

**НАРУШЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ЧЕРЕЗ 6-12
МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ, СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Зурочка А. В. ^{1,6},

Добрынина М. А. ^{1,2,6},

Сафронова Э. А. ^{2,5},

Зурочка В. А. ^{1,6},

Зуйкова А. А. ⁶,

Сарапульцев Г. П. ⁴,

Забков О. И. ⁶,

Мосунов А. А. ^{3,6},

Верховская М. Д. ^{3,6},

Дукардт В. В. ⁶,

Фомина Л. О. ⁶,

Костоломова Е. Г. ⁷,

Останкова Ю. В. ⁸,

Кудрявцев И. В. ⁹,

Тотолян А. А. ⁸

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия.
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» ФМБА, г. Москва, Россия.
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Россия.
- ⁴ 354й Военный клинический госпиталь ЦВО, г. Екатеринбург, Россия.
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Южно-Уральский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Челябинск, Россия.
- ⁶ Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора г. Екатеринбург, Россия.
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тюменский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Тюмень, Россия.
- ⁸ Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора.
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия.

**ALTERATIONS IN T CELL IMMUNITY OVER 6-12 MONTHS POST
COVID-19 INFECTION IN CONVALESCENT INDIVIDUALS, A
SCREENING STUDY**

Zurochka A. V. ^{a, f},

Dobrynina M. A. ^{a, b, f},

Safronova E. A. ^{b, e},

Zurochka V. A. ^{a, f},

Zuikova A. A. ^f,

Sarapultsev G. P. ^d,

Zabkov O. I. ^f,

Mosunov A. A. ^{c, f},

Verkhovskaya M. D. ^{c, f},

Ducardt V. V. ^f,

Fomina L. O. ^f,

Kostolomova E. G. ^g,

Ostankova Yu. V. ^k,

Kudryavtsev I. V. ^l,

Totolian A. A. ^k

^a Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

^b University of Innovation and Continuing Education of the State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

^c Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chelyabinsk State University", Chelyabinsk, Russia.

^d Federal State Institution "354 Military Clinical Hospital" of the Russian Ministry of Defense, Ekaterinburg, Russia.

^e South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

^f Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia.

^g Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia; University SRI of medical biotechnology and biomedicine of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia.

^k St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia.

^l Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

Резюме

При острой вирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, отмечается снижение уровня Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов, что, по-видимому, тесно связано с нарушениями функционирования тимуса, которые могут сохраняться длительное время после перенесенного заболевания. Поэтому целями данного исследования явились изучение уровня Т-клеточных эксцизионных колец (TREC, от англ. «T-cell receptor excision circles»), а также оценка состояния иммунной системы пациентов на основе скрининга по основным субпопуляциям лимфоцитов периферической крови человека после перенесенного COVID-19. Были сформированы следующие группы пациентов: пациенты, которые были обследованы через 6-12 месяцев после перенесенного острого COVID-19 с нормальным содержанием TREC (TREC_n, n=109); пациенты, которые также были обследованы через 6-12 месяцев после перенесенного острого COVID-19, но обладавшие сниженным содержанием TREC в периферической крови (TREC_{low}, n=29); условно здоровые добровольцы (НС, n=18). Для оценки уровней TREC применяли набор реагентов «TREC/KREC-AMP PS», для выявления основных субпопуляций лимфоцитов использовали многоцветную проточную цитометрию. Обследованные группы достоверно не различались по уровню CD3⁺ клеток. Однако, в случае CD4⁺ Т-клеток было обнаружено, что обе группы пациентов TREC_{low} и TREC_n длительное время сохраняют сниженное относительное содержание этих клеток в циркулирующей крови по сравнению с контрольными значениями (40,8% (31,6; 50,1) и 46,4% (40,0; 53,0) против 53,5% (47,36; 56,9) при p<0,001 и p=0,004, соответственно). Абсолютное содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов у TREC_{low} пациентов было снижено как НС, так и TREC_n (701 кл/1мкл (478; 807) против 1005 кл/1мкл (700; 1419) при p=0,020 и 876 кл/1мкл (661; 1046) при p=0,008, соответственно). Содержания CD8⁺ Т-лимфоцитов было достоверное увеличено в обеих группах пациентов после острого COVID-19 – 29,4% (20,7;

39,7) в группе TRECLow, 26,5% (21,1; 32,7) в группе TRECn против 21,3% (17,1; 26,0) в группе сравнения при $p=0,024$ и $p=0,026$, соответственно. Кроме того, в группе TRECn абсолютное содержание CD8+ Т-клеток достоверно превосходило значения контроля (508 кл/1мкл (372; 622) против 356 кл/1мкл (247; 531) при $p=0,044$). Полученные нами результаты указывают факт нарушения функционирования Т-клеточного звена приобретенного иммунитета у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, которые могут быть тесно связаны с процессами созревания и дифференцировки Т-клеток в тимусе. Длительное снижение уровня TREC в циркуляции может оказывать существенные влияния на состояние иммунной системы пациентов и нуждается в проведении иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: проточная цитометрия; уровень TРЕК; Т-лимфоциты; Т-хелперы; цитотоксические Т-лимфоциты; пост COVID-19.

Abstract

Acute COVID-19 is a viral infection caused by a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that results in dramatically decreased peripheral blood CD3⁺ T cell count apparently due to alterations of thymic T cell maturation, that can persist long term afterwards. Therefore, we analyzed the levels of peripheral blood TRECs (T-cell receptor excision circles), and investigated the main alterations in peripheral blood T cell subsets in COVID-19 convalescents. We performed molecular quantification of TRECs with «TREC/KREC-AMP PS» kit and flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocytes from three groups of patients. The first group contained 109 samples from COVID-19 convalescents (6-12 month post-acute COVID-19) with normal levels of TRECs (TREC_n); the second was formed from COVID-19 convalescents (6-12 month post-acute COVID-19) with decreased levels of TRECs (TREC_{low}, n=29), and healthy control group (HC, n=18). We noticed no significant differences between all three groups in CD3⁺ T cell relative and absolute numbers. However, CD4⁺ T cell frequencies were decreased in TREC_{low} and TREC_n groups compared to HC (40,8% (31,6; 50,1) and 46,4% (40,0; 53,0) vs. 53,5% (47,36; 56,9), p<0,001 and p=0,004, respectively). Furthermore, Th cell levels were decreased in TREC_{low} patients vs. HC and TREC_n groups (701 cell/1μL (478; 807) vs. 1005 cell/1μL (700; 1419), p=0,020, and 876 cell/1μL (661; 1046), p=0,008, respectively). Finally, both groups of COVID-19 convalescents had increased frequencies of circulating CD8⁺ T cells – 29,4% (20,7; 39,7) in TREC_{low} group, 26,5% (21,1; 32,7) in TREC_n group vs. 21,3% (17,1; 26,0) in healthy controls (p=0,024 and p=0,026, respectively). In TREC_n group, CD8⁺ T cell count was elevated vs. control range (508 cell/1μL (372; 622) vs. 356 cell/1μL (247; 531), p=0,044). Thus, COVID-19 convalescents (6-12 month post-acute COVID-19) showed an imbalance in CD4⁺ and CD8⁺ T cell level even at 6–12 months post-acute SARS-CoV-2 infection, and the observed changes in peripheral blood T cells could be closely related to the alterations in thymic T cell maturation and differentiation. Such a long-term decline in TREC levels in the circulation may

have a profound impact on immune system functions and requires immunocorrection therapy.

Keywords: flow cytometry; TRECs level; T cells; Th cells; CD8+ T cells; post COVID-19.

1 Введение

2 Одной из отличительных характеристик острой вирусной инфекции,
3 вызванной инвазией вируса SARS-CoV-2, является выраженное снижение
4 уровня лимфоцитов в периферической крови пациентов, что уже отмечалось в
5 самых первых исследованиях. Так, в рамках общего пула лейкоцитов
6 периферической крови у больных COVID-19 отмечалось снижение Т-
7 лимфоцитов по мере увеличения тяжести заболевания, тогда как повышение
8 доли этих клеток могло рассматриваться в качестве благоприятного признака
9 [23]. Более того, содержание Т-лимфоцитов в периферической крови
10 находилось в обратной зависимости от концентраций IL-6 и IL-10, уровень
11 которых при инфицировании SARS-COV-2 возрастал по мере увеличения
12 тяжести течения заболевания [11]. Пониженный уровень Т-лимфоцитов в
13 динамике наблюдений, равно как и CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток, был
14 характерен для больных тяжелой формой течения заболевания при сравнении
15 со средней тяжестью [22]. Кроме того, была обнаружена зависимость между
16 уровнем Т-клеток в циркуляции и тяжестью течения COVID-19, выраженной
17 в баллах шкалы APACHE III [21]. Столь же важные результаты были получены
18 при оценке степени зрелости CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, циркулирующих в
19 периферической крови пациентов в острой фазе заболевания, выявившие, в
20 первую очередь, снижение уровня «наивных» Т-клеток обеих популяций
21 [9,20,25,24].

22 Снижение уровня «наивных» Т-клеток, обладающих широким спектром
23 уникальных специфичностей Т-клеточных рецепторов, характерно для
24 различных вирусных и бактериальных инфекций, которые негативно влияют
25 на функцию тимуса за счет прямого воздействия на клетки микроокружения
26 тимуса, как это было показано для SARS-CoV-2 [31], или за счет системных
27 эффектов растворимых факторов, высвобождаемых в кровоток, таких как
28 глюкокортикоиды и провоспалительные цитокины [13,16]. Именно поэтому
29 анализ содержания «наивных» Т-клеток, прошедших антиген-зависимую

30 дифференцировку в тимусе и вышедших в периферическую кровь, может быть
31 важнейшим методов для оценки эффективности тимопоэза. Для этих целей
32 традиционно применяют несколько методических подходов, включая анализ
33 экспрессии CD31, позволяющих выявить циркулирующие «ранние
34 тимические мигранты» с фенотипом CD31+CD45R0–CD62L+ [18] при
35 помощи проточной цитометрии или определение уровня Т-клеточных
36 эксцизионных колец (TREC, от англ. «T-cell receptor excision circles») [5].
37 TREC – это внехромосомные продукты кругового вырезания молекул ДНК
38 при перестройке генов Т-клеточных рецепторов (TCR) в ходе соматической
39 рекомбинации ДНК, которые образуются при созревании Т-клеток в тимусе.
40 Кольцевые молекулы TREC образуются в дважды-негативных тимоцитах
41 (DN4 тимоциты) на этапе перестройки α -цепи TCR при рекомбинации
42 элементов δ Rec и ψ J α с последующей делецией локуса TCR δ . TREC
43 обнаруживаются в тимоцитах и «наивных» Т-лимфоцитах при помощи
44 методов молекулярной биологии, что делает данный подход к анализу
45 эффективности функционирования тимуса удобным для использования в
46 клинической лабораторной диагностике [1]. При оценке уровней молекул
47 TREC у больных COVID-19 обнаружено их достоверное снижение по
48 сравнению со здоровыми людьми [6]. При этом не только показана прямая
49 корреляция уровней TREC с количеством CD3+ клеток, но и достоверное
50 снижение количества молекул TREC у больных с тяжелым течением
51 заболевания по сравнению со средней тяжестью течения в группе лиц в
52 возрасте 30-49 лет [5].

53 Именно поэтому целью данного исследования явилось изучение уровня
54 TREC, а также состояние иммунной системы пациентов на основе скрининга
55 по основным субпопуляциям лимфоцитов периферической крови человека в
56 норме и после перенесенной COVID-19 инфекции.

57 2 Материалы и методы

58 *Характеристика пациентов.*

59 В основной части исследования нами были обследованы три группы
60 пациентов, в том числе группа контроля, в которую вошли условно здоровые
61 добровольцы на момент обследования, не имевшие острых или обострения
62 хронических воспалительных заболеваний (НС, n=18); группа пациентов,
63 которые были обследованы через 6-12 месяцев после перенесенного острого
64 COVID-19 с нормальным содержанием TREC (TREC_n, n=109); а также группа
65 пациентов, которые также были обследованы через 6-12 месяцев после
66 перенесенного острого COVID-19, но обладавшие сниженным содержанием
67 TREC в периферической крови (TREC_{low}, n=29). Все три группы были в
68 возрасте 45-65 лет и достоверно не отличались друг от друга по половому
69 составу.

70 Во второй части исследования анализировали 25 образцов
71 периферической крови, полученных 25 пациентов, имевших в анамнезе
72 перенесенный ранее COVID-19 и не менее 25% поражения легких, а также
73 обострение хронических воспалительных заболеваний.

74 Все пациенты были предварительно обследованы врачом терапевтом и
75 иммунологом-аллергологом, для выявления сопутствующих заболеваний. Все
76 обследованные пациенты подписывали информационное согласие на
77 обследование. Все исследования были одобрены независимым локальным
78 этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1»
79 г, Челябинска, протокол №8 от 11.04.2022 на базе которой проводились
80 данные исследования.

81 *Определение уровней TREC в периферической крови.*

82 Взятие крови осуществляли в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА.
83 Экстракцию тотальной ДНК из лейкоцитарной фракции венозной
84 периферической крови проводили с использованием набора «РИБО-преп»

85 (ЦНИИЭ, Москва, Россия). Для оценки уровней молекул TREC со всеми
86 образцами тотальной ДНК проводили количественную мультиплексную Real-
87 time ПЦР с одновременной амплификацией целевого фрагмента ДНК TREC и
88 фрагментов двух нормировочных генов HPRT и RPP30 с использованием
89 набора реагентов «TREC/KREC-AMP PS» (ФБУН НИИ Пастера, СПб),
90 согласно инструкции производителя. Количественную оценку содержания
91 молекул TREC проводили с помощью метода построения стандартных кривых
92 [7]. Анализ полученных данных осуществляли в сравнении со значениями
93 нормы, установленными ранее для взрослых людей разных возрастных групп
94 [4].

95 *Проточная цитометрия.*

96 Объектом исследования служила периферическая кровь, собранная в
97 вакуумные пробирки с содержанием КЗЭДТА в качестве антикоагулянта.
98 Подготовку образцов для проведения проточной цитометрии осуществляли в
99 день получения образцов (не более 6 часов после пункции локтевой вены). В
100 рамках первой части исследования для выявления основных субпопуляций
101 лимфоцитов периферической крови применяли реактивы компании Beckman
102 Coulter (США) под коммерческим названием TetraChrome. Так, для
103 определения абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов
104 (фенотип CD3+CD19-), В-лимфоцитов (фенотип CD3-CD19+), НК-клеток
105 (фенотип CD3-CD56+CD16+) и Т-НК лимфоцитов (фенотип
106 CD3+CD56+CD16+) использовали следующую комбинацию флуорохром-
107 меченных моноклональных антител: CD45-FITC, CD56-RD1+CD16-PE, CD19-
108 ECD и CD3-PC5. Для выявления основных субпопуляций Т-клеток – Т-
109 хелперов с фенотипом CD3+CD4+ и цитотоксических Т-лимфоцитов с
110 фенотипом CD3+CD8+ – использовали смесь антител, включавшую CD45-
111 FITC, CD4-RD1, CD8-ECD и CD3-PC5. Удаление эритроцитов из образцов
112 проводили с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman

113 Coulter, США). Абсолютные значения указанных выше популяций
114 лимфоцитов были получены в одноплатформенной системе с использованием
115 флуоресцентных частиц FlowCount™ (Beckman Coulter, США). Анализ
116 образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman
117 Coulter, США), оснащенном 488 и 638 нм лазерами. В каждом образце
118 анализировали не менее 10 000 лимфоцитов.

119 Во второй части исследований проводили сравнение результатов
120 анализа основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови,
121 полученных при использовании набора реагентов TetraChrome компании
122 Beckman Coulter (США), а также наборов реагентов «Статус Флоу-1 тетра BR»
123 и «Статус Флоу-2 тетра BR» производства компании «АлкорБио» (Россия).
124 При помощи реагентов «Статус Флоу-1 тетра BR», состоявших их антител
125 против CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP-Cy5.5/CD4-APC, определяли
126 основные субпопуляции Т-клеток. Тогда как с использованием набора «Статус
127 Флоу-2 тетра BR», включавшего антитела против CD45-PerCP-Cy5.5/CD3-
128 FITC/CD56+16-PE/CD19-APC определяли В- и НК-клетки. Удаление
129 эритроцитов из образцов проводили с использованием лизирующего раствора
130 «ВерсаФлоу» производства компании «АлкорБио» (Россия). Анализ образцов
131 проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США),
132 оснащенном 488 и 638 нм лазерами. В каждом образце анализировали не менее
133 10 000 лимфоцитов.

134 *Статистическая обработка полученных результатов.*

135 Обработку данных проточной цитотмерии проводили при помощи
136 программ Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.2.0 (Beckman Coulter, США).
137 Статистическую обработку проводили при помощи программного
138 обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и R version 4.3.2 (2023-10-31 ucrt)
139 Eye Holes RStudio version 2023.09.1+494 Desert Sunflower (The R Foundation,
140 США). Результаты, полученные в ходе исследования абсолютного и

141 относительного содержания лимфоцитов в периферической крови выражали в
142 виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25} и Q_{75}). Корреляционный
143 анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Проверку данных на
144 соответствие типа распределения нормальному проводили при помощи
145 критерия Шапиро-Уилка в каждой группе отдельно. Гомогенность дисперсий
146 в группах проверяли при помощи критерия Фишера. Для сравнения трех групп
147 пациентов применяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При
148 сравнении результатов по относительному и абсолютному содержанию
149 лимфоцитов, полученных при помощи реактивов компаний Beckman Coulter и
150 АлкорБио, в двух связанных группах при соблюдении условий нормальности
151 распределения значений и отсутствия в них значимых выбросов проводили
152 при помощи парного теста Стьюдента. В случае нарушения условия
153 нормальности распределения исследуемых параметров в группах или
154 равенства дисперсий группы сравнивали при помощи критерия Вилкоксона
155 для связанных наблюдений.

156 3 Результаты

157 При анализе относительного и абсолютного содержания CD3+ Т-
158 лимфоцитов периферической крови у пациентов сравниваемых групп и
159 условно здоровых добровольцев нами не было отмечено достоверных
160 различий по сравниваемым параметрам (рисунок 1). Так, у пациентов с низким
161 уровнем TREC в периферической крови эти значения составили 72,4% (69,4;
162 79,2) и 1251 кл/1мкл (1001; 1611), для группы с нормальным содержанием
163 TREC – 76,1% (71,1; 80,7) и 1501 кл/1мкл (1180; 1765), а в группе контроля –
164 77,5% (74,1; 80,0) и 1666 кл/1мкл (1033; 1926). Кроме того, в случае пациентов
165 с нормальным содержанием TREC в периферической крови нами были
166 выявлены положительные корреляции между относительным и абсолютным
167 содержанием CD3+ Т-лимфоцитов и уровнем TREC ($r=0,258$ при $p=0,007$ и
168 $r=0,215$ при $p=0,025$, соответственно).

169 Анализ отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов, выявленных в случае
170 Т-хелперов на основании ко-экспрессии CD3 и CD4, а в случае
171 цитотоксических Т-лимфоцитов – на основании наличия CD3 и CD8 на
172 поверхностной мембране клеток, показал существенные различия между
173 анализируемыми группами. Так, в случае CD4⁺ Т-клеток было обнаружено
174 (рисунок 2), что обе группы пациентов, переболевших COVID-19, длительное
175 время сохраняют сниженное относительное содержание этих клеток в
176 циркулирующей крови по сравнению с контрольными значениями (40,8%
177 (31,6; 50,1) в группе TREC_{low} и 46,4% (40,0; 53,0) в группе с нормальным
178 уровнем TREC против 53,5% (47,36; 56,9) в группе сравнения при $p < 0,001$ и
179 $p = 0,004$, соответственно). Более того, сниженная концентрация TREC в крови
180 была связана с более низким содержанием CD4⁺ Т-клеток в циркуляции
181 ($p = 0,027$) у пациентов, успешно перенесших COVID-19. Абсолютное
182 содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов с низким
183 уровнем TREC было снижено по сравнению как с группой контроля, так и
184 пациентами с нормальным содержанием TREC (701 кл/1мкл (478; 807) против
185 1005 кл/1мкл (700; 1419) при $p = 0,020$ и 876 кл/1мкл (661; 1046) при $p = 0,008$,
186 соответственно). Кроме того, у пациентов со сниженным содержанием TREC
187 была выявлена обратная зависимость между концентраций CD4⁺ Т-клеток и
188 уровнем TREC в циркуляции ($r = -0,422$ при $p = 0,022$).

189 Вместе с тем, при анализе содержания CD8⁺ Т-лимфоцитов
190 периферической крови нами было показано (рисунок 3) достоверное
191 увеличение процентного содержания этих клеток в обеих группах пациентов
192 после острого COVID-19 (29,4% (20,7; 39,7) в группе TREC_{low} и 26,5% (21,1;
193 32,7) в группе с нормальным уровнем TREC против 21,3% (17,1; 26,0) в группе
194 сравнения при $p = 0,024$ и $p = 0,026$, соответственно). Кроме того, в группе с
195 нормальным уровнем TREC в циркулирующей крови абсолютное содержание
196 CD8⁺ Т-клеток достоверно превосходило значения контроля (508 кл/1мкл
197 (372; 622) против 356 кл/1мкл (247; 531) при $p = 0,044$). Более того, нарушение

298 содержания CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток оказывали существенное влияние на
299 соотношение CD4/CD8 в периферической крови пациентов, перенесших
300 COVID-19, по сравнению со значениями, полученными для группы контроля.
301 В обеих группах пациентов нами было отмечено достоверное снижение
302 данного индекса (1,70 (0,90; 2,50) в группе TREC_{low} и 1,80 (1,30; 2,40) в группе
303 с нормальным уровнем TREC против 2,40 (2,00; 3,20) в группе сравнения при
304 $p=0,004$ и $p=0,005$, соответственно.

305 Кроме того, при исследовании лимфоцитов периферической крови
306 пациентов, перенесших COVID-19, нами была проведена оценка CD19⁺ В-
307 лимфоцитов и CD3-CD56⁺ натуральных киллеров. В случае В-клеток у
308 пациентов с нормальным уровнем TREC в крови отмечено достоверное
309 увеличение доли клеток данной популяции (11,8% (8,6; 16,2) против 9,3% (6,5;
310 13,5) при $p=0,032$), тогда как по другим показателям достоверных отличий
311 показано не было. Более того, как относительное, так и абсолютное
312 содержание CD3-CD56⁺ НК-клеток у пациентов вне зависимости от уровней
313 TREC в крови находилось в пределах значений контрольной группы (данные
314 не приведены).

315 В рамках проведенного анализа пациентов ($n=25$), перенесших COVID-
316 19, нами была предпринята попытка сравнения моноклональных антител,
317 полученных от разных фирм-производителей. Как показано в таблице,
318 применение антител производства компании Beckman Coulter (США) и
319 компании ООО «АлкорБио» (Россия) позволяло получить результаты,
320 достоверных различий между которыми отмечено не было с использованием
321 двух независимых критериев оценки. Сравнение непрерывных данных в двух
322 связанных группах при соблюдении условий нормальности распределения
323 значений и отсутствия в них значимых выбросов проводили при помощи
324 парного теста Стьюдента (p_1). В случае нарушения условия нормальности
325 распределения исследуемых параметров в группах или равенства дисперсий

226 группы сравнивали при помощи критерия Вилкоксона для связанных
227 наблюдений (p_2). Проведенный анализ выявил отсутствие достоверных
228 различий между сравниваемыми моноклональными антителами для
229 проточной цитометрии, что позволило получить воспроизводимые результаты
230 в рамках проведенного нами исследования.

231 Также нами была проведена оценка взаимосвязи результатов
232 показателей клеточного иммунитета пациентов, перенесших COVID-19,
233 полученных при использовании антител, произведенных компанией
234 «АлкорБио» (Россия) и компанией «Beckman Coulter» (США). С помощью
235 корреляционного анализа установлено наличие достоверных высоких
236 положительных взаимосвязей между результатами, полученными при помощи
237 антител двух разных фирм-производителей, по всем ключевым субпопуляция
238 лимфоцитов периферической крови (рисунок 4).

239 4 Обсуждение

240 Полученные нами результаты указывают факт нарушения
241 функционирования Т-клеточного звена приобретенного иммунитета у
242 пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, которые могут
243 быть тесно связаны с процессами созревания и дифференцировки Т-клеток в
244 тимусе. Длительное снижение уровня TREC в циркуляции может оказывать
245 существенные влияния на состояние иммунной системы пациентов и
246 нуждается в проведении иммунокорректирующей терапии.

247 При остром COVID-19 наблюдается нарушения как с
248 субпопуляционным составе, так и в функциональной активности широчайшего
249 спектра клеток организма человека, включая клетки иммунной системы и, в
250 особенности, Т-лимфоциты [19,34,38]. Снижение функции тимуса и, как
251 следствие, снижение выхода «наивных» Т-клеток может усугубить
252 лимфопению у пациентов с острым заболеванием COVID-19 и увеличить
253 время, необходимое для восстановления количества и функции

254 циркулирующих Т-клеток после выздоровления. Так, при острой инфекции,
255 вызванной SARS-CoV-2, низкой содержание TREC или их полное отсутствие
256 в циркуляции служит одним из показателей неблагоприятного исхода
257 заболевания, что было показано в целой серии независимых исследований.
258 Так, в исследовании Khadzhieva M.B. et al. (2021) было показано, что при
259 развитии респираторного дистресс-синдрома у больных COVID-19 уровни
260 концентраций TREC и KREC значительно ниже, чем у больных без
261 респираторного дистресс-синдрома [17]. Низкий уровень TREC у больных
262 COVID-19 в острый период заболевания является критерием
263 неблагоприятного исхода, тогда как повышение концентрации TREC и KREC
264 определяется благоприятным исходом данного инфекционного заболевания
265 [33]. Сравнительно недавно было показано, что тимус человека является
266 мишенью для вируса SARS-CoV-2, а функция тимуса существенно
267 нарушается после заражения, поэтому мониторинг активности тимуса может
268 быть важным маркером для прогнозирования тяжести и прогрессирования
269 заболевания [31]. Наши собственные результаты также указывают на тот факт,
270 что нарушения в работе тимуса сохраняются и после успешно перенесенного
271 острого периода данного заболевания, что указывает на важности анализа
272 функциональной активности тимуса после острой фазы инфекции. Более того,
273 «замедленное» или «отсроченное» восстановление функции тимуса может
274 способствовать развитию вторичных инфекций, которые могут усугубить
275 тяжесть заболевания как в острой фазе [10], а также способствовать
276 сохранению симптомов, связанных, например, с реактивацией герпесвируса в
277 период реконвалесценции [14]. Все это приводит к тому, что у пациентов
278 после острой короновиральной инфекции отмечаются различные нарушения в
279 работе иммунной системы, которые можно разделить на несколько подтипов
280 [3], что нуждается в проведении иммунокоррекции [2].

281 Следует также отметить и тот факт, что нарушение процесса развития Т-
282 клеток в тимусе может сказаться не только на снижении возможностей

283 организма в распознавании инфекционных агентов, но и влиять на
284 формирование центральной толерантности к собственным антигенам
285 организма, вызывая выход в кровоток аутореактивных клонов Т-лимфоцитов
286 в следствие нарушения механизмов селекции. Взаимосвязь между вирусными
287 инфекциями и развитием аутоиммунных патологических процессов, включая
288 ревматоидный артрит, рассеянный склероз, диабет 1 типа и системная красная
289 волчанка, в настоящее время хорошо описана [36,37]. Более того, уже
290 сообщалось о случаях развитии псориатического артрита на фоне
291 перенесенного COVID-19 [12,27], системной красной волчанки [26,29], а
292 также других органно-специфических и системных аутоиммунных
293 заболеваний [8,30,32].

294 В настоящее время все чаще появляются работы, описывающие
295 существенные изменения в составе циркулирующих иммунных клеток у
296 пациентов после перенесенного COVID-19, которые сохраняются длительное
297 время (как минимум от 3 до 7-9 месяцев, а то и 12 месяцев после острой фазы
298 заболевания). В первую очередь следует остановиться на Т-лимфоцитах,
299 отвечающих за все многообразие клеточных реакций специфического
300 иммунитета. Нами было показано снижение уровня CD4+ Т-клеток на фоне
301 повышение содержания CD8+ Т-лимфоцитов в циркулирующей крови в
302 период после острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, причем выявленные
303 изменения сохранялись у обследованных пациентов в интервале 6-12 месяцев
304 после выздоровления. Так, относительное содержание CD4+ Т-клеток в
305 периферической крови у переболевших COVID-19 (как в легкой, так и в
306 тяжелой форме и выработавших вирус-специфические антител) было
307 достоверно снижено относительно контрольных значений, тогда как уровень
308 CD8+ Т-лимфоцитов был достоверно повышен [28]. Анализ пациентов спустя
309 6 месяцев после острой инфекции SARS-CoV-2 показал, что у больных,
310 которые длительное время находились в условиях стационара и которым
311 потребовалось около 4 месяцев для выздоровления (группа LCR, от англ.

312 «long-time clinically recovered), в циркуляции повышался уровень CD4+ Т-
313 лимфоцитов как по сравнению с контролем, так и пациентами, время
314 выздоровления которых составляло 1-2 месяца (группа SCR, от англ. «short-
315 time clinically recovered») [39]. При анализе уровня дифференцировки Th
316 клеток было показано, что в группе SCR содержание Th центральной памяти
317 с фенотипом CD45RO+CD27+ было снижено относительно значений контроля
318 и пациентов группы LCR. Тогда как в случае CD8+ Т-лимфоцитов у SCR было
319 показано снижение уровня «наивных» CD45RO–CD27+ клеток и прирост
320 CD45RO+CD27– клеток эффекторной памяти в циркулирующие крови
321 относительно значений, полученных для двух других групп сравнения. В
322 рамках другого исследования было отмечено увеличение доли зрелых
323 эффекторных клеток с фенотипом CD45RA+CCR7– в периферической крови
324 у выздоравливающих пациентов [35], причем в случае CD8+ цитотоксических
325 Т-клеток это еще было связано с увеличением доли зрелых перфорин- и
326 гранзим-экспрессирующих лимфоцитов. В рамках другого исследования было
327 показано, что уровень «наивных» CD45RA+CCR7+ Th достоверно не
328 различался между группой переболевших пациентов и контролем. Тогда как
329 Th центральной памяти с фенотипом CD45RA–CCR7+ у переболевших
330 COVID-19 были снижены почти в 2 раза, а уровень CD45RA–CCR7– Th
331 эффекторной памяти был достоверно повышен по сравнению с контролем
332 [15]. Важно отметить, что минимальные значения «наивных» Th в
333 циркуляции, которые были достоверно ниже значений контроля, были
334 характерны для пациентов, переболевших COVID-19 в тяжелой форме. Более
335 того, именно у тяжелых больных отмечались минимальные значения
336 CD45RA–CCR7+ Th в циркуляции, тогда как CD45RA–CCR7– Th были
337 представлены на высоком уровне. Тогда как относительное содержание указных
338 популяций клеток у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой и средней
339 форме, достоверно от контроля не отличались.

340 5 Заключение

341 Собственные результаты, а также анализ данных литературы
342 свидетельствуют о наличие существенных изменений в функционировании Т-
343 клеточного звена системы приобретенного иммунитета после острой фазы
344 COVID-19. В настоящее время идет первичное накопление фактологического
345 материала по изменениям в иммунной системе человека, вызванным SARS-
346 CoV-2, а также определение тех промежутков времени, на которых указанные
347 изменения могут влиять на эффективность функционирования иммунной
348 системы на уровне всего организма. По-видимому, анализ функционирования
349 тимуса как центрального органа иммунной системы, отвечающего за
350 формирования различных субпопуляций Т-лимфоцитов, при помощи
351 нескольких независимых методов исследования поможет выявить пациентов,
352 находящихся в группах риска и требующих проведения специфической
353 иммунотерапии, целью которой должно являться полное восстановление
354 системы иммунитета.

355 *Работа выполнена по теме Гос. заданий ИИФ УрО РАН*
356 *«Имунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и*
357 *коррекции функций организма» № гос. регистрации 122020900136-4, НИИВИ*
358 *«ВИРОМ» «Изучение механизмов формирования хронической вирусной*
359 *инфекции у пациентов с постковидным синдромом и нарушением функций*
360 *иммунной системы. Разработка патогенетических подходов к эффективной*
361 *профилактике и иммунокоррекции выявленных нарушений у пациентов с*
362 *«постковидным синдромом» № гос. регистрации 124031800093-5., ФГБНУ*
363 *«Институт экспериментальной медицины» FGWG-2022-0005, № гос.*
364 *регистрации № 122020300186-5, Гос. задание «Изучение механизмов*
365 *формирования иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию,*
366 *вызванную SARS-CoV2 у населения Северо-Западного Федерального округа» №*
367 *гос. регистрации 121030200299-3, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-*
368 *исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени*
369 *Пастера».*

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови пациентов, перенесших COVID-19 (n=25), при помощи моноклональных антител производства компаний «АлкорБио» и Beckman Coulter.

Table 1. Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocytes from COVID-19 convalescents based on monoclonal antibodies, manufactured by “AlcorBio” and Beckman Coulter Inc.

Популяция лимфоцитов Lymphocytes subsets		Антитела производства Алкор Био antibodies, manufactured by “AlcorBio”	Антитела производства Beckman Coulter antibodies, manufactured by Beckman Coulter Inc.	
Т-лимфоциты (CD3+CD19-) T cells (CD3+CD19-)	%	76,8 (70,3; 79,2)	75,3 (68,8; 79,6)	p1=0,84 5
	#	1270 (922; 1817)	1173 (1019; 1755)	p1=0,93 4
В-лимфоциты (CD3-CD19+) B cells (CD3-CD19+)	%	9,0 (6,7; 10,9)	9,3 (8,0; 11,5)	p2=0,93 8
	#	152 (101; 214)	150 (104; 220)	p1=0,77 2

NK-клетки (CD3-CD16+CD56+)	%	11,8 (9,1; 18,1)	10,7 (6,6; 15,2)	p1=0,57 6
	#	228 (150; 327)	196 (121; 2730)	p2=0,59 4
NK-cells (CD3- CD16+CD56+)	%	11,8 (9,1; 18,1)	10,7 (6,6; 15,2)	p1=0,57 6
	#	228 (150; 327)	196 (121; 2730)	p2=0,59 4
Т-хелперы (CD3+CD4+)	%	51,4 (47,2; 57,5)	51,9 (45,3; 56,9)	p1=0,69 1
	#	790 (679; 1234)	790 (648; 1162)	p1=0,85 9
Th cells (CD3+CD4+)	%	51,4 (47,2; 57,5)	51,9 (45,3; 56,9)	p1=0,69 1
	#	790 (679; 1234)	790 (648; 1162)	p1=0,85 9
цитотоксические Т- клетки (CD3+CD8+)	%	24,0 (19,7; 27,5)	21,8 (17,1; 26,5)	p1=0,93 0
	#	351 (250; 580)	347 (251; 531)	p1=0,98 3
CD8+ Т cells (CD3+CD8+)	%	24,0 (19,7; 27,5)	21,8 (17,1; 26,5)	p1=0,93 0
	#	351 (250; 580)	347 (251; 531)	p1=0,98 3
Соотношение CD4/CD8		2,3 (1,7; 2,7)	2,4 (2,0; 3,0)	P2=0,84 6
CD4/CD8 ratio		2,3 (1,7; 2,7)	2,4 (2,0; 3,0)	P2=0,84 6

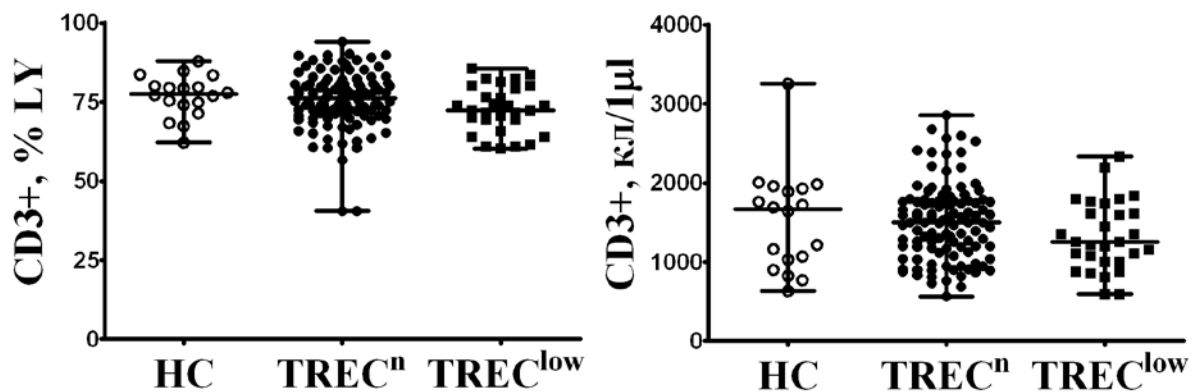
Примечание: результаты приведены в виде % в рамках общей популяции Т-лимфоцитов, а также в виде абсолютного (#) содержания клеток в 1 μ l цельной крови, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)), Для сравнения полученных выборок использовали парной теста Стьюдента (p1) или критерий Вилкоксона для связанных наблюдений (p2).

Note: the obtained data are presented as % of cells within total lymphocyte subset (%), as well as absolute numbers (#, the number of cells per 1 μ L of whole peripheral blood), and are shown as median and quartile ranges (Med (Q25; Q75). The statistical analysis was performed with the Student's t-test (p1) or Wilcoxon test (p2).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Содержание CD3+ клеток периферической крови у пациентов после острого COVID-19 с разными уровнями TREС.

Figure 1. Peripheral blood T cell frequencies in COVID-19 convalescents with varying TREСs levels.



Результаты приведены в виде % от общего числа лимфоцитов и абсолютных значений (кол-во клеток в 1 μ л цельной крови), и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)); для сравнения полученных выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

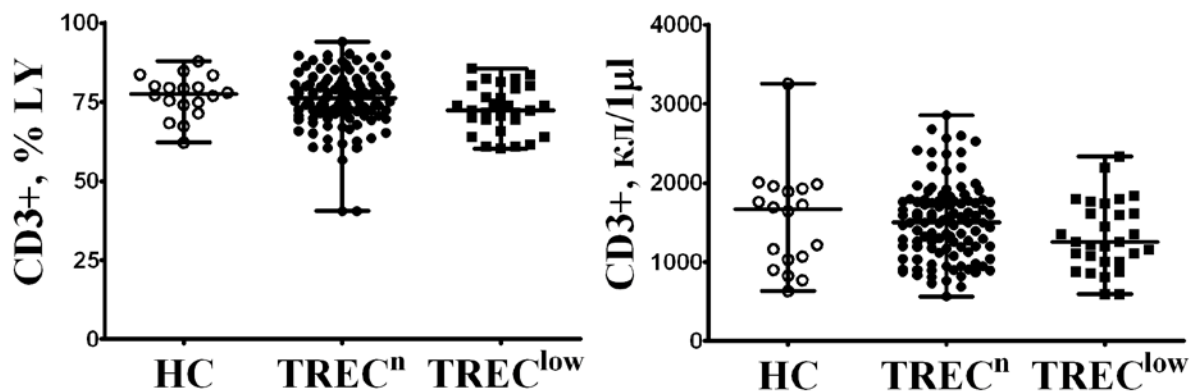
Здесь и далее: белые круги – группа контроля (НС, n=18); черные круги – пациенты, перенесшие COVID-19, с нормальным содержанием TREС (TRECn, n=109); черные квадраты - пациенты, перенесшие COVID-19, со сниженным содержанием TREС (TREC^{low}, n=29).

The obtained data are presented as % of cells within total lymphocyte subset (% , left), as well as absolute numbers (#, the number of cells in 1 μ L of whole peripheral blood, right). Each dot represents individual subjects, and horizontal bars depict the group medians and quartile ranges (Med (Q25; Q75)). The statistical analysis was performed with the Mann–Whitney U test.

Here and on the Figures 2 and 3: white circles denote healthy control group (HC, n = 18); black circles – convalescent COVID-19 individuals with normal levels of TRECs (TRECⁿ, n=109); black squares – convalescent COVID-19 individuals with low levels of TRECs (TREC^{low}, n=29).

Рисунок 2. Содержание CD3+CD4+ клеток периферической крови у пациентов после острого COVID-19 с разными уровнями TREC.

Figure 2. CD4+ T cells frequencies in peripheral blood samples from COVID-19 convalescents with different levels of TRECs.

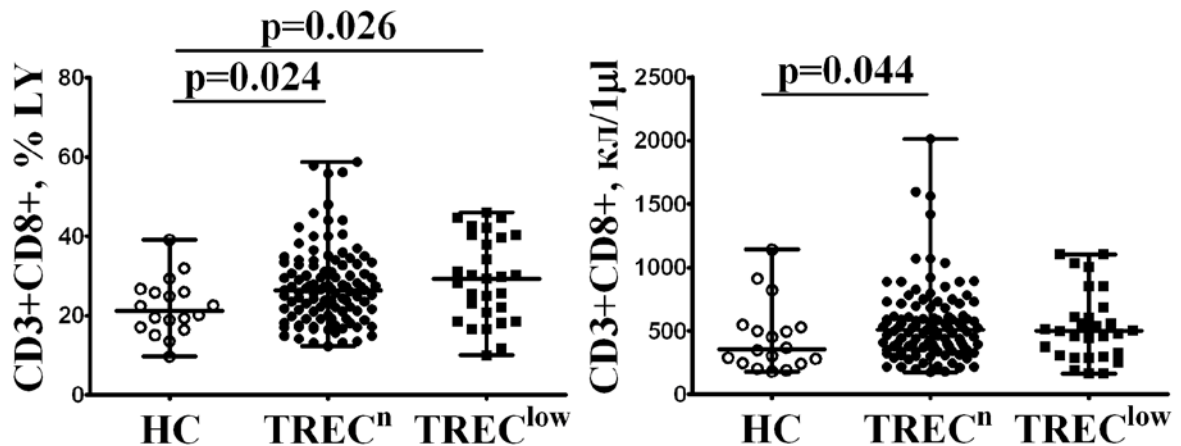


Результаты приведены в виде % от общего числа лимфоцитов и абсолютных значений (кол-во клеток в 1 μл цельной крови), и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)); для сравнения полученных выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

The obtained data are presented as % of cells within total lymphocyte subset (% , left), as well as absolute numbers (#, the number of cells in 1 μL of whole peripheral blood, right). Each dot represents individual subjects, and horizontal bars depict the group medians and quartile ranges (Med (Q25; Q75)). The statistical analysis was performed with the Mann–Whitney U test.

Рисунок 3. Содержание CD3+CD8+ клеток периферической крови у пациентов после острого COVID-19 с разными уровнями TREC.

Figure 3. CD8+ T cells frequencies in peripheral blood samples from COVID-19 convalescents with different levels of TRECs.

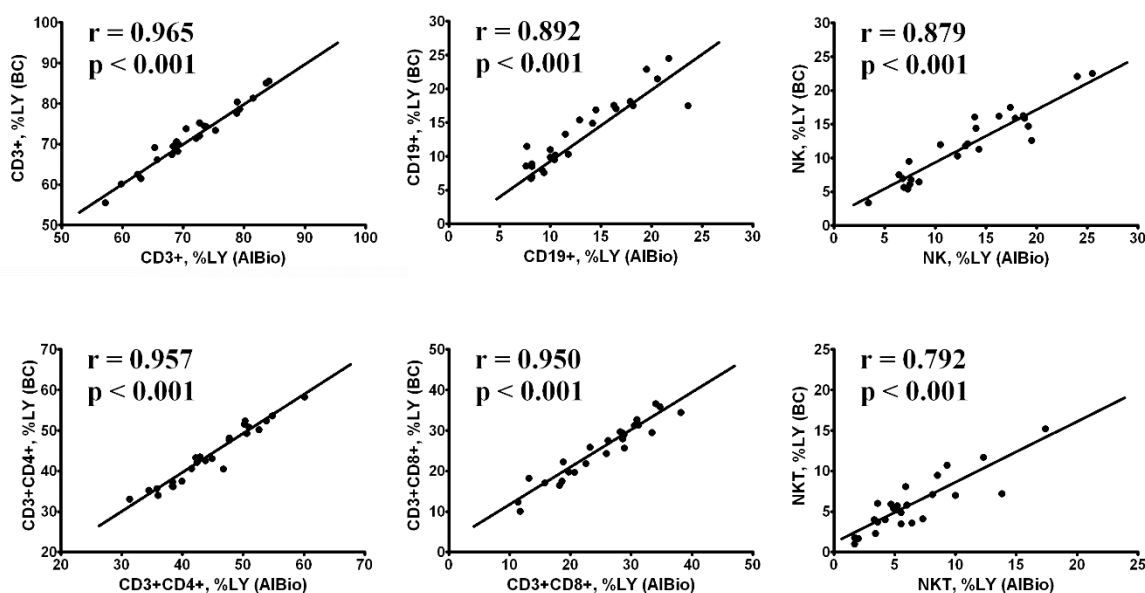


Результаты приведены в виде % от общего числа лимфоцитов и абсолютных значений (кол-во клеток в 1 μ л цельной крови), и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)); для сравнения полученных выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

The obtained data are presented as % of cells within total lymphocyte subset (% , left), as well as absolute numbers (#, the number of cells in 1 μ L of whole peripheral blood, right). Each dot represents individual subjects, and horizontal bars depict the group medians and quartile ranges (Med (Q25; Q75)). The statistical analysis was performed with the Mann–Whitney U test.

Рисунок 4. Сравнение относительного содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов, перенесших COVID-19, выявленных при помощи моноклональных антител производства компаний «АлкорБио» (Россия) и «Beckman Coulter» (США). Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену.

Figure 4. Significant correlations between flow cytometric data based on monoclonal antibodies, manufactured by “AlcorBio” and Beckman Coulter Inc. Correlation analysis was performed using Spearman’s correlation coefficient.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Кудрявцев Игорь Владимирович (кандидат биологических наук, заведующий лабораторией); кафедра иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия; отдел иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 12. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

телефон: 8(812)234-29-29;

e-mail: igorek1981@yandex.ru

Kudryavtsev Igor Vladimirovich (PhD (Biology), senior researcher); PhD (Biology), assistant professor of department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St.Petersburg, Russian Federation; head of laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (FSBSI "IEM"), St.Petersburg, Russian Federation;

address: 197376, St. Petersburg, acad. Pavlov str., 12, Scientific Research Institute of Experimental Medicine;

telephone: 8(812)234-29-29;

e-mail: igorek1981@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Зурочка Александр Владимирович, ЗДНРФ, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Екатеринбург; ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ

«ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург;

телефон: 8(919)307-75-98;

e-mail: av_zurochka@mail.ru

Zurochka Aleksandr Vladimirovich, honored worker of science of the Russian Federation, D.Sc. MD, professor, leading researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Leading Researcher , Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Costumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia;

telephone: 8(919)307-75-98;

e-mail: av_zurochka@mail.ru

Добрынина Мария Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург; доцент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федеральногемедико-биологическогоагентства, Москва, Россия;

телефон: 8(982)340-40-00;

e-mail: mzurochka@mail.ru

Dobrynina Maria Aleksandrovna, PhD, MD, Researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Senior Researcher, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg; assistant professor of the Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education of the State Research Center –Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

telephone: 8(982)340-40-00;

e-mail: mzurochka@mail.ru

Сафронова Элеонора Аркадьевна, к.м.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Челябинский государственный университет, г. Челябинск, 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» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

телефон: 8(982)316-34-71;

e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

Safronova Eleonora Arkadyevna, PhD, MD, assistant professor, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; assistant professor of the Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education of the State

Research Center –Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal
Medical Biological Agency, Moscow, Russia

telephone: 8(982)316-34-71;

e-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

Зурочка Владимир Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник
лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и
физиологии» Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории
трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека, Екатеринбург;

телефон: 8(904)301-76-39;

e-mail: v_zurochka@mail.ru

Zurochka Vladimir Aleksandrovich, D.Sc. MD, senior researcher, laboratory
of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Senior Researcher, Laboratory
of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal
Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for
Surveillance on Costumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg,
Russia;

telephone: 8(904)301-76-39;

e-mail: v_zurochka@mail.ru

Зуйкова Александра Андреевна, стажер лаборатории трансмиссивных
вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по

надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Екатеринбург, Россия;

Zuikova Alexandra Andreevna, intern Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia;

Сарапульцев Герман Петрович, заведующий эндоскопическим отделением, Федеральное государственное казенное учреждение "354 Военный клинический госпиталь" Минобороны России, Екатеринбург, Россия;

Sarapultsev German Petrovich, MD, Head of Endoscopy Department Federal State Institution "354 Military Clinical Hospital" of the Russian Ministry of Defense, Ekaterinburg, Russia'

Забков Олег Игоревич, научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

Zabkov Oleg Igorevich, Researcher, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia;

Мосунов Андрей Алексеевич, студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет»; стажер лаборатории

трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

Mosunov Andrey Alexeevich, student, Federal State Budgetary Educational
Institution of Higher Education "Chelyabinsk State University", Chelyabinsk,
Russia; intern Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary
Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections
«Virome» Federal Service for Surveillance on Costumer Rights Protection and
Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia;

Верховская Мария Дмитриевна, студент Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия; стажер
лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ
«ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

Verkhovskaya Maria Dmitrievna, student, Federal State Budgetary Educational
Institution of Higher Education "Chelyabinsk State University", Chelyabinsk,
Russia; intern Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary
Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections
«Virome» Federal Service for Surveillance on Costumer Rights Protection and
Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia;

Дукардт Виктор Владимирович, старший научный сотрудник лаборатории
трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

Ducardt Viktor Vladimirovich, Senior Researcher, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia;

Фомина Людмила Олеговна, научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

Fomina Lyudmila Olegovna, Researcher, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia;

Костоломова Елена Геннадьевна, к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень, Россия; научный сотрудник лаборатории геномики, протеомики и метаболомики Университетского НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава РФ, Тюмень;

Kostolomova Elena Gennadievna, PhD (Biology), associate professor of the Department Microbiology of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia; Researcher, University SRI of medical biotechnology and biomedicine of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia;

Останкова Юлия Владимировна, к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия;

Ostankova Yu. V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology HIV, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

Тотолян Арег Артемович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова. адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14;

телефон: 8(812) 232-00-66;

e-mail: totolian@pasteurorg.ru

Totolian Areg A., academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD (Medicine), Professor, Head at the Laboratory of Molecular Immunology, Director of the St. Petersburg Pasteur Institute; head Department of Immunology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov;

telephone: 8(812) 232-00-66;

e-mail: totolian@pasteurorg.ru

Блок 3. Метаданные статьи

НАРУШЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ЧЕРЕЗ 6-12
МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ,
СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

T CELL IMMUNITY OVER 6-12 MONTHS POST COVID-19 INFECTION IN
CONVALESCENT INDIVIDUALS, A SCREENING STUDY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

НАРУШЕНИЯ В Т-КЛЕТКАХ ПОСЛЕ COVID-19

ALTERATIONS IN T CELLS IN POST COVID-19

Ключевые слова: проточная цитометрия; уровень ТРЕК; Т-лимфоциты; Т-хелперы; цитотоксические Т-лимфоциты; пост COVID-19.

Key words: flow cytometry; TRECs level; T cells; Th cells; CD8+ T cells; post COVID-19.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 13, количество таблиц – 1, количество рисунков – 4.

26.04.2024

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 или ее doi.
1	Гордукова М.А., Корсунский И.А., Чурсинова Ю.В., Бяхова М.М., Оскорбин И.П., Продеус А.П., Филипенко М.Л. Определение референсных интервалов TREC и KREC для скрининга новорожденных с иммунодефицитными состояниями в РФ. Медицинская иммунология, 2019, Т. 21, №3, С. 527–538.	Gordukova M.A., Korsunsky I.A., Chursinova Yu.V., Byakhova M.M., Oscorbin I.P., Prodeus A.P., Filipenko M.L. Determining reference ranges for TREC and KREC assays in immune deficiency screening of newborns in Russian Federation. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2019, Vol. 21, no 3, pp. 527-538. (In Russ.)	https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-527-538

2	Добрынина М.А., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Формирование подходов к иммунокоррекции нарушений иммунной системы у постковидных пациентов // Российский иммунологический журнал, 2023б, Т. 26, № 4, С. 641-646	Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Approaches to correction of immune system disturbances in post-COVID patients // <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 641-646. (In Russ.)	doi: 10.46235/1028-7221-13492- ATC
3	Добрынина М.А., Ибрагимов Р.В., Крицкий И.С., Верховская М.Д., Мосунов А.А., Сарапульцев Г.П., Зурочка А.В., Зурочка В.А., Сарапульцев А.П., Комелькова М.В., Рябова Л.В., Праскурничий Е.А.	Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., Sarapultsev G.P., Zurochka A.V., Zurochka V.A., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V.,	doi: 10.15789/1563-0625-PCI- 2707

	<p>«Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов» // Медицинская иммунология, 2023, Т. 25, № 4, С. 791-796</p>	<p>Ryabova L.V., Praskurnichiy E.A. Post-COVID immunopatology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. <i>Medical Immunology (Russia)</i>, 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 791-796 (In Russ.)</p>	
	<p>Сайтгалина М.А., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян Арег А. Определение референтных интервалов циркулирующих в крови эксцизионных колец TREC и KREC у лиц старше 18 лет // Медицинская</p>	<p>Saitgalina M.A., Liubimova N.E., Ostankova Yu.V., Kuznetzova R.N., Totolian A.A. Determination of reference values for TREC and KREC in circulating blood of the persons over 18 years // <i>Medical Immunology</i></p>	<p>doi: 10.15789/1563-0625-DOR-2587</p>

	иммунология, 2022, Т. 24, № 6, С. 1227-1236	(Russia), 2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1227-1236. (In Russ.)	
5	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Кащенко В.А., Куликов А.Н., Певцов Д.Э., Станевич О.В., Черных Е.И., Тотолян А.А. Оценка уровней молекул TREC и KREC у больных COVID-19 с разной степенью тяжести течения заболевания // Инфекция и иммунитет, 2023, Т. 13, № 5, С. 873–884	Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Liubimova N.E., Kashchenko V.A., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Stanevich O.V., Chernykh E.I., Totolian A.A. Assessment of trec and krec levels in COVID-19 patients with varying disease severity // <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2023, Vol. 13, no 5, pp. 873-884 (In Russ.)	doi: 10.15789/2220-7619-AOT- 16937

6	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Кащенко В.А., Куликов А.Н., Певцов Д.Э., Станевич О.В., Черных Е.И., Тотолян А.А. Значимость определения уровней молекул TREC и KREC в периферической крови для прогноза исхода заболевания COVID-19 в острый период. Российский иммунологический журнал, 2023, Т. 26, № 4, С. 611-618	Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Liubimova N.E., Kashchenko V.A., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Stanevich O.V., Chernykh E.I., Totolian A.A. Levels of TREC and KREC molecules significance determining in peripheral blood for predicting the outcome of COVID-19 disease in the acute period // <i>Russian Journal of Immunology</i> , 2023, Vol. 26, no, 4, pp. 611-618 (In Russ.)	https://doi.org/10.46235/1028-7221-14714-LOT
7	Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов	Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Liubimova N.E.,	doi: 10.15789/2220-7619-MMF-2039

	<p>А.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями // Инфекция и иммунитет, 2022, Т. 12, № 5, С. 981–996</p>	<p>Semenov A.V., Kuznetsova R.N., Totolian A.A. Modified quantitative approach for assessing peripheral blood TREC and KREC levels in immunodeficient patients // <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i>, 2022, Vol. 12, no. 5, pp. 981-996 (In Russ.)</p>	
8	<p>Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. <i>Clin Rheumatol.</i>, 2021, Vol. 40, no. 7, pp. 2611-2619.</p>		<p>doi: 10.1007/s10067-021-05691-x</p>
9	<p>De Biasi S., Meschiari M., Gibellini L., Bellinazzi C., Borella</p>		<p>doi: 10.1038/s41467-020-17292-4</p>

	<p>R., Fidanza L., Gozzi L., Iannone A., Lo Tartaro D., Mattioli M., Paolini A., Menozzi M., Milić J., Franceschi G., Fantini R., Tonelli R., Sita M., Sarti M., Trenti T., Brugioni L., Cicchetti L., Facchinetti F., Pietrangelo A., Clini E., Girardis M., Guaraldi G., Mussini C., Cossarizza A. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. <i>Nat Commun.</i>, 2020, Vol. 11, no. 1, pp. 3434.</p>		
10	<p>De Bruyn A., Verellen S., Bruckers L., Geebelen L., Callebaut I., De Pauw I., Stessel B., Dubois J.</p>		doi: 10.1186/s12879-022-07192-x

	Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation. <i>BMC Infect Dis.</i> , 2022, Vol. 22, no. 1, pp. 207.		
11	Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <i>Front Immunol.</i> , 2020, Vol. 11, pp. 827.		doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
12	Essien F., Chastant L., McNulty C., Hubbard M., Lynette L.,		doi: 10.1177/20406223221099333

	Carroll M. COVID-19-induced psoriatic arthritis: a case report. <i>Theor Adv Chronic Dis.</i> , 2022, Vol. 13, pp. 20406223221099333.		
13	Ferrando-Martinez S., De Pablo-Bernal R.S., De Luna-Romero M., De Ory S.J., Genebat M., Pacheco Y.M., Parras F.J., Montero M., Blanco J.R., Gutierrez F., Santos J., Vidal F., Koup R.A., Muñoz-Fernández M.Á., Leal M., Ruiz-Mateos E. Thymic Function Failure Is Associated With Human Immunodeficiency Virus Disease Progression. <i>Clin Infect Dis.</i> , 2017, Vol. 64, no. 9, pp. 1191-1197.		doi: 10.1093/cid/cix095.

14	Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. <i>Pathogens</i> , 2021, Vol. 10, no. 6, pp. 763.		doi: 10.3390/pathogens10060763
15	Gong F., Dai Y., Zheng T., Cheng L., Zhao D., Wang H., Liu M., Pei H., Jin T., Yu D., Zhou P. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. <i>J Clin Invest.</i> , 2020, Vol. 130, no. 12, pp. 6588-6599.		doi: 10.1172/JCI141054
16	Hartling H.J., Gaardbo J.C., Ronit A., Salem M., Laye M., Clausen		doi: 10.1111/sji.12096

	M.R., Skogstrand K., Gerstoft J., Ullum H., Nielsen S.D. Impaired thymic output in patients with chronic hepatitis C virus infection. <i>Scand J Immunol.</i> , 2013, Vol. 78, no. 4, pp. 378-86.		
17	Khadzhieva M.B., Kalinina E.V., Larin S.S., Sviridova D.A., Gracheva A.S., Chursinova J.V., Stepanov V.A., Redkin I.V., Avdeikina L.S., Rumyantsev A.G., Kuzovlev A.N., Salnikova L.E. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients. <i>Diagnostics (Basel)</i> , 2021, Vol. 11, no. 8, pp. 1486.		doi: 10.3390/diagnostics11081486

18	Kohler S., Thiel A. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets. <i>Blood</i> , 2009, Vol. 113, no. 4, pp. 769-74.		doi: 10.1182/blood-2008-02-139154
19	Kudryavtsev I., Rubinstein A., Golovkin A., Kalinina O., Vasilyev K., Rudenko L., Isakova-Sivak I. Dysregulated Immune Responses in SARS-CoV-2-Infected Patients: A Comprehensive Overview. <i>Viruses</i> , 2022, Vol. 14, no. 5, pp. 1082.		https://doi.org/10.3390/v14051082
20	Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Isakov D.V., Rubinstein A.A., Batsunov O.K., Khamitova I.V., Kuznetsova R.N.,		doi: 10.3390/v14091906

	<p>Savin T.V., Akisheva T.V., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Heterogenous CD8+ T Cell Maturation and 'Polarization' in Acute and Convalescent COVID- 19 Patients. <i>Viruses</i>, 2022, Vol. 14, no. 9, pp. 1906.</p>		
21	<p>Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., Agyekum R.S., Mathew D., Baxter A.E., Vella L.A., Kuthuru O., Apostolidis S.A., Bershaw L., Dougherty J., Greenplate A.R.,</p>		doi:10.1126/sciimmunol.abd7114

	<p>Pattekar A., Kim J., Han N., Gouma S., Weirick M.E., Arevalo C.P., Bolton M.J., Goodwin E.C., Anderson E.M., Hensley S.E., Jones T.K., Mangalmurti N.S., Luning Prak E.T., Wherry E.J., Meyer N.J., Betts M.R.</p> <p>Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. <i>Sci Immunol.</i>, 2020, Vol. 5, no. 49, pp. <i>eabd7114</i></p>		
22	<p>Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang</p>		doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763.

	<p>Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X.</p> <p>Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients.</p> <p><i>EBioMedicine</i>, 2020, Vol. 55, pp. 102763.</p>		
23	<p>Mann E.R., Menon M., Knight S.B., Konkel J.E., Jagger C., Shaw T.N., Krishnan S., Rattray M.,</p>		doi: 10.1126/sciimmunol.abd6197

	<p>Ustianowski A., Bakerly N.D., Dark P., Lord G., Simpson A., Felton T., Ho L.P., NIHR Respiratory TRC, Feldmann M., CIRCO, Grainger J.R., Hussell T. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. <i>Sci Immunol.</i>, 2020, Vol. 5, no. 51, pp. <i>eabd6197</i>.</p>		
24	<p>Martín-Sánchez E., Garcés J.J., Maia C., Inogés S., López-Díaz de Cerio A., Carmona-Torre F., Marin-Oto M., Alegre F., Molano E., Fernandez-Alonso M., Perez C., Botta C., Zabaleta A., Alcaide A.B., Landecho M.F., Rua M.,</p>		doi: 10.3389/fimmu.2021.659018

	<p>Pérez-Warnisher T., Blanco L., Sarvide S., Vilas-Zornoza A., Alignani D., Moreno C., Pineda I., Sogbe M., Argemi J., Paiva B., Yuste J.R. Immunological Biomarkers of Fatal COVID-19: A Study of 868 Patients. <i>Front Immunol.</i>, 2021, Vol. 12, pp. 659018.</p>		
25	<p>Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E., Alanio C., Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., D'Andrea K., Manne S., Chen Z., Huang Y.J., Reilly J.P., Weisman A.R., Ittner C.A.G., Kuthuru O., Dougherty J., Nzingha K., Han N.,</p>		doi: 10.1126/science.abc8511

	<p>Kim J., Pattekar A., Goodwin E.C., Anderson E.M., Weirick M.E., Gouma S., Arevalo C.P., Bolton M.J., Chen F., Lacey S.F., Ramage H., Cherry S., Hensley S.E., Apostolidis S.A., Huang A.C., Vella L.A., UPenn COVID Processing Unit, Betts M.R., Meyer N.J., Wherry E.J. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. <i>Science</i>, 2020, Vol. 369, no. 6508, pp. eabc8511.</p>		
26	<p>Mok C.C., Chu C.S., Tse S.M. De novo lupus nephritis after SARS-</p>		doi: 10.1177/09612033231175280

	CoV-2 infection. <i>Lupus</i> , 2023, pp. 9612033231175280.		
27	Novelli L., Motta F., Ceribelli A., Guidelli G.M., Luciano N., Isailovic N., Vecellio M., Caprioli M., Clementi N., Clementi M., Mancini N., Selmi C., De Santis M. A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 2021, Vol. 60, no. 1, pp. e21-e23.		doi: 10.1093/rheumatology/keaa691
28	Orologas-Stavrou N., Politou M., Rousakis P., Kostopoulos I.V., Ntanasis-Stathopoulos I., Jahaj E., Tsiligkeridou E., Gavriatopoulou M., Kastritis E., Kotanidou A.,		doi: 10.3390/v13010026

	<p>Dimopoulos M.A., Tsitsilonis O.E., Terpos E. Peripheral Blood Immune Profiling of Convalescent Plasma Donors Reveals Alterations in Specific Immune Subpopulations Even at 2 Months Post SARS-CoV-2 Infection. <i>Viruses</i>, 2020, Vol. 13, no. 1, pp. 26.</p>		
29	<p>Ramachandran L., Dontaraju V.S., Troyer J., Sahota J. New onset systemic lupus erythematosus after COVID-19 infection: a case report. <i>AME Case Rep.</i>, 2022, Vol. 6, pp. 14.</p>		doi: 10.21037/acr-21-55

30	Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. <i>Nat Rev Rheumatol.</i> , 2021, Vol. 17, no. 6, pp. 315-332.		doi: 10.1038/s41584-021-00608-z
31	Rosichini M., Bordoni V., Silvestris D.A., Mariotti D., Matusali G., Cardinale A., Zambruno G., Condorelli A.G., Flamini S., Genah S., Catanoso M., Del Nonno F., Trezzi M., Galletti L., De Stefanis C., Cicolani N., Petrini S., Quintarelli C., Agrati C., Locatelli F., Velardi E. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with		doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.022

	disease severity. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2023, Vol. 151, pp. 911-921.		
32	Rubinstein A., Kudryavtsev I., Malkova A., Mammedova J., Isakov D., Isakova-Sivak I., Kudlay D., Starshinova A Sarcoidosis-related autoimmune inflammation in COVID-19 convalescent patients. <i>Front. Med.</i> , 2023, Vol. 10, pp. 1271198.		doi: 10.3389/fmed.2023.1271198
33	Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I., Kudlay D., Korsunsky I., Beleniuk V., Borisov A. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in		doi: 10.3390/v14030646

	COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. <i>Viruses</i> , 2022, Vol. 14, no. 3, pp. 646.		
34	Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. <i>Cell</i> , 2021, Vol. 184, no. 4, pp. 861-880.		doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
35	Shuwa H.A., Shaw T.N., Knight S.B., Wemyss K., McClure F.A., Pearmain L., Prise I., Jagger C., Morgan D.J., Khan S., Brand O., Mann E.R., Ustianowski A., Bakerly N.D., Dark P., Brightling C.E., Brij S., CIRCO, Felton T., Simpson A., Grainger J.R., Hussell T., Konkel J.E., Menon M.		doi: 10.1016/j.medj.2021.03.013

	Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. <i>Med (N Y)</i> ., 2021, Vol. 2, no. 6, pp. 720-735.e4.		
36	Smatti M.K., Cyprian F.S., Nasrallah G.K., Al Thani A.A., Almishal R.O., Yassine H.M. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. <i>Viruses</i> , 2019, Vol. 11, no. 8, pp. 762		doi: 10.3390/v11080762
37	Sundaresan B., Shirafkan F., Ripperger K., Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of		doi: 10.3390/v15030782

	Autoimmune Diseases. <i>Viruses</i> , 2023, Vol. 15, no. 3, pp. 782.		
38	Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. <i>Clin Immunol.</i> , 2020, Vol. 215, pp. 108427.		doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
39	Zhao B., Zhong M., Yang Q., Hong K., Xia J., Li X., Liu Y., Chen Y.Q., Yang J., Huang C., Yan H. Alterations in Phenotypes and Responses of T Cells Within 6 Months of Recovery from COVID-19: A Cohort Study. <i>Virol Sin.</i> , 2021, Vol. 9, pp. 1–10.		doi: 10.1007/s12250-021-00348-0

НАРУШЕНИЯ В Т-КЛЕТКАХ ПОСЛЕ COVID-19
ALTERATIONS IN T CELLS IN POST COVID-19

10.15789/2220-7619-AIT-17646

Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)
ISSN 2313-7398 (Online)