

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

ИММУННЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ COVID-19, ПРОЖИВАЮЩИХ В СУБАРКТИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ

Щёголева Л.С.,
Шашкова Е.Ю.,
Каббани М.С.,
Филиппова О.Е.

ФГБУН «Федеральный исследовательский
центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лаверова
УрО РАН» (163020, г. Архангельск,
просп. Никольский, 20, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шашкова Елизавета Юрьевна,
e-mail: eli1255@ya.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Известно, что Т-клеточный иммунитет играет центральную роль в контроле инфекции SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), поэтому крайне важно понимать его значение при восстановлении после COVID-19 (coronavirus disease 2019), особенно в неблагоприятных условиях Севера.

Цель исследования. Оценить состояние иммунного статуса у женщин после COVID-19, проживающих в субарктическом регионе Российской Федерации.

Материалы и методы. Обследовано 50 женщин в возрасте 36–46 лет, из которых 38 вакцинированных женщин, переболевших COVID-19, спустя 6 и 12 месяцев после выздоровления, и 12 женщин (контроль), не болевших COVID-19 и не вакцинированных (Архангельская область). Изучали количество лейкоцитов, лейкограмму и фенотипы лимфоцитов (CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD95⁺).

Результаты. Вклад моноцитов в формирование адаптивной иммунной реакции среди жительниц субарктического региона снижается у перенёсших COVID-19 лёгкой степени тяжести и увеличивается у перенёсших COVID-19 средней степени тяжести. Установлено, что дисбаланс в формировании иммунного ответа после COVID-19 формируется за счёт врождённого иммунитета (CD16⁺, нейтрофилы ($r = 0,89$; $p < 0,001$)), оказывает влияние на адаптивный иммунитет и зависит от степени тяжести перенесённого заболевания и срока после выздоровления. Наиболее значительный вклад в формирование адаптивного иммунного ответа установлен за счёт клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8⁺, CD16⁺) и активности процессов апоптоза (CD95⁺) как через 6, так и через 12 месяцев и не зависит от степени тяжести перенесённого заболевания COVID-19. Сформировавшийся через 6 месяцев после перенесённого COVID-19 адаптивный иммунный ответ с высоким уровнем клеточно-опосредованной цитотоксичности и активности процессов апоптоза, превалирующих над лимфопролиферацией, сохраняется и через 12 месяцев, что характеризует состояние иммунного гомеостаза как напряжённое.

Заключение. У обследованных женщин, переболевших COVID-19, клеточно-опосредованная цитотоксичность (CD8⁺, CD16⁺) ассоциирована с активацией моноцитарной системы, имеет пролонгированное действие до 12 месяцев и зависит от тяжести перенесённого заболевания COVID-19 в 66,7–90 % случаев.

Ключевые слова: Север, COVID-19, цитотоксические лимфоциты, иммунные дисбалансы, субарктический регион

Статья поступила: 23.04.2024
Статья принята: 18.09.2024
Статья опубликована: 22.11.2024

Для цитирования: Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Каббани М.С., Филиппова О.Е. Иммунный статус у женщин после COVID-19, проживающих в субарктическом регионе. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 96-106. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.10

IMMUNE STATUS IN WOMEN AFTER COVID-19 LIVING IN THE SUBARCTIC REGION

Shchegoleva L.S.,
Shashkova E.Yu.,
Kabbani M.S.,
Filippova O.E.

N. Laverov Federal Center
for Integrated Arctic Research, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Nikolsky Ave. 20, Arkhangelsk 163020,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elizaveta Yu. Shashkova,
e-mail: eli1255@ya.ru

ABSTRACT

Background. T cell immunity is known to play a central role in controlling SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) infection, so it is critical to understand its role in recovery from COVID-19 (coronavirus disease 2019), especially in the unfavorable conditions of the North.

The aim. To assess the immune status of women after COVID-19 living in the subarctic region of the Russian Federation.

Materials and methods. We examined a total of 50 women aged 36–46 years, including 38 vaccinated women 6 and 12 months after recovery from COVID-19 and 12 women (control group) who had not had COVID-19 and had not been vaccinated (Arkhangelsk region). We studied leukocyte count, leukogram and lymphocyte phenotypes (CD5⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD95⁺).

Results. The contribution of monocytes to the formation of the adaptive immune response among female residents of the subarctic region decreases in those who have had mild COVID-19 and increases in those who have had moderate COVID-19. It was found that the imbalance in the formation of the immune response after COVID-19 is formed due to innate immunity (CD16⁺, neutrophils ($r = 0.89$; $p < 0.001$)), affects the adaptive immunity and depends on the severity of the disease and the time since recovery. The most significant contribution to the formation of the adaptive immune response was established due to cell-mediated cytotoxicity (CD8⁺, CD16⁺) and the activity of apoptotic processes (CD95⁺) both after 6 and 12 months and does not depend on the severity of the COVID-19. The adaptive immune response formed 6 months after COVID-19 with a high level of cell-mediated cytotoxicity and activity of apoptotic processes prevailing over lymphoproliferation persists after 12 months, which indicates a tense state of immune homeostasis.

Conclusion. In the examined women who had recovered from COVID-19, cell-mediated cytotoxicity (CD8⁺, CD16⁺) is associated with the activation of the monocyte system, has a prolonged effect of up to 12 months and depends on the severity of the previous COVID-19 in 66.7–90 % of cases.

Key words: North, COVID-19, cytotoxic lymphocytes, immune imbalance, subarctic region

Received: 23.04.2024
Accepted: 18.09.2024
Published: 22.11.2024

For citation: Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu., Kabbani M.S., Filippova O.E. Immune status in women after COVID-19 living in the subarctic region. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(5): 96-106. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.10

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система играет решающую роль в защите организма от внешних агентов. Климатогеографические условия проживания, перенесённые заболевания в анамнезе, профессиональный и социальный статус и другие факторы могут оказывать влияние на состояние иммунного гомеостаза [1–3]. Известно, что врождённые защитные системы организма, особенно клетки с рецептором CD16⁺, активируются инфекцией COVID-19 [4]. Независимо от Т-клеточного рецептора эти клетки инициируют опосредованную иммунными комплексами дегрануляцию и цитотоксичность. Помимо повреждения клеток, выстилающих микрососудистую систему, этот процесс вызывает высвобождение хемоаттрактантов для нейтрофилов и моноцитов. Кроме того, они играют важную роль в патофизиологии COVID-19, собственная активность Т-клеток CD16⁺ также связана с фатальными последствиями в сочетании с белками комплемента, такими как C3a [5, 6].

E.Z. Ong и соавт. [7] установлено, что во влажном субтропическом городе Ухань (Китай) уровень цитокинов (интерлейкина 1β) повышается в соответствии с интенсивностью инфекции. Это в свою очередь отражается на Т-лимфоцитах, в том числе на Т-хелперах и цитотоксических клетках, вызывая снижение их концентрации в периферической крови.

В исследовании С.К. Kang и соавт. [8] показано, что тяжесть инфекции COVID-19 взаимосвязана с эффективностью иммунного ответа, включая фагоцитарную активность, уровни антител и наличие В-клеток памяти, которые сохранялись спустя год после заражения. Однако динамика иммунного ответа сильно различается при инфекции COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания [9]. Недавнее исследование, опубликованное в академическом журнале Nature, показало, что люди, выздоровевшие от инфекции SARS-CoV-2, даже если их симптомы были лёгкими, по-видимому, имеют определённый уровень защиты от вируса в течение как минимум одного года [10].

В исследовании М. Belik и соавт., проведённом в северном регионе Финляндии [11], подтверждено значительное усиление гуморального и клеточного иммунного ответа после вакцинации. Однако через 3 месяца уровень гуморального ответа имеет тенденцию к снижению, тогда как уровни Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов остаются относительно стабильными. Интересно, что эффективность Т-клеток в распознавании и реагировании на различные субварианты вируса остаётся неизменной. J. Lechner-Scott и соавт. [12] предположили, что основной причиной повреждения нейронов и формирования синдрома поствирусной усталости после заражения COVID-19 является аутоиммунный процесс с чрезмерной активацией врождённого иммунного ответа и активацией цитокинов. Понимание роли различных субпопуляций Т-клеток в защите или патогенезе COVID-19 имеет решающее значение для профилактики и лечения. Профиль экспрессии различных Т-клеточных субпопуляций различается при COVID-19

различной степени тяжести и ассоциирован с величиной ответов Т-клеток и исходом заболевания.

После прошедшей пандемии очень важна разработка методов клеточной иммунологии человека, так как Т-клеточный иммунитет играет центральную роль в контроле инфекции SARS-CoV-2, и его значение до сих пор недооценено. Изучение активности Т-клеточного иммунитета поможет раскрыть его значение во многих других областях медицины [13]. Клеточный иммунный ответ является важным компонентом иммунной защиты от внутриклеточных патогенов и основной детерминантой клинического исхода после заражения SARS-CoV-2. Антитела играют решающую роль в нейтрализации и элиминации вируса, но есть доказательства того, что вирус SARS-CoV-2 может распространяться при межклеточном контакте и что такое распространение устойчиво к нейтрализации антителами [14]. Это наблюдение позволяет предположить, что Т-клеточный иммунитет может иметь важнейшее значение для элиминации вируса. Таким образом, изучение иммунного статуса у жителей субарктического региона после COVID-19 является необходимым для оценки роли Т-клеточного иммунитета в сохранении резервных возможностей иммунного гомеостаза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние иммунного статуса у женщин после COVID-19, проживающих в субарктическом регионе России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток в институте физиологии природных адаптаций ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова УрО РАН» (г. Архангельск).

Обследовано 50 женщин в возрасте 36–46 лет, проживающих в субарктическом регионе России (г. Архангельск, Архангельская область), среди которых 38 женщин, вакцинированных Sputnik V за 1 месяц до заболевания. Обследование проводили через 6 и 12 месяцев после их выздоровления от COVID-19. Контрольная группа состояла из 12 женщин, практически здоровых, не вакцинированных и не болевших COVID-19 (п. Пинега, Архангельская область). Обследуемые разделены в зависимости от тяжести перенесённого заболевания на две подгруппы: лёгкая форма (22 женщины) и средняя степень тяжести (16 женщин).

На момент взятия крови у обследуемых не было хронической патологии в анамнезе и отсутствовали постковидные осложнения. Получено добровольное согласие респондентов на проведение обследования. Весь комплекс обследований проводился с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, представленных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

ции об этических принципах проведения медицинских исследований (2013). Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова УрО РАН» (протокол № 4 от 10.02.2022). Работа выполнена в рамках государственного задания, шифр научной темы FUUW-2022-0054 «Физиологическая значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учётом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона» (№ государственной регистрации 122011700267-5).

Иммунологическое обследование включало в себя определение общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и фенотипов лимфоцитов ($CD5^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD16^+$, $CD95^+$) в периферической венозной крови. Содержание лейкоцитов определяли стандартным методом подсчёта клеток в камере Горяева. Лимфоцитарная субпопуляция определена методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии (Nikon Eclipse 50i, Nikon Healthcare, Япония).

Статистическая обработка выполнена с помощью программ SPSS 24.0 и Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Проверку нормальности распределения количественных показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро – Уилка. Вследствие отсутствия нормального распределения использовали медиану (Me) с процентильным интервалом 25–75 ($Q1$ – $Q3$). Также использовали 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) для определения диапазона нахождения истинных средних значений. Оценка статистически значимых различий для множественных выборок выполнена с помощью критерия Краскела – Уоллиса и с учётом поправки Бонферрони ($p < 0,01$), а для парных независимых выборок – с использованием критерия Манна – Уитни. Оценка статистической значимости взаимосвязи между показателями выполнена с помощью коэффициента корреляции Спирмена, уровень значимости $p < 0,05$ – $0,01$.

Определение вклада фагоцитарной фазы (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы и базофилы) и адаптивной фазы (лимфоциты и их субпопуляции) в формирование иммунного ответа выполнено с помощью коэффициентных значений показателей. Вклад определяется путём умножения коэффициентного значения на концентрацию показателя. Процентный вклад показателя равен вкладу показателя, умноженному на 100 и разделённому на суммарный вклад всех показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал, что статистически значимые различия между иммунологическими показателями обследо-

емых, перенёсших COVID-19, спустя 6 месяцев и 12 месяцев после выздоровления не обнаружены независимо от тяжести заболевания.

Медиана содержания лейкоцитов у всех обследованных групп находится в пределах физиологических норм независимо от тяжести заболевания и давности выздоровления. Концентрация лейкоцитов у женщин, перенёсших COVID-19, спустя 6 месяцев статистически значимо выше, чем у группы контроля, независимо от степени тяжести заболевания ($p < 0,01$; табл. 1).

Дефицит количества лейкоцитов выявлен у 8,3 и 14,3 % женщин через 12 месяцев после COVID-19 с лёгкой и средней степенью тяжести соответственно, что статистически значимо ниже в 3–5 раз, чем у группы контроля (41,7 %; $p < 0,01$).

Высокое содержание лейкоцитов установлено у 8,3 % женщин с лёгкой степенью тяжести через 12 месяцев после заболевания и у 22,2 % женщин с умеренной степенью тяжести спустя 6 месяцев после заболевания. При этом медиана количества лимфоцитов у всех обследованных находится в пределах физиологических норм независимо от тяжести заболевания и давности выздоровления, но статистически значимо ниже, чем у женщин группы контроля ($p < 0,05$).

Низкое содержание лимфоцитов зарегистрировано у 10,0 и 33,3 % женщин через 6 месяцев после COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести соответственно. Низкое содержание лимфоцитов сохранялось у 16,7 и 28,6 % женщин спустя 12 месяцев после COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести соответственно. Дефицит количества лимфоцитов у группы контроля не зарегистрирован.

Медиана количества нейтрофилов в периферической крови у всех обследованных групп находится в пределах физиологических норм независимо от тяжести заболевания и давности выздоровления, но статистически значимо выше, чем у женщин группы контроля ($1,54 (1,03$ – $1,96) \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$). Снижение количества нейтрофилов выявлено у 16,7 % женщин спустя 12 месяцев после COVID-19 в лёгкой форме. Высокая концентрация нейтрофилов зарегистрирована у 22,2 % женщин спустя 6 месяцев после перенесённого COVID-19 средней степени тяжести.

Медиана содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов находится в пределах физиологических норм во всех изучаемых группах с отсутствием статистической значимости с группой контроля.

Концентрация лимфоцитов с маркером $CD5^+$ находится ниже физиологических норм как у переболевших, так и у группы контроля с регистрацией состояния дефицита у 100,0 % женщин независимо от тяжести заболевания или давности перенесённой инфекции; при этом медиана количества клеток с маркером $CD5^+$ у женщин группы контроля незначительно выше, чем у женщин после COVID-19.

Медиана концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$) находится в диапазоне $0,47$ – $0,60 \times 10^9/\text{л}$, что превышает референсную величину ($0,20$ – $0,40 \times 10^9/\text{л}$) независимо от тяжести и срока перенесённого COVID-19.

ТАБЛИЦА 1

МЕДИАНА ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19 ЛЁГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ЧЕРЕЗ 6 И 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ, $\times 10^9/\text{л}$

TABLE 1

MEDIAN PERIPHERAL BLOOD IMMUNE PARAMETERS IN WOMEN LIVING IN THE SUBARCTIC REGION 6 AND 12 MONTHS AFTER RECOVERY FROM MILD AND MODERATE COVID-19, $\times 10^9/\text{L}$

Показатели	Лёгкая степень тяжести (n = 22)		Средняя степень тяжести (n = 16)		Контроль (n = 12)	p
	6 месяцев (n = 10)	12 месяцев (n = 12)	6 месяцев (n = 9)	12 месяцев (n = 7)		
	Me (Q ₁ –Q ₃) / 95% ДИ (Q1–Q3)					
Лейкоциты	5,69 (5,30–6,45) / (5,26–6,50)	5,56 (4,83–7,33) / (4,55–8,05)	6,89 (5,13–8,72) / (5,20–8,61)	5,07 (4,30–5,88) / (3,98–6,41)	4,45 (3,73–5,18) / (3,92–5,48)	0,035
Лимфоциты	1,91 (1,79–2,03) / (1,75–2,01)	1,99 (1,72–2,40) / (1,58–2,70)	1,74 (1,45–2,40) / (1,46–2,33)	1,90 (1,37–2,01) / (1,25–2,29)	2,42 (2,03–3,31) / (2,11–3,00)	0,057
Нейтрофилы	3,01 (2,59–4,01) / (2,64–3,84)	2,58 (2,11–4,31) / (2,08–4,53)	3,01 (2,69–5,36) / (2,59–5,15)	2,64 (2,44–3,20) / (2,14–3,78)	1,54 (1,03–1,96) / (1,12–2,25)	0,001
Моноциты	0,35 (0,32–0,56) / (0,32–0,51)	0,51 (0,35–0,74) / (0,40–0,65)	0,45 (0,29–0,62) / (0,31–0,67)	0,44 (0,36–0,49) / (0,33–0,51)	0,37 (0,20–0,50) / (0,23–0,49)	0,323
Эозинофилы	0,10 (0,07–0,13) / (0,07–0,13)	0,14 (0,09–0,24) / (0,10–0,22)	0,10 (0,08–0,44) / (0,03–0,44)	0,10 (0,06–0,18) / (0,05–0,18)	0,10 (0,07–0,16) / (0,08–0,15)	0,562
Базофилы	0,04 (0,02–0,05) / (0,02–0,05)	0,04 (0,03–0,07) / (0,03–0,06)	0,04 (0,02–0,06) / (0,02–0,05)	0,02 (0,02–0,03) / (0,01–0,05)	0,03 (0,02–0,04) / (0,02–0,03)	0,132
CD5 ⁺	0,48 (0,43–0,59) / (0,43–0,60)	0,56 (0,42–0,64) / (0,43–0,75)	0,56 (0,40–0,64) / (0,42–0,65)	0,50 (0,35–0,68) / (0,34–0,65)	0,61 (0,47–0,78) / (0,50–0,74)	0,623
CD8 ⁺	0,55 (0,41–0,71) / (0,46–0,70)	0,60 (0,45–0,67) / (0,46–0,77)	0,47 (0,39–0,70) / (0,40–0,68)	0,52 (0,41–0,56) / (0,37–0,62)	0,55 (0,42–0,70) / (0,45–0,65)	0,765
CD10 ⁺	0,48 (0,44–0,70) / (0,42–0,64)	0,57 (0,40–0,65) / (0,43–0,70)	0,46 (0,39–0,57) / (0,39–0,59)	0,44 (0,33–0,58) / (0,30–0,63)	0,49 (0,39–0,73) / (0,44–0,67)	0,824
CD16 ⁺	0,51 (0,47–0,71) / (0,47–0,67)	0,61 (0,44–0,69) / (0,46–0,76)	0,49 (0,46–0,75) / (0,44–0,69)	0,59 (0,36–0,60) / (0,37–0,67)	0,59 (0,48–0,77) / (0,50–0,75)	0,831
CD95 ⁺	0,57 (0,43–0,64) / (0,45–0,67)	0,62 (0,43–0,66) / (0,47–0,76)	0,49 (0,43–0,63) / (0,42–0,67)	0,50 (0,35–0,65) / (0,35–0,69)	0,52 (0,37–0,60) / (0,40–0,65)	0,672

Примечание. p – уровень статистической значимости различий показателей пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 с показателями в группе контроля (критерий Краскела – Уоллиса).

Высокое содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) выявлено у 90 и 83,3 % женщин с лёгкой степенью тяжести COVID-19 спустя 6 и 12 месяцев соответственно и у 66,7 и 85,7 % женщин с умеренной тяжестью COVID-19 спустя 6 и 12 месяцев соответственно, что не имеет статистически значимого различия с показателями в группе контроля (83,3 %).

Медиана количества клеток, отражающих уровень лимфолиферации, несущих на своей поверхности маркер CD10⁺, находится в пределах физиологических норм во всех изучаемых группах (в т. ч. в группе контроля) с отсутствием статистически значимого различия между группами независимо от тяжести заболевания COVID-19 или давности выздоровления. Медиана количества клеток с маркером CD10⁺ находится в диапазоне 0,44–0,57 $\times 10^9/\text{л}$. Повышенное содержание клеток с рецептором CD10⁺ установлено у 30,0 и 33,3 % женщин с лёгкой степенью тяжести COVID-19 спустя

6 и 12 месяцев. Выявлено, что повышенное содержание клеток с рецептором CD10⁺ у женщин с умеренной тяжестью COVID-19 спустя 6 и 12 месяцев встречалось в 22,2 и 14,3 % случаев соответственно. В то же время повышенное содержание клеток с рецептором CD10⁺ выявлено у 41,7 % женщин группы контроля, что практически в 1,8–2,8 раза больше, чем у женщин, перенёсших COVID-19 средней степени тяжести ($p < 0,05$).

Медиана содержания естественных киллеров (CD16⁺) превышает норму (0,25–0,50 $\times 10^9/\text{л}$) у всех обследуемых, кроме женщин, перенёсших COVID-19 средней степени тяжести с давностью 6 месяцев, с отсутствием статистически значимого различия между группами.

Высокая концентрация естественных киллеров CD16⁺ зарегистрирована у 50,0 % и 66,7 % женщин с лёгкой степенью тяжести COVID-19 спустя 6 и 12 месяцев соответственно. Высокая концентрация естественных киллеров CD16⁺ у 44,4 и 57,1 % женщин с умеренной тяже-

стью COVID-19 через 6 и 12 месяцев не имеет статистически значимого различия по сравнению с женщинами группы контроля (66,7 %).

Медиана содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95⁺) у группы контроля и женщин, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести, независимо от давности выздоровления находится в пределах физиологических норм (0,45–0,55 × 10⁹/л). В то же время их содержание превышает норму у женщин, переболевших COVID-19 лёгкой степени тяжести, независимо от давности выздоровления. Важно отметить, что выявленное высокое содержание лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95⁺) у женщин, перенёвших COVID-19 в лёгкой форме, по сравнению с группой контроля, не имело статистической значимости.

Снижение количества клеток с маркером CD95⁺ установлено у 22,2 и 30,0 % женщин (6 и 12 месяцев после выздоровления соответственно), переболевших COVID-19, независимо от тяжести заболевания или давности выздо-

рождения, при этом у группы контроля дефицит содержания клеток CD95⁺ выявлен в 33,3 % случаев.

Повышенное содержание клеток с маркером к апоптозу CD95⁺ установлено у 60,0 и 66,7 % женщин с лёгкой степенью тяжести COVID-19 спустя 6 и 12 месяцев и у 44,4 и 42,9 % женщин со средней степенью тяжести COVID-19 спустя 6 и 12 месяцев соответственно, что незначительно больше, чем у женщин группы контроля (41,7 %).

Представляло интерес выявление вклада исследуемых иммунологических показателей в формирование адаптивного иммунного ответа, что представлено в таблице 2. Как видно из представленных данных, статистически значимых различий в зависимости от давности выздоровления от COVID-19 не установлено. В то же время статистически значимое различие установлено в зависимости от тяжести перенесённого заболевания между обследованными группами по вкладом следующих показателей ($p < 0,05$ – $0,01$): количество моноцитов; количество эозинофилов; количество базофилов; количе-

ТАБЛИЦА 2

МЕДИАНА ПРОЦЕНТНОГО ВКЛАДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ФОРМИРОВАНИЕ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ЖЕНЩИН СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА, ПЕРЕНЁВШИХ COVID-19 ЛЁГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, СПУСТЯ 6 И 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ, %

TABLE 2

MEDIAN PERCENTAGE CONTRIBUTION OF IMMUNE PARAMETERS TO THE FORMATION OF THE ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE IN WOMEN LIVING IN THE SUBARCTIC REGION 6 AND 12 MONTHS AFTER RECOVERY FROM MILD AND MODERATE COVID-19, %

Показатели	Лёгкая степень тяжести (n = 22)		Средняя степень тяжести (n = 16)		Контроль (n = 12)	p
	6 месяцев (n = 10)	12 месяцев (n = 12)	6 месяцев (n = 9)	12 месяцев (n = 7)		
	Me (Q ₁ –Q ₃) / 95% ДИ (Q1–Q3)					
Лимфоциты	24,37 (23,43–25,87) / (23,14–26,74)	24,66 (23,25–27,29) / (22,94–29,57)	25,27 (23,99–26,81) / (23,68–26,91)	25,95 (22,50–30,66) / (23,14–26,74)	52,47 (47,89–58,51) / (48,18–56,88)	< 0,001
Нейтрофилы	32,36 (22,99–37,32) / (24,93–35,95)	27,64 (21,53–33,42) / (23,60–31,93)	31,89 (26,74–35,61) / (26,53–35,14)	26,48 (20,64–35,42) / (21,68–34,74)	–2,30 (–3,43÷–1,42) / (–3,09– –1,68)	< 0,001
Моноциты	–0,54 (–0,84÷–0,44) / (–0,83÷–0,46)	–0,75 (–0,98÷–0,52) / (–0,94÷–0,60)	4,56 (3,15–5,80) / (3,30–5,83)	4,43 (3,95–4,98) / (3,83–5,19)	2,65 (1,68–4,43) / (1,87–4,16)	< 0,001
Эозинофилы	0,77 (0,52–0,98) / (0,56–1,00)	1,19 (0,68–1,71) / (0,79–1,65)	–0,36 (–1,56÷–0,27) / (–1,69÷–0,06)	–0,39 (–0,56÷–0,24) / (–0,56÷–0,23)	1,95 (1,33–3,93) / (1,54–2,96)	< 0,001
Базофилы	0,15 (0,06–0,18) / (0,08–0,19)	0,13 (0,11–0,25) / (0,11–0,25)	0,01 (0,00–0,01) / (0,00–0,01)	0,01 (0,00–0,01) / (0,00–0,01)	0,30 (0,21–0,34) / (0,24–0,33)	< 0,001
CD5 ⁺	7,68 (7,01–8,72)) / (7,11–9,03)	8,43 (7,63–9,97) / (7,72–9,43)	7,65 (6,60–8,44) / (6,64–8,78)	7,86 (6,84–9,24) / (6,61–9,12)	9,87 (7,61–10,64) / (8,13–10,65)	0,130
CD8 ⁺	9,15 (8,29–10,67) / (7,92–10,88)	9,26 (8,46–10,91) / (8,40–10,52)	8,49 (7,19–9,89) / (7,08–10,13)	8,34 (7,91–10,41) / (7,79–9,96)	9,59 (8,79–11,00) / (8,80–10,88)	0,417
CD10 ⁺	8,41 (7,32–10,86) / (7,16–9,84)	8,51 (7,61–9,62) / (7,70–9,43)	7,51 (6,24–8,80) / (6,37–8,53)	7,72 (5,93–10,06) / (5,69–9,56)	10,01 (7,84–12,14) / (8,60–11,58)	0,040
CD16 ⁺	8,93 (8,05–10,72) / (7,89–10,58)	9,81 (8,15–11,16) / (8,07–10,55)	8,28 (6,47–9,64) / (6,60–9,79)	7,82 (7,55–9,86) / (6,86–9,55)	7,37 (5,22–8,17) / (5,75–8,02)	0,030
CD95 ⁺	9,12 (8,09–10,29) / (7,82–10,45)	9,42 (8,38–10,76) / (8,44–10,44)	8,30 (7,56–9,09) / (7,14–9,28)	8,84 (7,53–9,10) / (7,10–10,06)	7,70 (6,65–10,22) / (6,58–9,55)	0,303

Примечание. p – уровень статистической значимости различий показателей пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 с показателями в группе контроля (критерий Краскела – Уоллиса).

ство лимфоцитов с маркером CD10⁺; количество лимфоцитов с маркером CD16⁺; количество лимфоцитов с маркером CD95⁺.

Процентный вклад нейтрофилов в развитии адаптивного иммунного ответа составляет 32,36 и 27,64 % после лёгкой формы заболевания и 31,89 и 26,48 % после заболевания средней степени тяжести, значительно снижаясь со временем. Вклад нейтрофилов является положительным у женщин после COVID-19 независимо от тяжести заболевания или давности выздоровления по сравнению с группой контроля (–2 %; $p < 0,01$), в которой вклад является отрицательным (подавляющим).

Количество моноцитов имеет положительный вклад с медианой 4,5 % у женщин, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести. Кроме того, данный показатель имеет отрицательный (подавляющий) вклад у женщин после COVID-19 лёгкой степени тяжести с медианой –0,54 и –0,75 % в зависимости от давности выздоровления.

Количество эозинофилов имеет положительный вклад у женщин после COVID-19 лёгкой степени тяжести; медиана составила 0,77 и 1,19 % в зависимости от давности выздоровления. Отрицательный вклад эозинофильной группы выявлен у женщин после COVID-19 средней степени тяжести с медианой –0,36 и –0,39 % в зависимости от давности выздоровления.

Медиана вклада количества базофилов в формирование иммунной реакции у женщин после COVID-19 лёгкой формы (0,13–0,15 %) в 13–15 раз превышает вклад данного показателя у женщин, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести (0,01 %).

Общий вклад лимфоцитов в формирование иммунной реакции у группы контроля (52 %) в 2 раза превышает их вклад у женщин после COVID-19 независимо от тяжести заболевания или давности выздоровления (24–26 %; $p < 0,01$).

Процентный вклад моноцитов в формирование иммунной реакции у женщин группы контроля составляет 2,65 %. Выявлено, что участие моноцитов в формировании иммунной реакции у женщин зависит от степени тяжести перенесённого COVID-19 ($p < 0,01$), причём их вклад уменьшился и стал отрицательным у женщин после COVID-19 лёгкой степени тяжести (–0,54 и –0,75 % через 6 и 12 месяцев после выздоровления соответственно), а у женщин после COVID-19 средней степени тяжести вклад моноцитов увеличился и достиг 4,56 и 4,43 % через 6 и 12 месяцев соответственно.

Вклад эозинофилов в формирование иммунной реакции у группы контроля составил –1,95 %; у переболевших в лёгкой форме женщин – 0,77 и 1,19 % через 6 и 12 месяцев с момента выздоровления. При этом у женщин после COVID-19 средней степени тяжести регистрируется снижение уровня вклада до отрицательного: –0,36 и –0,39 % через 6 и 12 месяцев соответственно ($p < 0,01$).

Оценивая участие базофилов в формировании иммунной реакции, мы выявили, что у группы контроля данный показатель составляет 0,30 %. У обследуемых женщин в зависимости от тяжести перенесённого заболевания и срока выздоровления вклад базофилов опре-

делён на уровне 0,15 и 0,13 % при лёгкой степени тяжести ($p < 0,01$) и 0,01 % у переболевших средней степенью тяжести спустя 6 и 12 месяцев.

Уровень вклада лимфоцитов с маркером CD5⁺, отражающих уровень Т-популяции, в формирование адаптивной иммунной реакции в группе контроля составляет 9,9 %. При этом у лиц, переболевших COVID-19 в лёгкой форме, вклад лимфоцитов значительно ниже, чем в контрольной группе, и составляет 7,7 и 8,4 % через 6 и 12 месяцев соответственно. У женщин после COVID-19 средней степени тяжести указанный вклад составляет 7,7 и 7,9 % без существенных различий в зависимости от степени тяжести и срока выздоровления обследуемых ($p < 0,05–0,01$).

Степень участия лимфоцитов с маркером CD8⁺, отражающих уровень цитотоксических лимфоцитов, составляет 9,6 % у женщин группы контроля и практически не изменилась у женщин после COVID-19 лёгкой степени тяжести (9,15 и 9,26 %), но статистически значимо понизилась до 8,5 и 8,3 % у женщин после COVID-19 умеренной степени тяжести через 6 и 12 месяцев соответственно ($p < 0,05$).

Изучая процент участия лимфоцитов с маркером CD10⁺, отражающих уровень лимфопролиферации, следует указать, что он снизился по сравнению с таковым в группе контроля (10 %) до 8,4 и 7,5 % у женщин после COVID-19 лёгкой и умеренной степени тяжести соответственно ($p < 0,05–0,01$) с незначительной разницей в зависимости от срока выздоровления.

Медиана вклада количества лимфоцитов с маркером, отражающим уровень лимфопролиферации (CD10⁺), у женщин после COVID-19 лёгкой степени тяжести (8,4 и 8,5 %) выше, чем аналогичный показатель у женщин, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести (7,5 и 7,7 %), и зависит от срока выздоровления.

Количество лимфоцитов с маркером CD16⁺ имеет положительный вклад в формирование ответной иммунной реакции у обследованных групп; медиана составила 8,9 и 9,8 % у женщин после COVID-19 лёгкой степени тяжести и зависела от давности выздоровления, что статистически значимо выше, чем у женщин после COVID-19 средней степени тяжести (8,3 и 7,8 % в зависимости от срока выздоровления).

Вклад лимфоцитов с маркером CD16⁺, отражающих уровень естественных киллеров, в среднем в 1,3 раза выше у женщин после COVID-19 по сравнению с группой контроля (7,4 %) и составляет 8,9 и 9,8 % у лиц с лёгкой степенью тяжести через 6 и 12 месяцев. В то же время у лиц, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести, через 6 и 12 месяцев вклад естественных киллеров увеличивается незначительно по сравнению с группой контроля – до 8,3 и 7,8 % соответственно ($p < 0,05–0,01$).

Медиана вклада лимфоцитов с маркером апоптоза (CD95⁺) составила 9,1 и 9,4 % у женщин, переболевших лёгкой формой COVID-19 (через 6 и 12 месяцев соответственно), что статистически значимо превышает медиану их вклада у женщин, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести (8,3 и 8,8 % через 6 и 12 месяцев соответственно).

Доля участия лимфоцитов с маркером CD95⁺, отражающих уровень апоптоза, увеличилась с 7,7 % (в группе контроля) до 9,1 и 9,4 % у женщин после COVID-19 лёгкой степени тяжести через 6 и 12 месяцев соответственно. При этом у лиц, переболевших COVID-19 умеренной степени тяжести, через 6 и 12 месяцев увеличение вклада указанных клеток является менее значительным – до 8,3 и 8,8 % соответственно ($p < 0,05-0,01$).

Известно, что во влажно-субтропическом климате в г. Ухань (Китай) общее количество лейкоцитов у заболевших COVID-19 увеличивается независимо от тяжести заболевания – в среднем до $5,3 \times 10^9/\text{л}$ [15]. В нашей работе у обследуемых женщин, проживающих в условиях климата субарктического региона, общее количество лейкоцитов в среднем составляет $5,7 \times 10^9/\text{л}$ даже через 6 и 12 месяцев после выздоровления независимо от степени тяжести перенесённого COVID-19. По данным С. Qin и соавт. [15], в условиях влажно-субтропического климата регистрировали резкое снижение количества лимфоцитов у заболевших COVID-19 независимо от тяжести заболевания ($0,9 \times 10^9/\text{л}$).

В условиях субарктического региона количество лимфоцитов зарегистрировано в среднем на уровне $1,7-1,9 \times 10^9/\text{л}$ спустя 6 месяцев после перенесённого заболевания в лёгкой форме и $1,9-2,0 \times 10^9/\text{л}$ у перенёсших COVID-19 средней степени тяжести через 12 месяцев, что значительно ниже, чем аналогичный показатель у группы контроля, и указывает на медленное восстановление содержания общего количества лимфоцитов. Есть сведения, что после выздоровления от COVID-19 умеренной степени тяжести количество лимфоцитов достигло физиологических пределов с очень медленной динамикой в условиях влажно-субтропического климата [16]. Интересен тот факт, что в наших исследованиях у женщин после COVID-19 в условиях субарктического региона вклад лимфоцитов в формирование адаптивной иммунной реакции по сравнению с группой контроля (52,47 %) был крайне низким и составил в среднем 25,06 %, то есть был в 2 раза ниже физиологической нормы даже спустя 6 и 12 месяцев независимо от степени тяжести.

G. Tuncer и соавт. [17] установили, что после 6 месяцев с момента выздоровления от COVID-19 с умеренными и тяжёлыми симптомами у жителей субтропического климатического региона г. Стамбул (Турция) высокий уровень нейтрофилов сохранялся. Учитывая полученные нами результаты о низкой динамике восстановления концентрации нейтрофилов спустя 6 и 12 месяцев после выздоровления на Севере, следует предположить, что медленное восстановление иммунологических параметров не зависит от региона проживания и, скорее всего, связано исключительно с тяжестью перенесённого COVID-19, что требует дополнительных исследований и дополнительной проверки в разных регионах с учётом своевременной и в полном объёме оказанной медицинской помощи.

Исследование показало, что вклад моноцитов в формирование адаптивной иммунной реакции снижается у обследуемых, перенёсших COVID-19 лёгкой степени тяжести, вероятно, за счёт повышения вклада нейтрофилов

и увеличивается у лиц, перенёсших COVID-19 средней степени тяжести, что можно объяснить тем, что с увеличением интенсивности COVID-19 роль моноцитов в воспалительном процессе увеличивается и может сохраняться спустя 6 и 12 месяцев после заболевания. Аналогичные результаты получены A. Utrero-Rico и соавт. в условиях влажно-тропического региона [18, 19].

Тяжесть COVID-19 жёстко взаимосвязана с количеством и активностью эозинофилов, хотя при выздоровлении их количество восстанавливается до нормальных пределов [18, 20], что, возможно, объясняется снижением вклада эозинофилов у женщин после COVID-19. В нашем случае восстановление указанного иммунологического параметра до физиологического уровня отмечалось через 12 месяцев только у лиц, перенёсших заболевание в лёгкой форме.

Выявлено снижение вклада лимфоцитов с маркером CD5⁺ у женщин после COVID-19 вне зависимости от тяжести заболевания и срока выздоровления по сравнению с группой контроля: 7,68–8,43 и 7,65–7,86 % соответственно (контроль – 9,87 %). Возможно, указанное снижение объясняется пониженным содержанием В-лимфоцитов [21] и снижением активности лимфопролиферации, что в конечном итоге способствует торможению процессов дифференцировки лимфоцитов.

В работе Y. Mitsuyama и соавт. [22] выявлено повышение концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) у выздоровевших от COVID-19 через год. В наших исследованиях анализ показал незначительное снижение вклада клеток (CD8⁺) по сравнению с группой контроля через 6 месяцев с тенденцией дальнейшего снижения через 12 месяцев: 9,15–9,26 и 8,49–8,34 % соответственно (контроль – 9,59 %). Есть сведения о том, что повышенные концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) после COVID-19 могут сохраняться до 10 месяцев в условиях Китая независимо от тяжести заболевания [23].

Вклад процесса лимфопролиферации (клеток с рецептором CD10⁺) снижается у женщин, переболевших COVID-19, по сравнению с группой контроля в среднем в 1,2–1,5 раза за счёт общего снижения количества и вклада лимфоцитов с незначительным восстановлением как через 6, так и через 12 месяцев: 8,41–8,51 и 7,51–7,72 % соответственно (контроль – 10,01 %).

Известно, что повышенная через 7–8 месяцев после выздоровления от COVID-19 концентрация клеток с маркером CD16⁺ у жителей г. Ухань (Китай) снижалась к 10–11-му месяцу [24]. В наших исследованиях концентрация клеток с маркером CD16⁺ имела незначительное повышение через 6 месяцев с тенденцией к снижению через 12 месяцев: 8,93–9,81 и 8,28–7,82 % соответственно (контроль – 7,37 %). По данным Y. Mitsuyama и соавт. [22], у выздоровевших от COVID-19 с тяжёлыми симптомами (г. Осака, Япония) выявлено незначительное снижение концентрации клеток с маркером CD16⁺ через год после выздоровления по сравнению со здоровыми жителями. В нашей работе установлено, что вклад клеток с маркером CD16⁺ в формирование иммунной реакции статистически значимо повышается только у лиц, перенёсших COVID-19 в лёгкой форме.

В то же время активность процессов апоптоза (клеток с рецептором CD95⁺) увеличивается у обследуемых после COVID-19 по сравнению с группой контроля к 6 месяцам и сохраняется через 12 месяцев: 9,12–9,42 и 8,30–8,84 % соответственно (контроль – 7,70 %). Таким образом, в течение первого года после выздоровления от COVID-19 уровень апоптоза у обследуемых женщин превалирует над уровнем лимфопродукции, что косвенно свидетельствует о модуляции иммунного гомеостаза по сравнению с группой контроля. Следует уточнить, что в ранее проведённых нами исследованиях (2020–2023 гг.) населения Арктического региона установлено, что активность лимфопродукции выше активности апоптоза у практически здоровых лиц [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунологическое обследование женщин, проживающих в условиях субарктического региона, показало, что адаптивный иммунный ответ у лиц, перенёвших COVID-19, характеризуется высокой концентрацией лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов у 8,3–22,2 % людей в зависимости от показателя, цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺, CD16⁺) и клеток CD95⁺ на фоне выраженного дефицита общей популяции лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD5⁺) в зависимости от степени тяжести и срока давности заболевания.

Детальный анализ показал, что у лиц, перенёвших COVID-19 в лёгкой форме, через 6 месяцев высокая концентрация цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺ и CD16⁺) регистрировалась в 90 и 50 % случаев соответственно, клеток CD95⁺ – в 60 %, клеток CD10⁺ – в 30 %. Через 12 месяцев содержание указанных клеток восстановилось до физиологических норм у 17 % (CD8⁺), 34 % (CD16⁺ и CD95⁺) и 67 % (CD10⁺) обследованных.

У 8,3 % лиц, перенёвших COVID-19 в лёгкой форме, регистрируется лейкоцитопения и через 6, и через 12 месяцев; лимфоцитопения, выявленная у 10,0 % обследуемых через 6 месяцев, регистрируется у 16,7 % через 12 месяцев. Содержание нейтрофилов аналогично предыдущему показателю, при этом через 12 месяцев нейтрофилёз на фоне повышенного содержания моноцитов (10,0 и 33,3 % через 6 и 12 месяцев соответственно) выявлен у 8,3 % группы, эозинофилов – у 8,3 % независимо от срока, базофилов – у 10,0 и 25,0 % соответственно.

Среди лиц, переболевших COVID-19 средней степени тяжести, через 6 месяцев высокая концентрация цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺ и CD16⁺) регистрировалась в 66 и 44 % случаев, клеток CD95⁺ – в 44 %, клеток CD10⁺ – в 22 %. Через 12 месяцев содержание указанных клеток восстановилось до физиологических норм у 15 % (CD8⁺), 43 % (CD16⁺), 86 % (CD10⁺) и 58 % (CD95⁺) обследованных.

У 14,3 % лиц, перенёвших COVID-19 средней степени тяжести, регистрируется лейкоцитопения и через 6, и через 12 месяцев; лейкоцитоз, выявленный через 6 месяцев у 22,2 %, через 12 месяцев не установлен ни у кого. Лимфоцитопения не регистрировалась. Повышенное содержание нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов

встречалось у одних и тех же лиц в 22,2 % случаев через 6 месяцев на фоне повышенных уровней базофилов у 11,1 и 14,3 % обследуемых соответственно.

В контрольной группе лиц, не вакцинированных и не болевших COVID-19, выявлено повышенное содержание цитотоксических клеток (CD8⁺ и CD16⁺) в 83,3 и 66,7 % случаев на фоне повышенной активности лимфопродукции CD10⁺ и на фоне активности апоптоза CD95⁺ – в 41,7 % случаев. Дисбалансы регистрировались в содержании лейкоцитов (41,7 %), лимфоцитов (8,3 %) и моноцитов (16,7 %).

Полученные данные свидетельствуют о том, что дисбаланс в формировании иммунного ответа после COVID-19 формируется за счёт врождённого иммунитета (CD16⁺, нейтрофилы ($r = 0,89$; $p < 0,001$)), оказывает влияние на адаптивный иммунитет и зависит от степени тяжести перенесённого заболевания и срока после выздоровления.

Важно учесть, что у практически здоровых, не вакцинированных и не болевших COVID-19 жителей субарктического региона (контрольная группа) изначально повышенные концентрации цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺ и CD16⁺) и клеток, отражающих уровень лимфопродукции и апоптоза (CD10⁺ и CD95⁺), значительно распространены и регистрируются от 41,7 до 83,3 % в зависимости от показателя на фоне выраженного дефицита (100 %) общего количества Т-клеток (CD5⁺), что может способствовать срыву резервных возможностей иммунного гомеостаза при формировании адаптивного иммунного ответа и развитию иммунных дисбалансов после заболевания COVID-19.

Наиболее значительный вклад в формировании адаптивного иммунного ответа установлен за счёт клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8⁺, CD16⁺) и активности процессов апоптоза (CD95⁺) как через 6, так и через 12 месяцев и не зависит от степени тяжести перенесённого заболевания COVID-19.

Иными словами, сформировавшийся адаптивный иммунный ответ с высоким уровнем клеточно-опосредованной цитотоксичности и активности процессов апоптоза над лимфопродукцией через 6 месяцев после перенесённого COVID-19 сохраняется и через 12 месяцев, что характеризует состояние иммунного гомеостаза как напряжённое.

Сохраняющийся высокий уровень клеточно-опосредованной цитотоксичности и преобладание активности апоптоза над лимфопродукцией может служить предиктором развития отдалённого осложнения, что требует дополнительного углублённого анализа.

У обследованных женщин, переболевших COVID-19, клеточно-опосредованная цитотоксичность (CD8⁺, CD16⁺) ассоциирована с активацией моноцитарной системы, имеет пролонгированное действие до 12 месяцев и зависит от тяжести перенесённого заболевания COVID-19 в 66,7–90 % случаев.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Физиологическая

значимость особенностей иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учётом профессионального статуса и социально-значимых заболеваний у жителей Приарктического региона» (№ государственной регистрации 122011700267-5).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору, Заслуженному деятелю науки Лилии Константиновне Добродеевой за консультации в период проведения исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курзанов А.Н., Заболотских Н.В., Ковалев Д.В. *Функциональные резервы организма*. М.: Издательский дом Академии естествознания; 2016. [Kurzanov AN, Zabolotskikh NV, Kovalev DV. *Functional reserves of the organism*. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Science; 2016. (In Russ.)].
2. Verster JC, Kraneveld AD, Garssen J. The assessment of immune fitness. *J Clin Med*. 2023; 12(1): 22. doi: 10.3390/jcm12010022
3. Wilod Versprille LJJ, van de Loo AJAE, Mackus M, Arnoldy L, Sulzer TAL, Vermeulen SA, et al. Development and validation of the Immune Status Questionnaire (ISQ). *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16: 4743. doi: 10.3390/ijerph16234743
4. Li Q, Wang Y, Sun Q, Knopf J, Herrmann M, Lin L, et al. Immune response in COVID-19: What is next? *Cell Death Differ*. 2022; 29: 1107-1122. doi: 10.1038/s41418-022-01015-x
5. Sacco G, Briere O, Asfar M, Guerin O, Berrut G, Annweiler C. Symptoms of COVID-19 among older adults: A systematic review of biomedical literature. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2020; 18: 135-139. doi: 10.1684/pnv.2020.0890
6. Georg P, Astaburuaga-Garcia R, Bonaguro L, Brumhard S, Michalick L, Lippert L, et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell*. 2022; 185: 493-512. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.040
7. Ong EZ, Chan YFZ, Leong WY, Lee NMY, Kalimuddin S, Mohideen SMH, et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 879-882. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.021
8. Kang CK, Kim M, Hong J, Kim G, Lee S, Chang E, et al. Distinct immune response at 1 year post-COVID-19 according to disease severity. *Front Immunol*. 2022; 13: 830433. doi: 10.3389/fimmu.2022.830433
9. Altawalrah H. Antibody responses to natural SARS-CoV-2 infection or after COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(8): 910. doi: 10.3390/vaccines9080910
10. Abbasi J. Study suggests lasting immunity after COVID-19, with a big boost from vaccination. *JAMA*. 2021; 326(5): 376-377. doi: 10.1001/jama.2021.11717
11. Belik M, Lieder O, Vara S, Haveri A, Pöysti S, Kolehmainen P, et al. Persistent T cell-mediated immune responses against Omicron variants after the third COVID-19 mRNA vaccine dose. *Front Immunol*. 2023; 14: 1099246. doi: 10.3389/fimmu.2023.1099246
12. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 55: 103268. doi: 10.1016/j.msard.2021.103268
13. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В. Клеточный иммунитет у больных COVID-19: молекулярная биология, патофизиология и клиническое значение. *Клиническая практика*. 2022; 13(2): 66-87. [Scherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Makarenko SV. Cellular immunity in patients with COVID-19: Molecular biology, pathophysiology and clinical implications. *Journal of Clinical Practice*. 2022; 13(2): 66-87. (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract10623
14. Zeng C, Evans JP, King T, Zheng Y, Oltz EM, Whelan SPJ, et al. SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(1): e2111400119. doi: 10.1073/pnas.2111400119
15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
16. Huang M, Wang Y, Ye J, Da H, Fang S, Chen L. Dynamic changes of T-lymphocyte subsets and the correlations with 89 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2020; 8(18): 1145. doi: 10.21037/atm-20-5479
17. Tuncer G, Geyiktepe-Guclu C, Surme S, Canel-Karakus E, Erdogan H, Bayramlar OF, et al. Long-term effects of COVID-19 on lungs and the clinical relevance: A 6-month prospective cohort study. *Fut Microbiol*. 2023; 18: 185-198. doi: 10.2217/fmb-2022-0121
18. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: Diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Semin Immunopathol*. 2021; 43(3): 383-392. doi: 10.1007/s00281-021-00850-3
19. Utrero-Rico A, González-Cuadrado C, Chivite-Lacaba M, Cabrera-Marante O, Laguna-Goya R, Almendro-Vazquez P, et al. Alterations in circulating monocytes predict COVID-19 severity and include chromatin modifications still detectable six months after recovery. *Biomedicines*. 2021; 9(9): 1253. doi: 10.3390/biomedicines9091253
20. Tan Y, Zhou J, Zhou Q, Hu L, Long Y. Role of eosinophils in the diagnosis and prognostic evaluation of COVID-19. *J Med Virology*. 2021; 93(2): 1105-1110. doi: 10.1002/jmv.26506
21. Hasan A, Al-Ozairi E, Al-Baqsumi Z, Ahmad R, Al-Mulla F. Cellular and humoral immune responses in COVID-19 and immunotherapeutic approaches. *Immunotargets Ther*. 2021; 10: 63-85. doi: 10.2147/ITT.S280706
22. 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; 9(1): 76. doi: 10.1186/s40560-021-00591-3
23. Jung JH, Rha MS, Sa M, Choi HK, Jeon JH, Seok H, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 40-43. doi: 10.1038/s41467-021-24377-1
24. Pan Y, Jiang X, Yang L, Chen L, Zeng X, Liu G, et al. SARS-CoV-2-specific immune response in COVID-19 convalescent individuals. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1): 256. doi: 10.1038/s41392-021-00686-1
25. Каббани М.С., Щёголева Л.С., Филиппова О.Е., Карякина О.Е., Кунавин М.А. Оценка иммунного статуса у мужчин субарктического и семиаридного регионов с помощью

факторного анализа. *Якутский медицинский журнал*. 2023; 1(81): 116-119. [Kabbani MS, Shchegoleva LS, Filippova OE, Karyakina OE, Kunavin MA. Assessment of the immune status in men

of the subarctic and semi-arid regions using factor analysis. *Yakut Medical Journal*. 2023; 1(81). 116-119. (In Russ.)). doi: 10.25789/YMJ.2023.81.28

Сведения об авторах

Щёголева Любовь Станиславовна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией физиологии иммунокомпетентных клеток, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН», e-mail: shchegoleva60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

Шашкова Елизавета Юрьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН», e-mail: eli1255@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

Каббани Мохаммад Сохиб – научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН», e-mail: sohibmsk@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2330-7123>

Филиппова Оксана Евгеньевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова УрО РАН», e-mail: oxana_filippova_85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6117-0562>

Information about the authors

Liubov S. Shchegoleva – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: shchegoleva60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-4021>

Elizaveta Yu. Shashkova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: eli1255@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1735-6690>

Mohammad S. Kabbani – Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: sohibmsk@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2330-7123>

Oksana E. Filippova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Physiology of Immunocompetent Cells, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: oxana_filippova_85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6117-0562>