постковидные пациенты с равным или повышенным уровнем CD46 <sup>+</sup> (n = 34) Group 4. Post-COVID patients with equal or elevated CD46 <sup>+</sup> levels (n = 34)
Общее число Т-лимфоцитов (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) отн., % Total number of T-lymphocytes (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) relative, %	69,75±1,51*	74,85±0,90
Общее число Т-лимфоцитов (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л Total number of T-lymphocytes (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	1427,46±57,93*	1753,30±112,50
NK-клетки (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) отн., % NK cells (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) relative, %	6,48±0,39*	13,13±1,14
NK-клетки (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) абс., 10 <sup>6</sup> кл/л NK cells (CD46 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) abs., 10 <sup>6</sup> cells/l	145,50±15,97*	276,90±26,45

**Примечание.** Данные представлены в виде M±m; \* — достоверность различий между группами p < 0,05.

Note. Data are presented as M±m; \* — reliability of differences between groups p < 0.05.

измерения гемопротеином, однако в метаболизме клеток принимает участие большое количество других важных белков, представляющих собой гемопротеины (миоглобин, каталаза, циклооксигеназа, пероксидаза, цитохром р450 и синтаза оксида азота, митохондриальные белки), содержание которых, по-видимому, также может снижаться при COVID-19. Подобные события приводят к белковой дисфункции, повреждению клеток, потере энергии митохондриями и утечке железа с последующим повышением уровня ферритина в сыворотке, а также к усталости и объективной мышечной слабости, о которых сообщают пациенты [22].

Кроме того, для постковидных пациентов с нарушенным иммунным статусом характерны тромботические осложнения [31]. Установлено повышение общего количества тромбоцитарных пластинок при одновременном снижении их среднего объема. Согласно литературным данным, нарушение регуляции врожденной и адаптивной иммунных систем является одним из критических факторов, вызывающих тромбоз при COVID-19 [29]. Sumbalova Z. и соавт. (2022) показали, что у пациентов после COVID-19 снижены функция дыхательной цепи митохондрий тромбоцитов, окислительное фосфорилирование и уровень эндогенного CoQ10, что приводит к нарушению их функциональной активности [29].

Согласно литературным данным, CD46 играет значительную роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, а нарушения CD46-опосредованных сигнальных путей приводят к врожденным иммунодефицитам. Так, пациенты с мутациями в CD46 не генерируют Th1 ответ, что приводит к развитию у них тяжелых рецидивирующих инфекций [11]. Oliago J. и соавт. (2006) установили, что лигирование CD46 на НК-клетках влияет на поляризацию в направлении клеток-мишеней и снижает их цитотоксичность [20]. Эти результаты демонстрируют возможный механизм нарушения нормальной передачи сигналов между иммунными клетками, опосредованный патогенами, которые связывают CD46 [20].

Результаты настоящего исследования показали значительное снижение у постковидных

пациентов как общего количества Т-лимфоцитов, так и НК-клеток, несущих на своей поверхности рецептор CD46. По-видимому, именно лигирование CD46 вирусом индуцирует его подавление [19]. Известно, что в супернатантах CD46-активированных Т-клеток выделение CD46 приводит к образованию растворимого CD46 (sCD46), способного связывать лиганды. В свою очередь, активированные Т-клетки секретируют C3b, который связывается с выделенным sCD46 и приводит к ингибированию Т-клеток в петле отрицательной обратной связи [19]. Вероятно именно эти механизмы иммунопатогенеза определяют дисфункцию Т-клеточного звена и, как следствие, приводят к развитию постострых симптомов COVID-19, что требует создания принципиально новых подходов к иммунокоррекции.

## Выводы

У части постковидных пациентов через 6 месяцев и более сохранялось повреждение врожденных факторов иммунной системы, а именно снижение уровня НК-клеток (48%) и клеток, имеющих панлейкоцитарный маркер CD46<sup>+</sup> (64,5%).

Снижение количества натуральных киллеров сопровождалось повышением уровня общих Т-лимфоцитов, преимущественно за счет Т-хелперов и ТНК-лимфоцитов, и ростом общих В-клеток памяти, которое сочеталось со снижением уровня общего IgM.

Снижение уровня НК-клеток сопровождалось нарушением тромбоцитарного (повышением уровня тромбоцитов, тромбоцитокрита на фоне снижения среднего объема тромбоцитов) и эритроидного (снижением гемоглобина, гематокрита, среднего корпускулярного объема гемоглобина, средней концентрации корпускулярного гемоглобина) ростков кроветворения.

У пациентов со сниженной экспрессией CD46<sup>+</sup> на Т-лимфоцитах значительно снижено как общее количество этих клеток, так и НК-клеток. Полученные нами данные указывают на возможное участие CD46 в развитии инфекции SARS-CoV-2 и постковидного состояния.

## Список литературы/References

1. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [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. 720 p. (In Russ.)*]
2. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тоголян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8, № 4 (17). С. 974–992. [Khaidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolian A.A. Standardized technology «Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorometer-analyzers». *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2014, vol. 8, no. 4 (17), pp. 974–992. (In Russ.)*]
3. Agergaard J., Ullahammer W.M., Gunst J.D., Østergaard L., Schiøttz-Christensen B. Characteristics of a Danish post-COVID cohort referred for examination due to persistent symptoms six months after mild acute COVID-19. *J. Clin. Med., 2022, vol. 11, no. 24: 7338. doi: 10.3390/jcm11247338*

4. Ashraf U.M., Abokor A.A., Edwards J.M., Waigi E.W., Royfman R.S., Hasan S.A., Smedlund K.B., Hardy A.M.G., Chakravarti R., Koch L.G. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiol. Genomics*, 2021, vol. 53, no. 2, pp. 51–60. doi: 10.1152/physiolgenomics.00087.2020
5. Cheong J.G., Ravishankar A., Sharma S., Parkhurst C.N., Grassmann S.A., Wingert C.K., Laurent P., Ma S., Paddock L., Miranda I.C., Karakaslar E.O., Nehar-Belaid D., Thibodeau A., Bale M.J., Kartha V.K., Yee J.K., Mays M.Y., Jiang C., Daman A.W., Martinez de Paz A., Ahimovic D., Ramos V., Lercher A., Nielsen E., Alvarez-Mulet S., Zheng L., Earl A., Yallowitz A., Robbins L., LaFond E., Weidman K.L., Racine-Brzostek S., Yang H.S., Price D.R., Leyre L., Rendeiro A.F., Ravichandran H., Kim J., Borczuk A.C., Rice C.M., Jones R.B., Schenck E.J., Kaner R.J., Chadburn A., Zhao Z., Pascual V., Elemento O., Schwartz R.E., Buenostro J.D., Niec R.E., Barrat F.J., Lief L., Sun J.C., Ucar D., Josefowicz S.Z. Epigenetic memory of coronavirus infection in innate immune cells and their progenitors. *Cell*, 2023, vol. 186, no. 18, pp. 3882–3902.e24. doi: 10.1016/j.cell.2023.07.019
6. Costa L.B., Perez L.G., Palmeira V.A., Macedo E., Cordeiro T., Ribeiro V.T., Lanza K., Simões E., Silva A.C. Insights on SARS-CoV-2 molecular interactions with the renin-angiotensin system. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2020, vol. 8: 559841. doi: 10.3389/fcell.2020.559841
7. D'Alessandro M., Bergantini L., Cameli P., Curatola G., Remediani L., Sestini P., Bargagli E.; Siena COVID Unit. Peripheral biomarkers' panel for severe COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 1230–1232. doi: 10.1002/jmv.26577
8. Hawkins E.D., Oliaro J. CD46 signaling in T cells: linking pathogens with polarity. *FEBS Lett.*, 2010, vol. 584, no. 24, pp. 4838–4844. doi: 10.1016/j.febslet.2010.09.003
9. Iba T., Levy J.H. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2022, vol. 32, no. 5, pp. 249–256. doi: 10.1016/j.tcm.2022.02.008
10. Koch J., Uckeley Z.M., Doldan P., Stanifer M., Boulant S., Lozach P.Y. TMPRSS2 expression dictates the entry route used by SARS-CoV-2 to infect host cells. *EMBO J.*, 2021, vol. 40, no. 16: e107821. doi: 10.15252/emboj.2021107821
11. Le Fric G., Sheppard D., Whiteman P., Karsten C.M., Shamoun S.A., Laing A., Bugeon L., Dallman M.J., Melchionna T., Chillakuri C., Smith R.A., Drouet C., Couzi L., Fremaux-Bacchi V., Köhl J., Waddington S.N., McDonnell J.M., Baker A., Handford P.A., Lea S.M., Kemper C. The CD46-Jagged1 interaction is critical for human TH1 immunity. *Nat. Immunol.*, 2012, vol. 13, no. 12, pp. 1213–1221. doi: 10.1038/ni.2454
12. Leowattana W., Leowattana T., Leowattana P. Circulating angiotensin converting enzyme 2 and COVID-19. *World J. Clin. Cases*, 2022, vol. 10, no. 34, pp. 12470–12483. doi: 10.12998/wjcc.v10.i34.12470
13. Li M., Guo W., Dong Y., Wang X., Dai D., Liu X., Wu Y., Li M., Zhang W., Zhou H., Zhang Z., Lin L., Kang Z., Yu T., Tian C., Qin R., Gui Y., Jiang F., Fan H., Heissmeyer V., Sarapultsev A., Wang L., Luo S., Hu D. Elevated exhaustion levels of NK and CD8<sup>+</sup> T cells as indicators for progression and prognosis of COVID-19 disease. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 580237. doi: 10.3389/fimmu.2020.580237
14. Liszewski M.K., Atkinson J.P. Membrane cofactor protein (MCP; CD46): deficiency states and pathogen connections. *Curr. Opin. Immunol.*, 2021, vol. 72, pp. 126–134. doi: 10.1016/j.coi.2021.04.005
15. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin to disrupt respiratory function and escape immunity by capsid-like system. *ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage*, 2023. doi: 10.26434/chemrxiv-2021-dtpv3-v12
16. Masselli E., Vaccarezza M., Carubbi C., Pozzi G., Presta V., Mirandola P., Vitale M. NK cells: a double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv. Biol. Regul.*, 2020, vol. 77: 100737. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100737
17. Mitsuyama Y., Yamakawa K., Kayano K., Maruyama M., Wada T., Fujimi S. Prolonged enhancement of cytotoxic T lymphocytes in the post-recovery state of severe COVID-19. *J. Intensive Care*, 2021, vol. 9, no. 1: 76. doi: 10.1186/s40560-021-00591-3
18. Munblit D., Nicholson T., Akrami A., Apfelbacher C., Chen J., De Groote W., Diaz J.V., Gorst S.L., Harman N., Kokorina A., Oliaro P., Parr C., Preller J., Schiess N., Schmitt J., Seylanova N., Simpson F., Tong A., Needham D.M., Williamson P.R., PC-COS project steering committee. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.*, 2022, vol. 10, no. 7, pp. 715–724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2
19. NiChoileain S., Astier A.L. CD46 processing: a means of expression. *Immunobiology*, 2012, vol. 217, no. 2, pp. 169–175. doi: 10.1016/j.imbio.2011.06.003
20. Oliaro J., Pasam A., Waterhouse N.J., Browne K.A., Ludford-Menting M.J., Trapani J.A., Russell S.M. Ligation of the cell surface receptor, CD46, alters T cell polarity and response to antigen presentation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 49, pp. 18685–18690. doi: 10.1073/pnas.0602458103
21. O'Mahoney L.L., Routen A., Gillies C., Ekezie W., Welford A., Zhang A., Karamchandani U., Simms-Williams N., Cassambai S., Ardavani A., Wilkinson T.J., Hawthorne G., Curtis F., Kingsnorth A.P., Almaqhawi A., Ward T., Ayoubkhani D., Banerjee A., Calvert M., Shafran R., Stephenson T., Sterne J., Ward H., Evans R.A., Zaccardi F., Wright S., Khunti K. The prevalence and long-term health effects of long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2022, vol. 55: 101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762
22. Pasini E., Corsetti G., Romano C., Scarabelli T.M., Chen-Scarabelli C., Saravolatz L., Dioguardi F.S. Serum metabolic profile in patients with long-Covid (PASC) syndrome: clinical implications. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, vol. 8: 714426. doi: 10.3389/fmed.2021.714426
23. Persson B.D., John L., Rafie K., Strebl M., Frängsmyr L., Ballmann M.Z., Mindler K., Havenga M., Lemckert A., Stehle T., Carlson L.A., Arnberg N. Human species D adenovirus hexon capsid protein mediates cell entry through a direct interaction with CD46. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2021, vol. 118, no. 3: e2020732118. doi: 10.1073/pnas.2020732118
24. Rendeiro A.F., Casano J., Vorkas C.K., Singh H., Morales A., DeSimone R.A., Ellsworth G.B., Soave R., Kapadia S.N., Saito K., Brown C.D., Hsu J., Kyriakides C., Chiu S., Cappelli L.V., Cacciapuoti M.T., Tam W., Galluzzi L., Simonson P.D., Elemento O., Salvatore M., Inghirami G. Profiling of immune dysfunction in COVID-19 patients allows early prediction of disease progression. *Life Sci. Alliance*, 2020, vol. 4, no. 2: e202000955. doi: 10.26508/lsa.202000955
25. Ruenjaiman V., Sodsai P., Kueanjinda P., Bunrasmeew W., Klinchanhom S., Reantragoon R., Tunvirachaisakul C., Manothum-metha K., Mejun N., Liengswangwong K., Torvorapanit P., Paitoonpong L., Pucharoen O., Palaga T., Hirankarn N.; study team. Impact of SARS-CoV-2 infection on the profiles and responses of innate immune cells after recovery. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2022, vol. 55, no. 6, pt. 1, pp. 993–1004. doi: 10.1016/j.jmii.2022.09.001



26. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V., WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.*, 2022, vol. 22, no. 4, pp. e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
27. Steenblock C., Toepfner N., Beuschlein F., Perakakis N., Mohan Anjana R., Mohan V., Mahapatra N.R., Bornstein S.R. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2023: 101761. doi: 10.1016/j.beem.2023.101761
28. Stein K.R., Gardner T.J., Hernandez R.E., Kraus T.A., Duty J.A., Ubarretxena-Belandia I., Moran T.M., Tortorella D. CD46 facilitates entry and dissemination of human cytomegalovirus. *Nat. Commun.*, 2019, vol. 10, no. 1:2699. doi: 10.1038/s41467-019-10587-1
29. Sumbalova Z., Kucharska J., Palacka P., Rausova Z., Langsjoen P.H., Langsjoen A.M., Gvozdjakova A. Platelet mitochondrial function and endogenous coenzyme Q10 levels are reduced in patients after COVID-19. *BratislLekListy*, 2022, vol. 123, no. 1, pp. 9–15. doi: 10.4149/BLL\_2022\_002
30. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 76, pp. 14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
31. Wang C., Yu C., Jing H., Wu X., Novakovic V.A., Xie R., Shi J. Long COVID: the nature of thrombotic sequelae determines the necessity of early anticoagulation. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2022, vol. 12: 861703. doi: 10.3389/fcimb.2022.861703
32. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage*, 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9.
33. Wu Y., Huang X., Sun J., Xie T., Lei Y., Muhammad J., Li X., Zeng X., Zhou F., Qin H., Shao L., Zhang Q. Clinical characteristics and immune injury mechanisms in 71 patients with COVID-19. *mSphere*, 2020, vol. 5, no. 4: e00362-20. doi: 10.1128/mSphere.00362-20

**Авторы:**

**Добрынина М.А.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; доцент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, Москва, Россия;

**Зурочка А.В.**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; зав. лабораторией биотехнологий Научно-образовательного Российско-Китайского Центра системной патологии Южно-Уральского государственного университета (Научного исследовательского университета), г. Челябинск, Россия;

**Комелькова М.В.**, д.б.н., зав. лабораторией системной патологии и перспективных лекарственных средств Научно-образовательного Российско-Китайского Центра системной патологии Южно-Уральского государственного университета (Научного исследовательского университета), г. Челябинск, Россия;

**Зурочка В.А.**, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории биотехнологий Научно-образовательного Российско-Китайского Центра системной патологии Южно-Уральского государственного университета (Научного исследовательского университета), г. Челябинск, Россия;

**Праскурничий Е.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации — Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, Москва, Россия;

**Рябова Л.В.**, д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск, Россия

**Сарапульцев А.П.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; руководитель Научно-образовательного Российско-Китайского Центра системной патологии Южно-Уральского государственного университета (Научного исследовательского университета), г. Челябинск, Россия.

**Authors:**

**Dobryнина M.A.**, PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Immunology of the Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Regional Branch of the RAS, Yekaterinburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

**Zurochka A.V.**, DSc (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Researcher, Institute of Immunology and Physiology Ural Regional Branch of the RAS, Yekaterinburg, Russian Federation; Head of the Biotechnology Laboratory, Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation;

**Komelkova M.V.**, DSc (Biology), Head of the Laboratory of Systemic Pathology and Promising Medicines, Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation;

**Zurochka V.A.**, DSc (Medicine), Senior Researcher, Institute of Immunology and Physiology, Ural Regional Branch of the RAS, Yekaterinburg, Russian Federation; Senior Researcher, Biotechnology Laboratory, Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation;

**Praskurnichiy E.A.**, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

**Ryabova L.V.**, DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency Medicine, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation;

**Sarapultsev A.P.**, DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Regional Branch of the RAS, Yekaterinburg, Russian Federation; Head of the Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation.