ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И ФЕНОТИПОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ И В-ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Садовский И. С. [1],
Михалев А. С. [2],
Савченко А. А. [1],
Анисимова Е. Н. [1],
Борисов С. А. [3],
Борисов А. Г. [1]

[1] ФГБУФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
[2] ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, Институт космических и информационных технологий
[3] КГБУЗ "Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона"

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

CHANGES IN THE SUBPOPULATION COMPOSITION AND PHENOTYPES OF T-LYMPHOCYTES AND B-LYMPHOCYTES DURING THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME

Sadowski I. S. [a],
Mikhalev A. S. [b],
Savchenko A. A. [a],
Anisimova E. N. [a],
Borisov S. A. [c],
Borisov A. G. [a]

[a] Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science", Krasnoyarsk, Russian Federation
[b] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Siberian Federal University", Institute of Space and Information Technologies
[c] Krasnoyarsk State Budgetary Healthcare Institution Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzona, Krasnoyarsk, Russia

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Резюме

Постковидный синдром (PCS) характеризуется симптомами различной этиологии и степени тяжести, что во многом связано с его мульфакториальной этиологией и развитием местного и системного хронического воспаления. Т-лимфоциты, В-лимфоциты и NKT-клетки являются ключевыми клетками адаптивного иммунитета, играющими важную роль в регуляции и поддержании воспалительных процессов, определяя направленность иммунного ответа. Особенности их субпополяционного состава и фенотипов остаются недостаточно изученными, что затрудняет понимание механизмов развития данного состояния и, как следствие, разработку эффективных методов реабилитации.

Цель исследования - оценить влияние рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) на субпопуляционный состав и фенотипические характеристики лимфоцитов у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. В обсервационное проспективное исследование включено 29 пациентов (40–65 лет) с постковидным синдромом, получавших рекомбинантный IL-2 (0,5 мг подкожно трижды с интервалом 48 часов) на фоне базовой терапии. Иммунологические показатели оценивали методом проточной цитофлюориметрии до и после лечения. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Результаты. Исходно у пациентов с постковидным синдромом выявлено статистически значимое снижение общего количества В-клеток, субпопуляций $CD19^{+}CD5^{-}CD23^{+}$ и $CD19^{+}CD27^{+}$, повышение активированных Т-хелперов ($CD38^{+}CD39^{+}$, $CD39^{+}CD73^{+}$), увеличение доли клеток памяти и активированных Т-регуляторных клеток при снижении эффекторных популяций, а также уменьшение цитотоксических Т-лимфоцитов и NKT-клеток. После терапии IL-2 наблюдалось увеличение количества NKT-клеток, особенно их зрелых субпопуляций ($CD94^{+}CD57^{+}$), рост активированных ($CD25^{+}$) Т-хелперов, а также Т-регуляторных клеток.

Заключение. Применение рекомбинантного IL-2 у пациентов с постковидным синдромом сопровождается значимой перестройкой иммунного ответа с активацией Т-клеточного ответа с активацией регуляторного звена, частичным восстановлением функциональной активности NKT-клеточного компонента. Полученные данные демонстрируют, что IL-2-индуцированная коррекция субпопуляционного состава лимфоцитов, в том числе увеличение терминально-дифференцированных $CD94^{+}CD57^{+}$ NKT-клеток, способствует усилению иммунного ответа и контролю хронического воспаления.

Ключевые слова: постковидный синдром, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, иммунная дисрегуляция, иммунореабилитация.

Abstract

Post-COVID syndrome (PCS) is characterized by symptoms of varying etiology and severity, which is largely associated with its multifactorial etiology and the development of local and systemic chronic inflammation. T lymphocytes, B lymphocytes, and NKT cells are key cells of adaptive immunity that play an important role in the regulation and maintenance of inflammatory processes, determining the direction of the immune response. The features of their subpopulation composition and phenotypes remain insufficiently studied, which hinders the understanding of the mechanisms underlying this condition and, consequently, the development of effective rehabilitation methods.
Aim of the study – to evaluate the effect of recombinant interleukin-2 (IL-2) on the subpopulation composition and phenotypic characteristics of lymphocytes in patients with post-COVID syndrome.
Materials and Methods. The observational prospective study included 29 patients (40–65 years) with post-COVID syndrome who received recombinant IL-2 (0,5 mg subcutaneously three times at 48-hour intervals) in addition to baseline therapy. Immunological parameters were assessed by flow cytometry before and after treatment. The control group consisted of 30 healthy volunteers matched for sex and age.
Results. At baseline, patients with post-COVID syndrome showed a statistically significant decrease in total B-cell counts, $CD19^{+}CD5^{-}CD23^{+}$ and $CD19^{+}CD27^{+}$ subpopulations, an increase in activated T-helper cells ($CD38^{+}CD39^{+}$, $CD39^{+}CD73^{+}$), an increased proportion of memory cells and activated T-regulatory cells with a concomitant decrease in effector populations, as well as a reduction in cytotoxic T-lymphocytes and NKT cells. After IL-2 therapy, an increase in NKT-cell counts was observed, especially their mature subpopulations ($CD94^{+}CD57^{+}$), along with a rise in activated ($CD25^{+}$) T-helper cells and T-regulatory cells.
Conclusion. The use of recombinant IL-2 in patients with post-COVID syndrome is accompanied by a significant restructuring of the immune response with activation of the T-cell response and regulatory compartment, as well as partial restoration of the functional activity of the NKT-cell component. The data obtained demonstrate that IL-2-induced correction of the lymphocyte subpopulation composition, including an increase in terminally differentiated $CD94^{+}CD57^{+}$ NKT cells, contributes to the enhancement of the immune response and the control of chronic inflammation.

Keywords: post-COVID syndrome, T-lymphocytes, B-lymphocytes, recombinant human interleukin-2, immune dysregulation, immunorehabilitation.

1 Введение

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19), зарегистрированная в Ухане (Китай), быстро распространилась по всему миру, а число случаев заболевания в 2019-2022 годах увеличивалось с геометрической прогрессией [20]. По мере замедления острой фазы пандемии на первый план вышли отдаленные последствия инфекции, которые в настоящее время формируют новую медико-социальную проблему — постковидный синдром (Post-COVID syndrome, PCS). Множество людей, переболевших коронавирусной инфекцией, независимо от тяжести течения, сообщают о стойких симптомах (головные боли, усталость, гипертермия, одышка, паросмия, когнитивная дисфункция и др.) сохраняющихся свыше 12 недель после острой фазы COVID-19 [14,19]. Постковидный синдром связывают в первую очередь с длительной дисрегуляцией иммунной системы, затрагивающей как врождённый, так и приобретённый иммунитет [8,10,21].

В ранее проведённом нами исследовании было показано, что применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (IL-2) у пациентов с постковидным синдромом сопровождалось восстановлением количественных и функциональных характеристик NK-клеток, что подтверждает иммуномодулирующий потенциал данной терапии в постинфекционный период [17]. Вместе с тем эффекты IL-2 не могут рассматриваться изолированно только в отношении одной популяции лимфоцитов. Известно, что IL-2 является ключевым регулятором межклеточных взаимодействий в иммунной системе, влияя на процессы активации, пролиферации, дифференцировки и функциональной специализации различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, а экспрессия рецептора CD25 является одним из важнейших параметров оценки состояния иммунной системы, особенно среди субпопуляций лимфоцитов [18,11]. Стойкая лимфопения является одним из ведущих симптомов постковидного синдрома, и настоящая работа является продолжением ранее проведённых исследований и направлена на изучение влияния препарата IL-2 на основные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов [16]. При этом, в ряде источников сообщается, что иммунная дисрегуляция формируется у пациентов вне зависимости от тяжести постковидного синдрома [2,15]. Такой подход позволит более полно охарактеризовать эффекты иммунотерапии, а также определить дальнейшую тактику и объем иммунореабилитационных мероприятий.

Таким образом, **целью исследования** явилась оценка влияния препарата рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 на субпопуляционный состав и фенотипические характеристики Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов у пациентов с постковидным синдромом.

2 Материалы и методы

Проведено обсервационное терапевтическое проспективное клиническое исследование среди пациентов, проходивших реабилитацию в клинике ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС спустя 3 месяца после острой стадии

COVID-19. В исследование включены 29 пациентов (15 женщины и 14 мужчин), перенесших COVID-19 различной степени тяжести, в возрасте от 40 до 65 лет. Критериями включения в исследование являлись перенесенный острый COVID-19 (со степенью тяжести от 3 до 7 по критериям ВОЗ), клинические проявления post-COVID syndrome (по шкале функционального состояния после COVID-19 1-3), подписанное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в Российской Федерации, Протокол исследования получил одобрение от локального этического комитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (Протокол № 11 от 13.11.2023) [9,20]. Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями, сердечной и легочно-сердечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, беременностью и кормлением грудью, повышенной чувствительностью к дрожжам, IL-2 или любому компоненту препарата в анамнезе, а также пациенты с декомпенсированной печеночной и почечной недостаточностью. Для коррекции иммунологических параметров все пациенты с постковидным синдромом получали рекомбинантный IL-2 в дозе 0,5 мг (эквивалентно 500000 МЕ) подкожно три инъекции с интервалом 48 ч на фоне базовой терапии (детоксикационная, метаболическая, симптоматическая). В обзоре, посвященном терапии низкими дозами интерлейкина-2 при аутоиммунных и ревматических заболеваниях было показано, что терапия низкими дозами интерлейкина-2 обычно хорошо переносится при использовании доз до 1,5 млн МЕ в разовой дозе, а связанные с лечением нежелательные явления, как правило, слабо выражены и носят преходящий характер [6]. Иммунологические исследования проводились дважды до лечения и после терапии рекомбинантным IL-2. В качестве контрольной группы было обследовано 30 здоровых добровольцев аналогичного пола и возраста.

Для анализа использовалась венозная кровь, собранная в пробирки с антикоагулянтом К3ЭДТА (Becton Dickinson, США). Показатели иммунного статуса оценивали методом проточной цитофлюориметрии. Для подготовки образцов крови и настройки проточного цитометра следовали инструкциям, предоставленным производителями моноклональных антител (Beckman Coulter и BioLegend, США). Использовали панели для исследования фенотипа лимфоцитов CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5/HLA-DR-PC7; CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5; CD62L-FITC/CD127-PE/CD3-ECD/CD25-PC5/CD4-PC.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., 2013). Рассчитывали

экстенсивные показатели, медиану (Me) и межквартальный размах Q25-Q75. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для оценки изменений иммунологических показателей на фоне терапии проводилось парное сравнение значений до лечения и после лечения, с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для дополнительной оценки динамики иммунологических показателей на фоне терапии рекомбинантным интерлейкином-2 использовали линейные смешанные модели (Linear Mixed Models, LMM) для повторных измерений [13]. В качестве зависимой переменной рассматривали значение соответствующего иммунологического показателя, в качестве фиксированного эффекта – фактор времени обследования (до лечения/после лечения), а в качестве случайного эффекта – индивидуальную вариабельность пациента. Такой подход позволял корректно учитывать парный характер данных и внутрииндивидуальную зависимость повторных измерений. Статистическую значимость эффекта времени оценивали по коэффициенту модели.

3 Результаты и обсуждение

Проведённое исследование выявило значимые изменения субпопуляционного состава Т-, В- и NKT-клеток у пациентов с постковидным синдромом, подтверждая наличие длительно сохраняющейся иммунной дисрегуляции лимфоцитарного звена, характерной после перенесённой инфекции SARS-CoV-2 [4,12]. При сравнении показателей пациентов до лечения с контрольной группой установлено статистически значимое снижение общего содержания В-клеток и ряда их субпопуляций, включая $CD19^{+}CD5^{-}CD23^{+}$ и $CD19^{+}CD27^{+}$ клетки (табл. 1). Снижение субпопуляции $CD19^{+}CD5^{-}CD23^{+}$ говорит о дефиците зрелых В-клеток, участвующих в системном адаптивном иммунитете. Дефицит $CD19^{+}CD27^{+}$ В-клеток демонстрирует утрату иммунологической памяти. Выявленные изменения могут свидетельствовать о нарушении гуморального иммунного ответа и истощении постинфекционного иммунитета. Одновременно отмечалось повышение субпопуляций Т-хелперов с экспрессией маркеров активации (CD38, CD39, CD73), что отражает состояние хронической иммунной активации и истощение Т-клеток. Повышение экспрессии CD39 и CD73, ассоциированных с иммуносупрессивной функцией, может указывать на включение компенсаторных механизмов ограничения воспаления и служить потенциальным биомаркером тяжести течения и прогноза постковидного синдрома.

В регуляторном звене выявлено увеличение доли Treg-клеток памяти ($CD45RO^{+}CD62L^{+}$) и активированных Treg ($CD25^{+}$), при одновременном снижении эффекторных Treg ($CD45RO^{-}CD62L^{-}$) (табл. 1). Это свидетельствует о перераспределении регуляторного пула в сторону клеток с высокой супрессивной активностью, что, вероятно, направлено на контроль хронического воспалительного процесса, характерного для постковидного

синдрома. В то же время снижение отдельных эффекторных субпопуляций может указывать на функциональный дисбаланс регуляторного иммунитета. Отношение «активированные Treg памяти/эффекторные Treg» может служить дополнительным биомаркером для стратификации пациентов с постковидным синдромом и оценки эффективности иммуномодулирующей терапии.

Цитотоксическое звено иммунитета характеризовалось снижением ряда субпопуляций Т-лимфоцитов (Tcyt), в том числе клеток, экспрессирующих CD57, CD56 и CD94 (табл. 1), что отражает признаки функционального истощения и снижения цитотоксической активности. Аналогичные изменения выявлены в NKT-клеточном звене — снижение практически всех исследованных субпопуляций, включая $CD62L^+$, $CD57^+$ и $CD94^+$ клетки (табл. 1), что указывает на угнетение врождённо-адаптивного иммунного ответа. Учитывая важную роль NKT-клеток в регуляции иммунного гомеостаза, их дефицит может являться одним из центральных механизмов патогенеза постковидного синдрома.

После терапии рекомбинантным IL-2 у пациентов с постковидным синдромом сохранялись статистически значимые отличия от контрольной группы (табл. 2), их характер свидетельствовал о перестройке иммунного ответа. Сохраняется увеличение активированных субпопуляций Т-хелперов ($CD38^+CD39^+$, $CD39^+CD73^+$), что при отсутствии клинического улучшения может служить неблагоприятным прогностическим признаком, отражающим гиперэргический ответ и персистирующую дисрегуляцию пуринергической сигнализации. Однако при обратной клинической картине (улучшение состояния пациента) можно предположить, что увеличение $CD39^+CD73^+$ Т-хелперов отражает усиление компенсаторных супрессорных механизмов, ограничивающих чрезмерное воспаление [3]. Данный феномен требует дальнейшего изучения применения IL-2 при постковидном синдроме и контроля указанных биомаркеров.

Одновременно наблюдалось увеличение доли Treg-клеток памяти и активированных Treg (табл. 2), что подтверждает известную способность IL-2 усиливать регуляторные механизмы иммунитета. Низкодозная терапия препаратом рекомбинантного IL-2 уже показала свою эффективность в отношении Treg, Tfh и Th17-субпопуляции у пациентов с системной красной волчанкой [7]. Несмотря на сохраняющееся снижение общего уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и ряда их субпопуляций по сравнению с контролем (табл. 2), выявленные изменения указывают не на угнетение, а на перераспределение цитотоксического пула и изменение его функционального состояния. В частности, увеличение отдельных активированных субпопуляций может свидетельствовать о частичном восстановлении функциональной активности [5].

Анализ динамики показателей у пациентов до и после лечения показал, что терапия IL-2 сопровождается статистически значимым увеличением общего количества NKT-клеток, а также их активированных субпопуляций ($CD94^+CD57^+$) (табл. 3). Учитывая роль данных клеток в противовирусной

защите и регуляции иммунного ответа, это может свидетельствовать о восстановлении взаимодействия между врождённым и адаптивным иммунитетом. Продуцируемый iNKT-клетками IFN-γ вызывает повышение цитотоксической активности NK-клеток, запускающих апоптоз в клетках-мишенях, зараженных вирусами [1]. Также отмечено увеличение отдельных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD57^{-}CD56^{+}$ и $CD39^{+}CD73^{-}$), что указывает на частичную реактивацию эффекторного звена иммунитета.

Дополнительный анализ с использованием линейных смешанных моделей подтвердил наличие выраженных изменений в В-клеточном и NKT-звеньях иммунитета (табл. 3). В частности, выявлено снижение $CD19^{+}CD5^{+}$ В-клеток, которые рассматриваются как потенциально аутоиммунно-реактивные, а также увеличение активированных субпопуляций NKT-клеток. Эти данные позволяют предположить, что IL-2 оказывает не только стимулирующее, но и нормализующее влияние на иммунную систему, способствуя снижению патологической активации и восстановлению иммунного баланса.

4 Заключение

У пациентов с постковидным синдромом формируется комплексная иммунная дисрегуляция, включающая признаки хронической активации, истощения эффекторных звеньев и усиления регуляторных механизмов. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 приводит к значимой перестройке иммунного ответа, проявляющейся активацией Т-клеточного звена, усилением регуляторных процессов и частичным восстановлением NKT-клеточного компонента. При этом отсутствие полной нормализации показателей по сравнению с контрольной группой указывает на сложность и многофакторность постковидных иммунных нарушений и обосновывает необходимость дальнейшего изучения и оптимизации иммунореабилитационных подходов.

«Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-25-20053 (https://rscf.ru/project/26-25-20053/) и целевого финансирования (гранта) Красноярского краевого фонда науки»

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Иммунологические показатели пациентов с постковидным синдромом до терапии рекомбинантным интерлейкином-2 и контрольной группы (Me (Q1 – Q3))

Table 1. Immunological parameters of patients with post-COVID syndrome before treatment with recombinant interleukin-2 and the control group (Me (Q1 – Q3))

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group (n = 30)	Пациенты до лечения Patients before treatment (n = 29)	**p**
B-cells, %	11,53 (9,71 – 15,84)	8,56 (7,26 – 11,22)	0,041
B-cells $CD5^{-}CD23^{+}$, %	1,87 (1,01 – 2,63)	0,48 (0,24 – 1,01)	0,031
B-cells $CD5^{-}CD27^{+}$, %	4,75 (3,35 – 5,30)	1,66 (1,21 – 2,22)	0,001
Th $CD38^{+}CD39^{+}$, %	0,33 (0,19 – 0,67)	0,99 (0,61 – 1,18)	<0,001
Th $CD38^{-}CD39^{+}$, %	0,65 (0,41 – 1,09)	1,28 (0,72 – 2,35)	0,041
Th $CD39^{+}CD73^{-}$, %	0,74 (0,37 – 1,41)	2,17 (0,99 – 3,55)	0,004
Th $CD39^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,02)	0,17 (0,07 – 0,25)	<0,001
Th $CD39^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 2,46)	2,84 (1,46 – 5,07)	<0,001
T-reg $CD45R0^{-}CD62L^{+}$, %	0,38 (0,32 – 0,74)	0,80 (0,49 – 1,42)	0,029
T-reg $CD45R0^{-}CD62L^{-}$, %	0,04 (0,02 – 0,11)	0,01 (0 – 0,03)	0,028
T-reg $CD45R0^{+}CD62L^{+}CD25^{+}$, %	0,38 (0,32 – 0,63)	0,65 (0,49 – 1,20)	0,047
T-reg $CD45R0^{-}CD62L^{-}CD25^{+}$, %	0,04 (0,01 – 0,07)	0,01 (0 – 0,01)	0,024
Tcyt $CD57^{+}CD94^{+}$, %	3,17 (2,31 – 3,95)	1,41 (0,74 – 2,13)	0,014
Tcyt $CD57^{-}CD94^{+}$, %	1,88 (1,44 – 2,23)	1,23 (0,74 – 1,59)	0,013
Tcyt $CD57^{+}CD56^{+}$, %	3,61 (1,04 – 6,37)	0,20 (0,10 – 0,55)	<0,001
Tcyt $CD57^{-}CD56^{+}$, %	2,64 (0,66 – 4,74)	0,26 (0,17 – 0,52)	0,003

Tcyt $CD38^{++}CD73^{-}$, %	1,38 (1,11 – 1,93)	0,95 (0,70 – 1,29)	0,044
Tcyt $CD38^{++}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,10)	0,22 (0,09 – 0,36)	<0,001
Tcyt $CD38^{+}CD73^{-}$, %	9,26 (5,82 – 11,40)	5,11 (4,10 – 6,75)	0,031
Tcyt $CD38^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 1,37)	2,47 (1,81 – 4,40)	<0,001
Tcyt $CD38^{-}CD73^{-}$, %	16,95 (13,92 – 19,97)	11,71 (9,01 – 17,7)	0,025
Tcyt $CD38^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 2,68)	3,36 (2,10 – 4,84)	<0,001
Tcyt $CD39^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,06)	0,21 (0,09 – 0,32)	<0,001
Tcyt $CD39^{-}CD73^{-}$, %	24,97 (22,20 – 33,7)	17,46 (13,04 – 22,96)	0,002
Tcyt $CD39^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 5,72)	6,75 (5,44 – 8,82)	<0,001
NKT, %	4,66 (3,25 – 7,90)	2,84 (1,61 – 3,80)	0,017
NKT $CD62L^{+}CD57^{+}$, %	0,65 (0,26 – 1,09)	0,12 (0,07 – 0,29)	0,001
NKT $CD62L^{-}CD57^{-}$, %	0,80 (0,30 – 1,52)	0,08 (0,05 – 0,28)	0,001
NKT $CD62L^{-}CD57^{+}$, %	2,18 (0,75 – 4,34)	0,15 (0,08 – 0,50)	<0,001
NKT $CD94^{+}CD57^{-}$, %	0,57 (0,32 – 1,07)	0,12 (0,05 – 0,18)	<0,001
NKT $CD94^{+}CD57^{+}$, %	1,07 (0,63 – 1,82)	0,10 (0,03 – 0,36)	<0,001
NKT $CD94^{-}CD57^{+}$, %	1,55 (0,50 – 3,66)	0,19 (0,07 – 0,68)	0,012
NKT $CD8^{+}CD57^{+}$, %	1,93 (0,94 – 3,84)	0,26 (0,07 – 0,81)	<0,001
NKT $CD8^{-}CD57^{+}$, %	0,30 (0,14 – 0,84)	0,07 (0,02 – 0,21)	0,012
NKT $CD38^{+}CD73^{-}$, %	2,02 (1,05 – 2,96)	0,34 (0,21 – 0,52)	<0,001
NKT $CD38^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,01)	0,02 (0,01 – 0,05)	0,002
NKT $CD38^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,08)	0,15 (0,07 – 0,23)	0,001

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Примечания: Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Me (Q1 – Q3). Достоверность различий между независимыми выборками по количественным показателям оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни.

Notes: Quantitative data are presented as the median with the interquartile range (Me (Q1 – Q3). The significance of differences between independent samples in quantitative indicators was evaluated using the nonparametric Mann – Whitney U-test.

Таблица 2. Иммунологические показатели пациентов с постковидным синдромом после терапии рекомбинантным интерлейкином-2 и контрольной группы (Me (Q1 – Q3))

Table 2. Immunological parameters of patients with post-COVID syndrome after recombinant interleukin-2 therapy and the control group (Me (Q1 – Q3))

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group (n = 30)	Пациенты после лечения Patients after treatment (n = 29)	**p**
Th $CD38^{++}CD39^{+}$, %	0,11 (0,08 – 0,25)	0,26 (0,17 – 0,43)	0,045
Th $CD38^{+}CD39^{+}$, %	0,33 (0,19 – 0,67)	0,94 (0,68 – 1,37)	0,002
Th $CD38^{-}CD39^{+}$, %	0,65 (0,41 – 1,09)	2,07 (1,23 – 2,47)	0,009
Th $CD39^{+}CD73^{-}$, %	0,74 (0,37 – 1,41)	2,71 (1,81 – 3,74)	0,002
Th $CD39^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,02)	0,13 (0,08 – 0,25)	0,001
Th $CD39^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 2,46)	2,82 (1,51 – 5,45)	0,002
T-reg $CD45R0^{+}CD62L^{+}$, %	0,38 (0,32 – 0,74)	1,04 (0,70 – 1,61)	0,012
T-reg $CD45R0^{-}CD62L^{-}$, %	0,04 (0,01 – 0,11)	0,01 (0 – 0,02)	0,011
T-reg $CD45R0^{+}CD62L^{+}CD25^{+}$, %	0,38 (0,32 – 0,63)	0,88 (0,64 – 1,57)	0,017
T-reg $CD45R0^{-}CD62L^{-}CD25^{+}$, %	0,04 (0,01 – 0,07)	0 (0 – 0,02)	0,005
Tcyt, %	28,84 (23,59 – 34,07)	22,95 (19,73 – 29,26)	0,041
Tcyt $CD57^{-}CD62L^{+}$, %	10,31 (8,15 – 14,11)	6,71 (5,59 – 8,63)	0,042

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Tcyt $CD57^{+}CD56^{+}$, %	3,61 (1,04 – 6,37)	0,49 (0,24 – 1,01)	0,001
Tcyt $CD57^{-}CD56^{+}$, %	2,64 (0,66 – 4,74)	0,44 (0,29 – 0,98)	0,044
Tcyt $CD38^{++}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,10)	0,14 (0,08 – 0,32)	0,002
Tcyt $CD38^{+}CD73^{-}$, %	9,26 (5,82 – 11,40)	5,96 (4,30 – 6,99)	0,025
Tcyt $CD38^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 1,37)	1,85 (1,05 – 3,70)	0,002
Tcyt $CD38^{-}CD73^{-}$, %	16,95 (13,92 – 19,97)	12,09 (6,72 – 15,07)	0,010
Tcyt $CD38^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 2,68)	2,67 (1,89 – 3,84)	0,005
Tcyt $CD39^{+}CD73^{-}$, %	0,46 (0,20 – 0,82)	0,95 (0,53 – 2,0)	0,034
Tcyt $CD39^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,06)	0,20 (0,11 – 0,38)	0,002
Tcyt $CD39^{-}CD73^{-}$, %	24,97 (22,2 – 33,7)	18,06 (13,06 – 22,98)	0,002
Tcyt $CD39^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 5,72)	5,80 (3,86 – 6,78)	0,005
NKT $CD62L^{+}CD57^{-}$, %	0,77 (0,55 – 1,58)	2,16 (1,08 – 3,14)	0,002
NKT $CD62L^{+}CD57^{+}$, %	0,65 (0,26 – 1,09)	0,25 (0,09 – 0,40)	0,035
NKT $CD94^{+}CD57^{-}$, %	0,57 (0,32 – 1,07)	0,19 (0,12 – 0,27)	0,006
NKT $CD94^{-}CD57^{-}$, %	1,14 (0,58 – 1,90)	2,36 (1,57 – 3,45)	0,004
NKT $CD38^{+}CD73^{-}$, %	2,02 (1,05 – 2,96)	0,37 (0,20 – 0,63)	0,001
NKT $CD38^{+}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,01)	0,01 (0,01 – 0,03)	0,015
NKT $CD38^{-}CD73^{+}$, %	0 (0 – 0,08)	0,09 (0,05 – 0,15)	0,015

Примечание: Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Me (Q1 – Q3). Достоверность различий между независимыми выборками по количественным показателям оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни.
Note: Quantitative data are presented as the median with the interquartile range

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

(Me (Q1 – Q3). The significance of differences between independent samples in quantitative indicators was evaluated using the nonparametric Mann – Whitney U-test.

Примечания: Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Me (Q1 – Q3). Достоверность различий между независимыми выборками по количественным показателям оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни.
Notes: Quantitative data are presented as the median with the interquartile range (Me (Q1 – Q3). The significance of differences between independent samples in quantitative indicators was evaluated using the nonparametric Mann – Whitney U-test.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Таблица 3. Иммунологические показатели у пациентов с постковидным синдромом до и после терапии рекомбинантным интерлейкином-2 (Me (Q1 – Q3))

Table 3. Immunological parameters in patients with post-COVID syndrome before and after recombinant interleukin-2 therapy (Me (Q1 – Q3))

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	**p**
Tcyt $CD57^{-}CD56^{+}$, %	0,23 (0,16 – 0,31)	0,44 (0,29 – 0,98)	0,030
Tcyt $CD39^{+}CD73^{-}$, %	0,59 (0,46 – 0,85)	0,95 (0,53 – 2,0)	0,008
NKT, %	2,84 (1,61 – 3,80)	4,17 (2,65 – 5,54)	0,043
NKT $CD94^{+}CD57^{-}$, %	0,13 (0,05 – 0,19)	0,18 (0,12 – 0,28)	0,042
NKT $CD94^{+}CD57^{+}$, %	0,10 (0,04 – 0,36)	0,57 (0,22 – 1,24)	0,004
Оценка корреляции внутри группы с помощью метода линейных смешанных моделей (LMM) Estimating intragroup correlation using linear mixed models (LMM)			
B-cells $CD5^{+}CD23^{+}$, %	5,49 (3,07 – 7,16)	2,06 (1,26 – 3,33)	<0,001
B-cells $CD27^{+}$, %	3,65 (2,66 – 4,78)	2,63 (2,22 – 3,04)	0,004
B-cells $CD5^{+}$, %	2,16 (0,91 – 2,91)	1,00 (0,70 – 2,23)	0,017
$CD3^{+}CD45R0^{-}CD62L^{-}CD25^{+}$, %	0,08 (0,03 – 0,24)	0,06 (0,00 – 0,12)	0,044
Tcyt $CD45R0^{-}CD62L^{+}CD25^{+}$, %	0,05 (0,02 – 0,11)	0,03 (0,02 – 0,05)	0,043
NKT $CD94^{+}CD57^{+}$, %	0,10 (0,04 – 0,36)	0,57 (0,22 – 1,24)	0,003
NKT $CD94^{+}CD57^{-}$, %	0,13 (0,05 – 0,18)	0,18 (0,12 – 0,28)	0,007
NKT $CD8^{+}CD57^{+}$, %	0,27 (0,17 – 0,85)	1,05 (0,55 – 1,79)	0,048

Примечания: Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Me (Q1 – Q3). Достоверность различий

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

между зависимыми выборками по количественным показателям оценивалась с помощью критерия Вилкоксона.

Notes: Quantitative data are presented as the median with the interquartile range (Me (Q1 – Q3). The significance of differences between dependent samples in quantitative indicators was estimated using the Wilcoxon test.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Садовский Иван Сергеевич – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация;
Адрес: 660022, г. Красноярск. ул. Партизана Железняка 3г.
Тел./Факс: +7(902) 011-5715
E-mail: sadovskii24@rambler.ru
Ivan S. Sadowski – Postgraduate student, Junior Researcher at the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center 'Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences'", Separate Subdivision "Research Institute of Medical Problems of the North", Krasnoyarsk, Russian Federation
Address: 660022, Krasnoyarsk, P.Zheleznyaka Str., 3 g.
Tel./Fax: +7(902) 011-5715
E-mail: sadovskii24@rambler.ru

Блок 2. Информация об авторах

Михалев Антон Сергеевич – старший преподаватель, Институт космических и информационных технологий, Сибирский федеральный университет, Красноярск, Российская Федерация;
Mikhalev Anton Sergeevich – Senior Lecturer, Institute of Space and Information Technologies, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация;
Savchenko A.A. – MD, Prof., Head of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Анисимова Елена Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник Лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», обособленное

подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация;
Anisimova Elena Nikolaevna – PhD, senior researcher of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North;

Борисов Сергей Александрович – заместитель главного врача по хирургии, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Российская Федерация;
Borisov Sergey Alexandrovich – Deputy Chief Physician for Surgery, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Борисов Александр Геннадьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация;
Borisov A.G. – PhD, leading researcher of the cellular-molecular physiology and pathology laboratory of the FRC «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Блок 3. Метаданные статьи

ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА И ФЕНОТИПОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ И В-ЛИМФОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

CHANGES IN THE SUBPOPULATION COMPOSITION AND PHENOTYPES OF T-LYMPHOCYTES AND B-LYMPHOCYTES DURING THE USE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с постковидным синдромом

Changes in the subpopulation composition of lymphocytes in patients with PCS

Ключевые слова: постковидный синдром, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, иммунная дисрегуляция, иммунореабилитация.

Keywords: post-COVID syndrome, T-lymphocytes, B-lymphocytes, recombinant human interleukin-2, immune dysregulation, immunorehabilitation.

Школа Клинической Иммунологии «Сочи-2026».
Количество страниц текста – 5,
Количество таблиц – 3,
Количество рисунков – 1.
08.05.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

1	Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа // Онкогематология. – 2010. – № 4. – С. 39–47.	AKINFIEVA O.V., BUBNOVA L.N., BESSMELTSEV S.S. NKT CELLS: CHARACTERISTIC PROPERTIES AND FUNCTIONAL SIGNIFICANCE FOR IMMUNE RESPONSE REGULATION. ONCOHEMATOLOGY, 2010, NO. 4, PP. 39–47.	
2	Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Демихов В.Г., Дашкевич О.В., Якубовская А.Г., Мосейчук К.А., Журавлева Н.С., Куликов С.А. Клинические проявления постковидного синдрома // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 612–617.	ASFANDIYAROVA N.S., FILIPPOV E.V., DEMIKHOV V.G., DASHKEVICH O.V., YAKUBOVSKAYA A.G., MOSEYCHUK K.A., ZHURAVLEVA N.S., KULIKOV S.A. CLINICAL MANIFESTATIONS OF POST-COVID SYNDROME. RMJ. MEDICAL REVIEW, 2022, VOL. 6, NO. 11, PP. 612–617	https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617 [doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617]
3	Alijotas-Reig J, Anunciacion-Llunell A, Esteve-Valverde E, Morales-Pérez S,		https://doi.org/10.3390/biomedicines12030581 [doi:10.3390/biomedicines12030581]

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Rivero-Santana S, Trapé J, González-García L, Ruiz D, Marques-Soares J, Miro-Mur F. Pituitary-Adrenal Axis and Peripheral Immune Cell Profile in Long COVID. Biomedicines. 2024 Mar 5;12(3):581.		
4	Berger L, Wolf J, Kalbitz S, Kellner N, Lübbert C, Borte S. Comparative Analysis of Lymphocyte Populations in Post-COVID-19 Condition and COVID-19 Convalescent Individuals. Diagnostics (Basel). 2024 Jun 18;14(12):1286.		https://doi.org/10.3390/diagnostics14121286 [doi: 10.3390/diagnostics14121286]
5	Dorneles GP, Teixeira PC, da Silva IM, Schipper LL, Santana Filho PC, Rodrigues Junior LC, Bonorino C, Peres A, Fonseca SG, Monteiro MC, Boeck CR, Eller S, Oliveira TF, Wendland EM, Romão PRT. Alterations in CD39/CD73 axis of T cells associated with COVID-19 severity. J Cell Physiol. 2022 Aug;237(8):3394-3407.		https://doi.org/10.1002/jcp.30805 [doi: 10.1002/jcp.30805]
6	Graßhoff H., Comdühr S., Monne L.R., Müller A., Lamprecht P., Riemekasten G., Humrich J.Y. Low-Dose IL-2 Therapy in Autoimmune and Rheumatic Diseases. Frontiers in Immunology. 2021;12:648408.		https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648408 [doi: 10.3389/fimmu.2021.648408]
7	He J., Zhang X., Wei Y. et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively		https://doi.org/10.1038/nm.4148 [doi: 10.1038/nm.4148]

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	modulates CD4+ T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. Nature Medicine. 2016;22(9):991–993.		
8	Herrera L, Martin-Inaraja M, Santos S, Inglés-Ferrándiz M, Azkarate A, Perez-Vaquero MA, Vesga MA, Vicario JL, Soria B, Solano C, De Paz R, Marcos A, Ferreras C, Perez-Martinez A, Eguizabal C. Identifying SARS-CoV-2 'memory' NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. Immunology. 2022 Feb;165(2):234-249.		https://doi.org/10.1111/imm.13433 [doi: 10.1111/imm.13433]
9	Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., Geelhoed J.J.M., Knauss S., Rezek S.A., Spruit M.A., Vehreschild J., Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. European Respiratory Journal. 2020;56(1):1–3.		https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020 [doi: 10.1183/13993003.01494-2020]
10	Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Butenko A.A., Kokoeva A.E., Kucherenko N.G., Kashchenko V.A., Boeva E.V., Norka A.O., Knizhnikova A.A., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Totolian A.A. B Cell Dynamics and Transitional B Cells in		https://doi.org/10.3390/cimb47040245 [doi: 10.3390/cimb47040245]

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Long COVID. Current Issues in Molecular Biology. 2025;47(4):245.		
11	Lykhopiy V, Malviya V, Humblet-Baron S, Schlenner SM. IL-2 immunotherapy for targeting regulatory T cells in autoimmunity. Genes Immun. 2023 Oct;24(5):248-262.		https://doi.org/10.1038/s41435-023-00221-y [doi: 10.1038/s41435-023-00221-y]
12	Mobasheri L., Nasirpour M.H., Masoumi E., Azarnaminy A.F., Jafari M., Esmaeili S.A. SARS-CoV-2 triggers autoimmune diseases. Cytokine. 2022;154:155873.		https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155873 [doi: 10.1016/j.cyto.2022.155873]
13	Muhammad LN. Guidelines for repeated measures statistical analysis approaches with basic science research considerations. J Clin Invest. 2023 Jun 1;133(11):e171058.		https://doi.org/10.1172/JCI171058 [doi: 10.1172/JCI171058]
14	NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020 Dec.		https://www.nice.org.uk/guidance/ng188
15	Putri D.U., Huang C.K., Ou T.Y., Lin C.F., Lee M.C., Hung C.S., Lee C.H. Persistent dysregulation of cellular immunity following COVID-19 recovery despite minimal post-COVID-19 sequelae manifestation. Journal of Infection. 2023;86(5):486–488.		https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.02.025 [doi: 10.1016/j.jinf.2023.02.025]

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

16	Raeber ME, Sahin D, Karakus U, Boyman O. A systematic review of interleukin-2-based immunotherapies in clinical trials for cancer and autoimmune diseases. EBioMedicine. 2023 Apr;90:104539.		https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104539 [doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104539]
17	Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Isakov D.V., Sadowski I.S., Belenyuk V.D., Borisov A.G. Recombinant Human Interleukin-2 Corrects NK Cell Phenotype and Functional Activity in Patients with Post-COVID Syndrome. Pharmaceuticals. 2023;16(4):537.		https://doi.org/10.3390/ph16040537 [doi: 10.3390/ph16040537]
18	Shouse AN, LaPorte KM, Malek TR. Interleukin-2 signaling in the regulation of T cell biology in autoimmunity and cancer. Immunity. 2024 Mar 12;57(3):414-428.		https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104539 [doi: 10.1016/j.immuni.2024.02.001]
19	Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022 Apr;22(4):e102-e107.		https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9 [doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9]
20	WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 Infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19		https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7 [doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7]

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	clinical research. Lancet Infectious Diseases. 2020;20:e192–e197.		
21	Yin K, Peluso MJ, Luo X, Thomas R, Shin MG, Neidleman J, Andrew A, Young KC, Ma T, Hoh R, Anglin K, Huang B, Argueta U, Lopez M, Valdivieso D, Asare K, Deveau TM, Munter SE, Ibrahim R, Ständker L, Lu S, Goldberg SA, Lee SA, Lynch KL, Kelly JD, Martin JN, Münch J, Deeks SG, Henrich TJ, Roan NR. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. Nat Immunol. 2024 Feb;25(2):218-225.		https://doi.org/10.1038/s41590-023-01724-6 [doi: 10.1038/s41590-023-01724-6]

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)