

# ФОРМИРОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ИММУНОКОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Добрынина М.А.<sup>1,2,5</sup>, Зурочка А.В.<sup>1,3</sup>, Зурочка В.А.<sup>1,3</sup>, Рябова Л.В.<sup>4</sup>,  
Сарапульцев А.П.<sup>1,3</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

<sup>5</sup> ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Вирус SARS-CoV-2 способен формировать различные нарушения иммунной системы у постковидных пациентов. При этом эти нарушения могут сохраняться длительно более 6–12 месяцев после острой фазы заболевания. Поэтому поиск подходов к иммунокоррекции выявленных нарушений является одной из серьезных проблем современной клинической иммунологии.

Целью исследования явилось изучение влияния синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ на состояние иммунной системы пациентов с «постковидным синдромом» иммунопатологии.

Был обследован 21 пациент, перенесший SARS-CoV-2-инфекцию. Методом проточной цитометрии определены CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup> (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> (хелперы-индукторы), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> (ТНК-клетки) CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> (натуральные киллеры), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> (В-лимфоциты), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов). Общие и специфические к SARS-CoV-2 IgA, IgM, IgG, фагоцитоз и НСТ-активность нейтрофилов, фрагменты комплемента C1q, C3a, C5a.

Исследования показали, что местное применение на слизистых синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ (Ацеграм-спрей) достоверно влияет преимущественно на функциональную бактерицидную активность нейтрофилов (НСТ-активность), увеличивает процент Т-хелперов и C3a

## Адрес для переписки:

Добрынина Мария Александровна  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»  
Уральского отделения Российской академии наук  
620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106  
Тел.: 8 (982) 340-40-00.  
E-mail: mzurochka@mail.ru

## Address for correspondence:

Maria A. Dobrynina  
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,  
Russian Academy of Sciences  
106 Pervomaiskaya St  
Yekaterinburg  
620049 Russian Federation  
Phone: +7 (982) 340-40-00.  
E-mail: mzurochka@mail.ru

## Образец цитирования:

М.А. Добрынина, А.В. Зурочка, В.А. Зурочка,  
Л.В. Рябова, А.П. Сарапульцев «Формирование  
подходов к иммунокоррекции нарушений иммунной  
системы у постковидных пациентов» // Российский  
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 641–646.  
doi: 10.46235/1028-7221-13492-ATC

© Добрынина М.А. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

M.A. Dobrynina, A.V. Zurochka, V.A. Zurochka,  
L.V. Ryabova, A.P. Sarapultsev “Approaches to correction  
of immune system disturbances in post-COVID patients”,  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 641–646.  
doi: 10.46235/1028-7221-13492-ATC

© Dobrynina M.A. et al., 2023

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13492-ATC

фрагмент комплемента. Все это свидетельствует о том, что синтетический пептид активного центра ГМ-КСФ влияет преимущественно на врожденные факторы иммунитета. Остальные показатели иммунной системы не имели достоверных отличий. Отсутствие влияния на другие компартменты иммунной системы говорит о том, что формирование подходов к терапии постковидных пациентов с нарушением иммунной системы требует поиска дополнительных иммуномодуляторов, влияющих в том числе и на Т-, В- и НК-клетки. Все это требует продолжения исследований по поиску влияния различных иммуномодуляторов на иммунную систему «постковидных пациентов».

*Ключевые слова:* иммунная система, Т-клетки, Т-лимфоциты, нейтрофилы, пептид активного центра ГМ-КСФ, SARS-CoV-2-инфекция, постковидные пациенты

## APPROACHES TO CORRECTION OF IMMUNE SYSTEM DISTURBANCES IN POST-COVID PATIENTS

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

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

<sup>b</sup> Federal A. Burnazyan Medical Biophysical Research Center, Moscow, Russian Federation

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

<sup>d</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>e</sup> Federal Research Institute of Viral Infections "VIROM", Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** SARS-CoV-2 virus can induce immune system disorders in post-COVID patients, which may persist for an extended period beyond the acute phase of the disease. Therefore, the search for immunocorrection approaches to address the detected disorders is a significant challenge in clinical immunology. This study aimed to investigate the impact of a synthetic peptide derived from the active center of GM-CSF on the immune system of patients with post-COVID immunopathological syndrome. A total of 21 patients who previously suffered with SARS-CoV-2 infection were included in the study. Flow cytometry was used to analyze various immune cell populations, including panleukocyte markers for gated lymphocytes (CD45<sup>+</sup> and CD46<sup>+</sup>), T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>), helper inducers (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), cytotoxic T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), TNK cells (CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>), natural killer cells (CD3<sup>-</sup>, CD56<sup>+</sup>), B lymphocytes (CD3<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>), activated helper cells (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>), and activated T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>, HLA-DR). Moreover, IgA, IgM, IgG antibodies specific to SARS-CoV-2, phagocytosis and NBT activity of neutrophils, and complement fragments C1q, C3a, and C5a were assessed. The results demonstrated that topical application of the synthetic peptide derived from the active center of GM-CSF (Acegram-spray) upon mucous membranes significantly influenced the functional bactericidal activity of neutrophils (NBT-activity), increased the percentage of T helper cells, and elevated the C3a complement fragment. These findings indicate that the synthetic peptide primarily affects innate immunity factors. However, no significant differences were observed in other immune system parameters. Therefore, the development of therapeutic approaches for post-COVID patients with impaired immune systems may require a search for additional immunomodulators that target T, B, and NK cells. Further research is needed to explore the effects of various immunomodulators on the immune system of post-COVID patients.

*Keywords:* immune system, T cells, T lymphocytes, neutrophils, GM-CSF active site peptide, SARS-CoV-2 infection, post-COVID patients

Работа выполнена по теме Гос. задания «Имунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма» № гос. регистрации 122020900136-4 и поддержана грантом РФФИ и NSFC, 20-515-55003.

### Введение

После острой SARS-CoV-2-инфекции у пациентов через 6-12 месяцев формируется пост-

ковидный синдром, часто сопровождающийся развитием тех или иных нарушений иммунной системы [1, 2, 3, 10]. Как было показано авторами у пациентов с постковидным синдромом выявляются нарушения Т-, В-, НК-клеток, фагоцитов, комплемента. Практически «посковидный синдром» иммунодефицита проявляется нарушениями во всех звеньях иммунной системы. Это связано скорее всего с тем, что развитие острого процесса SARS-CoV-2 инфекции сопровождается повреждением практически всех компар-

тментов иммунной системы и в первую очередь Т-лимфоцитов [11, 12]. При этом именно нарушение иммунной системы оказывается критичным в случае SARS-CoV-2, поскольку сверхактивный цитокиновый ответ, типичный для тяжелых случаев заболевания, приводит к развитию системных осложнений, полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, к смерти [13, 14, 15]. В то же время нарушения иммунной системы, отмечающиеся у постковидных пациентов, требуют разработки подходов к их иммунокоррекции. Одним из таких подходов является применение синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ, успешно применявшегося при различных патологических состояниях, в том числе при патологиях, связанных с нарушениями в иммунной системе человека [4].

Работ, посвященных иммунокоррекции нарушений иммунной системы у постковидных пациентов, в доступной литературе обнаружено не было.

Однако получение фундаментальных знаний об иммунокоррекции у постковидных пациентов являются крайне востребованными, так как могут позволить разработать новые подходы к лечению и реабилитации больных, в том числе и при иных вирусных (в том числе и сезонных) заболеваниях.

Таким образом, учитывая роль иммунной системы в формировании нарушений у постковидных пациентов мы изучили возможность применения у таких больных синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ.

**Цель исследования** – изучить влияния синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ на состояние иммунной системы пациентов с «постковидным синдромом» иммунопатологии.

## Материалы и методы

Было обследовано 20 пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. Критерием включения в группы исследований были: подтвержденный диагноз SARS-CoV-2 инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие IgA, IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2 инфекции, данные компьютерной томографии о перенесенной пневмонии. Исследование проводилось не менее чем через 6-12 месяцев после перенесенной пневмонии вызванной SARS-CoV-2 инфекцией.

Все пациенты были предварительно обследованы врачом-терапевтом и иммунологом-аллергологом для выявления сопутствующих заболеваний. Группы были рандомизированы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям по критерию  $\chi^2$ . Пациенты были разделены на 2 группы сравнения по гейтированию панлейкоцитарными маркерами: 1. Пациенты с «постковидным синдромом» нарушений иммунной системы

до применения пептида ( $n = 20$ ). 2. Пациенты с «постковидным синдромом» нарушений иммунной системы после применения пептида ( $n = 20$ ). Критерием для лечения были выбраны пациенты, имеющие нарушения фагоцитарного звена иммунитета, как один из наиболее часто встречающихся повреждений иммунной системы у таких больных на фоне повреждения других компартментов иммунной системы [1, 2, 3, 10]. Пептид активного центра ГМ-КСФ применялся по стандартной схеме 3 раза в день в течение 10 дней в концентрации 20 мкг/мл путем орошения слизистой носоглотки из расчета 1,5 мл раствора в день (суточная доза 30 мкг/день, за весь курс 300 мкг). Схема лечения применялась ранее у больных с герпетическими инфекциями [4, 5, 6, 7]. Все исследования были одобрены Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска, протокол № 8 от 11.04.2022, на базе которой проводились данные исследования.

### Иммунологические исследования

Общий анализ крови (исследовано 25 параметров: лейкоцитарный, эритроцитарный и тромбоцитарный ростки кроветворения), количественный и качественный состав ростков кроветворения проведен стандартизованным методом на гематологическом анализаторе Medonic M20 (Швеция).

Методом проточной цитометрии CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup> (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> (хелперы-индукторы), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> (ТНК-клетки) CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, CD56<sup>+</sup> (натуральные киллеры), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> (В-лимфоциты), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов), Beckman Coulter, BioLegend (США). Оценку иммунного статуса осуществляют методом проточной цитометрии на цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [8, 9]. Оценивали стандартными общеизвестными методами общие и специфические к SARS-CoV-2 IgA, IgM, IgG, фагоцитоз и НСТ-активность нейтрофилов, фрагменты комплемента C1q, C3a, C5a.

Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью R 3.1.1 12 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel версии 14.0. Использовали критерии Стьюдента при параметрических данных и р-value теста Вилкоксона ( $< 0,05$ ), если критерии были непараметрическими.

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА АКТИВНОГО ЦЕНТРА ГМ-КСФ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

TABLE 1. PARAMETERS OF THE IMMUNE SYSTEM BEFORE AND AFTER THE USE OF THE SYNTHETIC ACTIVE SITE PEPTIDE GM-CSF IN POST-COVID PATIENTS

Показатели клеток иммунной системы Cells of the immune system	Группа 1. Постковидные пациенты до лечения пептидом Group 1. Post-COVID patients before peptide treatment n = 21 M±m	Группа 2. Постковидные пациенты после лечения пептидом Group 2. Post-COVID patients after peptide treatment n = 21 M±m
НСТ нейтрофилов спонтанная активность, отн. (%) NBT neutrophil spontaneous activity rel. (%)	14,600±2,657	22,250±2,657 p < 0,01
НСТ нейтрофилов спонтанная интенсивность, усл. ед. NBT neutrophils spontaneous intensity, conventional units	0,227±0,045	0,326±0,044 p < 0,02
НСТ нейтрофилов индуцированная активность, отн. (%) NBT neutrophil induced activity, rel. (%)	40,400±4,019	55,75±3,77 p < 0,01
НСТ нейтрофилов индуцированная интенсивность, усл. ед. NBT neutrophils induced intensity, conventional units	0,531±0,057	0,700±0,055 p < 0,05
Т-хелперы (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), отн. (%) T helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) rel. (%)	41,470±1,947	47,62±2,32 p < 0,03
С3а-фрагмент комплемента, усл. ед. C3a complement fragment, conventional units	104,300±3,796	127,950±5,301 p < 0,001

## Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что местное применение на слизистых синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ (Ацеграм-спрей) достоверно влияет преимущественно на функциональную бактерицидную активность нейтрофилов, увеличивает процент Т-хелперов и С3а-фрагмент комплемента (табл. 1). Остальные показатели иммунной системы не имели достоверных отличий.

Как показали наши исследования, синтетический пептид активного центра ГМ-КСФ влияет преимущественно на активность бактерицидной системы нейтрофилов (уровни спонтанной и индуцированной НСТ). При этом также увеличивают число Т-хелперов и активность классического пути активации комплемента (С3а). Все это свидетельствует о том, что пептид в основном действует на врожденные факторы иммунной системы, в то же время скорее всего через их активацию влияет и на Т-клеточное звено иммунной

системы у постковидных пациентов. Отсутствие влияния на другие компартменты иммунной системы говорит о том, что формирование подходов к терапии постковидных пациентов с нарушением иммунной системы требует поиска дополнительных иммуномодуляторов, влияющих в том числе и на Т-, В- и NK-клетки. Все это, конечно же, требует дополнительных исследований в данном направлении.

## Выводы

1. Применение местно на слизистые оболочки (носоглотка) человека синтетического пептида активного центра ГМ-КСФ стимулирует спонтанную и индуцированную НСТ-активность нейтрофилов, С3а-фрагмента комплемента Т-хелперы.

2. Для восстановления других компартментов иммунной системы требуются дополнительные исследования различных иммуномодуляторов на состояние иммунной системы постковидных пациентов.

## Список литературы / References

1. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших Covid-19 // Российский иммунологический журнал 2022. Т. 25, № 2. С. 161-166. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Lo Sh. Impairment of natural killer populations in the patients recovered from COVID-19. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 161-166. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1132-ION.
2. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш., Зурочка В.А., Ху Д., Рябова Л.В., Сарапульцев А.П. Исследование экспрессии CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup> на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 431-436. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Lo Sh., Zurochka V.A., Khu D., Ryabova L.V., Sarapultsev A.P. Study of CD45<sup>+</sup> and CD46<sup>+</sup> expression on subpopulations of peripheral blood lymphocytes in post-COVID patients. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 431-436. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1160-SOC.
3. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Luo S., Семенова Д.А. Оценка взаимосвязи нарушения цитотоксических Т-лимфоцитов с другими компартментами иммунной системы у постковидных пациентов // Вестник уральской медицинской академической науки, 2022. Т. 19, № 3. С. 294-303. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Luo S., Semenova D.A. Evaluation of the relationship between the violation of cytotoxic T-lymphocytes and other compartments of the immune system in post-COVID patients. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 294-303. (In Russ.)]
4. Зурочка А.В., Гриценко В.А., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Черешнев В.А. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и его синтетические аналоги: иммунологические эффекты и клиническое применение. Екатеринбург: УрО РАН, 2021. 288 с. [Zurochka A.V., Gritsenko V.A., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Chereshevnev V.A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and its synthetic analogues: immunological effects and clinical applications]. Yekaterinburg: UB RAS, 2021. 288 p.
5. Забков О.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2018. № 3. 12 с. [Zabkov O.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Zurochka A.V. Clinical and diagnostic criteria for the effectiveness of complex etiopathogenetic therapy for chronic Epstein-Barr virus infection. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2018, no. 3, 12 p. (In Russ.)]
6. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., Чукичев А.В., Забокрицкий Н.А., Сарапульцев А.П., Зурочка А.В. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 338-346. [Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Davydova E.V., Chukichev A.V., Zabokritsky N.A., Sarapultsev A.P., Zurochka A.V. Immunological criteria for the effectiveness of complex etiopathogenetic therapy in patients with chronic viral infection associated with the Epstein-Barr virus. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 338-346. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CDC-1141.
7. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Фомина Л.О., Забков О.И., Гриценко В.А. Иммунобиологические свойства синтетических аналогов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) // Российский иммунологический журнал, 2019. Vol. 13 (22), no. 2, pp. 778-780. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Fomina L.O., Zabkov O.I., Gritsenko V.A. Immunobiological properties of synthetic analogs of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13 (22), no. 2, pp. 778-780. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S102872210006701-6.
8. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V. Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Ekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.
9. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 974-992. [Khaydukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology “Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometer-analyzers”. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 974-992. (In Russ.)]
10. 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., Ryabova L.V., Praskurnichiy E.A. Post-COVID immunopatologysyndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. *Medical Immunology (Russia)* 2023, Vol. 25, no. 4, pp. 791-796. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2707.
11. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshevnev V. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 3, 1716. doi: 10.3390/ijms23031716.

12. Jouan Y, Guillon A, Gonzalez L, Perez Y, Boisseau C, Ehrmann S, Ferreira M, Daix T, Jeannet R, François B, Dequin P.F, Si-Tahar M, Baranek T, Paget C. Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 12, e20200872. doi: 10.1084/jem.20200872.
13. Le Fric G, Sheppard D, Whiteman P, Karsten C.M., Shamoun S.A., Laing A., Bugeon L., Dallman M.J., Melchionna T., Chillakuri C., Smith R.A., Drouet C., Couzi L., Fremeaux-Bacchi V., Köhl J., Waddington S.N., McDonnell J.M., Baker A., Handford P.A., Lea S.M., Kemper C. The CD46-Jagged1 interaction is critical for human TH1 immunity. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 12, pp. 1213-1221.
14. Masselli E., Vaccarezza M., Carubbi C., Pozzi G., Presta V., Mirandola P., Vitale M. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv. Biol. Regul.*, 2020, Vol. 77, 100737. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100737.
15. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angelini F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, Vol. 76, pp. 14-20.

**Авторы:**

**Добрынина М.А.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «ВИРОМ» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; доцент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Москва, Россия

**Зурочка А.В.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии», г. Екатеринбург; заведующий лабораторией иммунобиотехнологии Российско-китайского центра ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

**Зурочка В.А.** — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии», г. Екатеринбург; старший научный сотрудник лаборатории иммунобиотехнологии Российско-китайского центра ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

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

**Сарапульцев А.П.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; директор научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

**Authors:**

**Dobrynina M.A.**, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Senior Research Associate, Laboratory of Transmissible Viral Diseases, Federal Research Institute of Viral Infections “VIROM”, Yekaterinburg; Associate Professor, Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education, Federal A. Burnazyan Medical Biophysical Research Center, Moscow, Russian Federation

**Zurochka A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Leading Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Head, Laboratory of Immunobiotechnology of the Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

**Zurochka V.A.**, PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Senior Research Associate, Laboratory of Immunobiotechnology of the Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

**Ryabova L.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Sarapultsev A.P.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Head, Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Director, Russian-Chinese Center, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation