

# ОСОБЕННОСТИ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, БОЛЕВШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ

Сафронова Э.А., Рябова Л.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Обследовано 65 мужчин с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (острым коронарным синдромом – ОКС) от 40 до 65 лет, которые ранее болели COVID-19 и 20 лиц с ОКС, не перенесших COVID-19. У всех лиц также была гипертоническая болезнь, и им потребовалось стентирование коронарных артерий в ближайшие 3 суток после поступления в стационар. Из иммунологических показателей методом проточной цитометрии на цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [1] определялись: CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup> (Т-лимфоциты общие), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> (В-лимфоциты), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (Т-NK-клетки), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (натуральные киллеры), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> (Т-регуляторные клетки), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Т-лимфоциты – ранняя активация), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>HLA-DR (Т-лимфоциты – поздняя активация). Все пациенты были поделены на группы в зависимости от содержания НК-клеток (натуральных киллеров). Больные, перенесшие COVID-19, имеют 3 фенотипа нарушений (пониженное количество НК-клеток нормальное и повышенное), а не перенесшие – 2 фенотипа (пониженное количество НК-клеток и нормальное). Наиболее тяжелое состояние и степень выраженности иммунных нарушений были выявлены у пациентов, перенесших COVID-19. У лиц с острым коронарным синдромом и COVID-19 преимущественно с нормальным и повышенным уровнем НК-клеток в сопоставлении с пациентами ОКС без COVID-19, наблюдалось более тяжелое течение заболевания – превалировали больные с острым инфарктом миокарда, у них выявлен более высокий уровень смертности, увеличена продолжительность лечения, а также чаще отмечались тромбозы стентов. У лиц с ОКС и COVID-19 с повышенными НК-клетками наблюдалось максимальное снижение Т-клеточного звена иммунитета: Т-лимфоцитов общих, Т-лимфоцитов-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов ранней активации, Т-регуляторных клеток в абсолютных числах по сравнению с другими группами. Наимень-

## Адрес для переписки:

Сафронова Элеонора Аркадьевна  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (908) 051-21-36.  
E-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

## Address for correspondence:

Eleonora A. Safronova  
South Ural State Medical University  
64 Vorovsky St  
Chelyabinsk  
454092 Russian Federation  
Phone: +7 (908) 051-21-36.  
E-mail: safronovaeleonora68@gmail.com

## Образец цитирования:

Э.А. Сафронова, Л.В. Рябова «Особенности  
Т-клеточного звена иммунитета у больных с острым  
коронарным синдромом, болевших и не болевших  
COVID-19, в зависимости от содержания натуральных  
киллеров» // Российский иммунологический журнал,  
2023. Т. 26, № 3. С. 389-396.  
doi: 10.46235/1028-7221-9640-FOT

© Сафронова Э.А., Рябова Л.В., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

E.A. Safronova, L.V. Ryabova “Features of T cell immunity  
depending on the content of natural killer cells in patients with  
acute coronary syndrome following COVID-19”, Russian  
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 389-396.  
doi: 10.46235/1028-7221-9640-FOT

© Safronova E.A., Ryabova L.V., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-9640-FOT

ший иммунорегуляторный индекс и при этом максимальное число Т-НК-лимфоцитов отмечались у лиц, перенесших COVID-19 и имевших пониженные НК-клетки. Минимальное количество Т-НК-лимфоцитов регистрировалось у больных с низкими НК-клетками, не болевших COVID-19. Минимальные Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) поздней активации выявлены у лиц, переболевших COVID-19, с повышенными и нормальными НК-клетками. Наименьшее число Т-регуляторных клеток поздней активации отмечалось у пациентов, не болевших COVID-19, но вакцинированных, и имеющих нормальное содержание НК-клеток. Проведенное исследование также позволяет более четко определить группы пациентов с ОКС, нуждающихся в дополнительной иммунокоррекции.

*Ключевые слова: острый коронарный синдром, проточная цитометрия, лимфоциты, НК-клетки, стентирование коронарных артерий, коронароангиография*

## FEATURES OF T CELL IMMUNITY DEPENDING ON THE CONTENT OF NATURAL KILLER CELLS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME FOLLOWING COVID-19

Safronova E.A., Ryabova L.V.

*South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Abstract.** We examined 65 men (40 to 65 years old) with unstable angina and acute myocardial infarction (acute coronary syndrome, ACS) who previously had COVID-19, and 20 persons with ACS who did not suffer COVID-19. All patients also had arterial hypertension, and they required coronary artery stenting within the next 3 days after admission to the hospital. The following immunological parameters were determined by flow cytometry by means of Navios cytofluorimeter (BeckmanCoulter, USA), using standard technology for the profiling of lymphocyte populations: ), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (cytotoxic T cells), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> (B cells), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (T-NK cells), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (NK, natural killer cells), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> (T regulatory cells, Tregs), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (T cells, early activation), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>HLA-DR (T cells, late activation). All patients were divided into groups depending on the contents of NK cells. The patients who had a history of COVID-19 exhibited 3 phenotypes of disorders (decreased, normal, or increased NK cell counts), whereas persons without COVID in their history displayed 2 phenotypes (decreased or normal NK cell counts). The most severe condition and higher grade of immune disorders were found in patients who underwent COVID-19. In patients with ACS and previous COVID-19, mostly with normal and elevated levels of NK cells, a more severe course of the disease was observed if compared with ACS patients without COVID-19 in their history, i.e., the patients with acute myocardial infarction prevailed, with higher mortality rate, longer duration of treatment, and more common incidence of stent thrombosis. In the persons with ACS and COVID-19 with elevated NK cells, a maximal decrease of T cell immunity was observed, i.e., lower contents of total T lymphocytes, T-helper cells, cytotoxic T cells, T cells of early activation, Tregs, with a decrease in absolute cell numbers as compared to other groups. The lowest immunoregulatory index and, at the same time, the maximal number of T-NK lymphocytes were observed in the persons who suffered from COVID-19 and had reduced NK cell contents. The minimal number of NK T cells was registered in patients with low NK cells who did not have a history of COVID-19. Minimal numbers of late-activation T cells (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) were found in persons who recovered from COVID-19 with elevated and normal NK cells. The lowest number of late-activation regulatory T cells was observed in the patients who did not suffer COVID-19 but were vaccinated, and had a normal content of NK cells. The study also allows us to more clearly define the groups of patients with ACS who need supplementary immunocorrection.

*Keywords: acute coronary syndrome, flow cytometry, lymphocytes, NK cells, coronary artery stenting, coronary angiography*

### Введение

Воспаление в миокарде при COVID-19 может привести к миокардиту, острому коронарному синдрому (ОКС), быстрому ухудшению состоя-

ния и внезапной смерти [7]. Прямое повреждение миокарда и цитокиновый шторм, приводящий к дестабилизации ранее существовавших и ускоренному образованию новых бляшек, явля-

ются механизмами, провоцирующими ОКС при COVID-19 [10].

В работе Хусаиновой Л.Н. и соавт. [4] показано, что у пациентов с ОКС снижено число Т-лимфоцитов, увеличено количество лимфоцитов, влияющих на апоптоз. По данным Лебедевой О.К. и соавт. [2] развитие острой сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) ассоциировано со снижением числа Т- и НК-клеток (натуральных киллеров).

В доступной литературе недостаточно данных о Т- и НК-клеточном иммунитете у пациентов с ОКС, перенесшим COVID-19, что определяет актуальность проводимого исследования.

**Целью исследования** явилось исследование Т-клеточного звена иммунитета в зависимости от числа натуральных киллеров у больных с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19 в сопоставлении с данными параметрами у больных без перенесенного COVID-19.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические отличия в течении заболевания у пациентов с ОКС, перенесших COVID-19 и не болевших им в зависимости от числа НК-клеток.

2. Определить показатели Т-клеточного иммунного статуса у больных с ОКС, имевших в анамнезе COVID-19 и не болевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от показателей НК-клеточного иммунитета.

3. Выявить различия в содержании основных популяций Т-лимфоцитов в вышеназванных категориях пациентов.

## Материалы и методы

Обследовано 65 мужчин с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (острым коронарным синдромом) от 40 до 65 лет, которые ранее болели COVID-19 и 20 лиц с ОКС, не перенесших COVID-19. У всех лиц также была гипертоническая болезнь, и им потребовалось стентирование коронарных артерий в ближайшие 3 суток после поступления в стационар. Коронароангиографию проводили на аппарате Innova JE, имплантировались стенты с лекарственным покрытием фирмы Xience Alpine. Все больные подписывали информированное согласие (протокол Этического комитета ЮУГМУ Минздрава России № 9 от 11.09.2006 и протокол этического комитета ГАОУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинска № 12 от 10.10.2022).

Из иммунологических показателей методом проточной цитометрии на цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [1] определялись: CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup> (Т-лимфоциты общие), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>

(Т-хелперы), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> (В-лимфоциты), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (ТНК-клетки), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (натуральные киллеры), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> (Т-регуляторные клетки), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Т-лимфоциты – ранняя активация), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>HLA-DR (Т-лимфоциты – поздняя активация).

С помощью программы StatPlus 2009 Professional проводилась статистическая обработка материала. Высчитывали: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), определяли критерий Стьюдента для независимых выборок.

## Результаты и обсуждение

Все пациенты (отдельно перенесшие COVID-19 и не болевшие им, но вакцинированные от новой коронавирусной инфекции) были разбиты на 3 группы в зависимости от числа НК-клеток: со сниженными показателями НК-клеток, нормальными и повышенными [1]. Общая клиническая характеристика этих лиц проиллюстрирована в таблице 1.

Согласно таблице 1, у больных ОКС без COVID-19, преобладали больные с нестабильной стенокардией, а в группе перенесших COVID-19 преобладали пациенты с ОИМ, в основном с ОИМ с pST – в группе с нормальными НК-клетками. По количеству установленных стентов лидировали пациенты с нормальным и повышенным количеством НК-клеток, переболевшие COVID-19. Тромбозы стентов регистрировались у переболевших COVID-19: 3 (9,68%) лиц, имевших нормальные НК-клетки, и 1 (6,67%) с пониженными НК-клетками. В этих же группах больных чаще отмечались летальные исходы: 2 (10,53%) с повышенными НК-клетками, 3 (9,67%) с нормальными НК-клетками и 1 (6,67%) с пониженными НК-клетками. Ни одного смертельного исхода не было у лиц, не имевших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию. Для купирования загрудинных болей использовали морфин на этапе скорой медицинской помощи более, чем у 30% пациентов с ОКС, имевших COVID-19 в анамнезе, а у лиц с ОКС без COVID-19 с нормальными НК-клетками – только у 10%. Наблюдалось статистически значимое отличие IgM и IgG у лиц с COVID-19 в сопоставлении с больными ОКС без такового, но вакцинированных. Максимальные цифры IgM наблюдались у лиц, болевших COVID-19, с повышенными НК-клетками.

Длительность нахождения в стационаре выше у лиц с COVID-19 и ОКС ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у них наблюдались более высокие цифры тропони-

**ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 И НЕ БОЛЕВШИХ ИМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ НК-КЛЕТОК**

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WHO HAD COVID-19 AND DID NOT HAVE IT, DEPENDING ON THE CONTENT OF NK CELLS

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19			Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19	
	1 НК-клетки понижены NK cells are reduced (n = 15) M±m, p	2 НК-клетки нормальные NK cells are normal (n = 31) M±m, p	3 НК-клетки повышены NK cells are raised (n = 19) M±m, p	4 НК-клетки понижены NK cells are reduced (n = 9) M±m, p	5 НК-клетки нормальные NK cells are normal (n = 11) M±m
Возраст, годы Age, years	57,33±1,59	56,19±1,13	56,63±1,60	54,78±2,53	54,06±2,06
Нестабильная стенокардия, абсолютное число больных, % Unstable angina, absolute number of patients, %	6 (40%)	14 (45,16%)	7 (36,84%)	5 (55,56%)	9 (81,82%)
ОИМ с пST, абсолютное число больных и % STEMI, absolute number of patients and %	5 (33,33%)	12 (38,71%)	6 (31,58%)	3 (33,33%)	1 (9,09%)
ОИМ бпST, абсолютное число больных, % NSTEMI, absolute number of patients, %	4 (26,67%)	5 (16,13%)	6 (31,58%)	1 (11,11%)	1 (9,09%)
ОИМ в прошлом, 3 (33,33%) абсолютное число больных, % AMI in the past, absolute number of patients, %	3 (21,43%)	7 (22,58%)	6 (31,58%)	3 (33,33%)	1 (9,09%)
Риск по Грейс, баллы Grace risk, points	112,55±12,43	119,58±9,77	122,75±7,74 p <sub>3-5</sub> = 0,049	113,67±11,90	101,70±9,74
Продолжительность госпитализации, сутки Duration of hospitalization, days	10,93±0,89 p <sub>1-5</sub> = 0,023	9,77±0,43 p <sub>2-5</sub> = 0,003	10,16±0,61	9,44±0,89	8,54±0,49
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	2,29±0,27 p <sub>1-4</sub> = 0,049	1,84±0,27	1,80±0,27	1,58±0,26	1,57±0,22
Тропонин I, нг/мл Troponin I, ng/mL	8,99±2,82 p <sub>1-5</sub> = 0,028	9,23±1,96 p <sub>2-5</sub> = 0,019	9,97±2,68	6,22±3,44	1,85±1,60
IgM к COVID-19, коэффициент позитивности IgM to COVID-19, positivity coefficient	8,21±1,71 p <sub>1-4</sub> = 0,003	7,82±1,30 p <sub>2,3</sub> = 0,033 p <sub>2-4</sub> = 0,005 p <sub>2-5</sub> = 0,010	11,90±1,79 p <sub>3,4</sub> = 0,0002 p <sub>3-5</sub> = 0,0003	1,21±0,44	2,46±0,72
IgG к COVID-19, коэффициент позитивности (кп) IgG to COVID-19, positivity coefficient (pc)	20,89±1,30 p <sub>1-4</sub> = 0,001	18,12±1,47 p <sub>2-4</sub> = 0,052	20,88±1,44 p <sub>3,4</sub> = 0,0002 p <sub>3-5</sub> = 0,0011	9,95±2,55	13,43±3,26

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОИМ с пST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМ бпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

Note. AMI, acute myocardial infarction; STEMI, acute myocardial infarction with ST segment elevation; NSTEMI, acute myocardial infarction without ST segment elevation.

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ЛИЦ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, БОЛЕВШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧИСЛА НК-КЛЕТОК**

TABLE 2. COMPARISON OF INDICATORS OF T CELL IMMUNITY IN PERSONS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, SICK AND NOT SICK WITH COVID-19, DEPENDING ON THE NUMBER OF NK CELLS

Показатель Index  НК-клетки NK cells	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19			Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19	
	1 НК-клетки понижены NK cells are reduced (n = 15) M±m, p	2 НК-клетки нормальные NK cells are normal (n = 31) M±m, p	3 НК-клетки повышены NK cells are raised (n = 19) M±m, p	4 НК-клетки понижены NK cells are reduced (n = 9) M±m, p	5 НК-клетки нормальные NK cells are normal (n = 11) M±m
<b>Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>), %</b> T lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), %	66,81±2,11 p <sub>1,2</sub> = 0,006 p <sub>1,3</sub> = 0,008 p <sub>1,4</sub> = 0,040 p <sub>1,5</sub> = 0,026	73,29±1,43	74,97±2,42	73,24±2,52	73,82±2,52
<b>Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> кл/л</b> T lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/L	1866,21±157,84 p <sub>1,3</sub> = 0,001 p <sub>1,4</sub> = 0,01	1637,97±129,72 p <sub>2,4</sub> = 0,049	945,47±117,68 p <sub>3,5</sub> = 0,001	1215,44±179,24 p <sub>4,5</sub> = 0,004	1931,00±163,76
<b>Т-хелперы (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), %</b> T helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %	40,22±2,13 p <sub>1,2</sub> = 0,0019 p <sub>1,3</sub> = 0,001 p <sub>1,4</sub> = 0,006 p <sub>1,5</sub> = 0,003	48,79±1,76	50,83±2,31	50,09±2,78	50,26±2,13
<b>Т-хелперы (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> кл/л</b> T helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/L	1116,05±102,77 p <sub>1,3</sub> = 0,001 p <sub>1,4</sub> = 0,049	1067,29±87,66 p <sub>2,3</sub> = 0,0014 p <sub>2,5</sub> = 0,049	631,27±80,25 p <sub>3,5</sub> = 0,001	838,56±127,59 p <sub>4,5</sub> = 0,007	1324,20±125,73
<b>Т-цитотоксические (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> кл/л</b> T cytotoxic (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/L	674,95±76,27 p <sub>1,2</sub> = 0,020 p <sub>1,3</sub> = 0,001 p <sub>1,4</sub> = 0,005	504,77±42,93	334,87±65,85	347,44±60,84	549,20±48,07
<b>Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)</b> Immunoregulatory index (Тх/Тс)	1,95±0,26 p <sub>1,3</sub> = 0,049	2,42±0,23	2,75±0,43	2,66±0,43	2,60±0,39
<b>Т-НК-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), %</b> T-NK lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), %	8,42±1,29 p <sub>1,4</sub> = 0,019	6,77±0,93	6,00±1,16	4,00±1,01 p <sub>4,5</sub> = 0,092	6,30±1,29
<b>Т-НК-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> кл/л</b> T-NK lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/L	242,24±56,86 p <sub>1,2</sub> = 0,044 p <sub>1,3</sub> = 0,009 p <sub>1,4</sub> = 0,021	145,13±26,48 p <sub>2,3</sub> = 0,049 p <sub>2,4</sub> = 0,049	78,00±17,92 p <sub>3,5</sub> = 0,018	62,22±16,11 p <sub>4,5</sub> = 0,017	164,400±39,708
<b>Т-лимфоциты CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (ранняя активация), %</b> T lymphocytes CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (early activation), %	7,84±0,84	8,37±0,52	7,89±0,53	8,84±0,66 p <sub>4,5</sub> = 0,016	6,85±0,55

Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

Показатель Index  NK-клетки NK cells	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19			Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19	
	1 NK-клетки понижены NK cells are reduced (n = 15) M±m, p	2 NK-клетки нормальные NK cells are normal (n = 31) M±m, p	3 NK-клетки повышены NK cells are raised (n = 19) M±m, p	4 NK-клетки понижены NK cells are reduced (n = 9) M±m, p	5 NK-клетки нормальные NK cells are normal (n = 11) M±m
<b>Т-лимфоциты CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (ранняя активация), 10<sup>6</sup> кл/л T lymphocytes CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (early activation), 10<sup>6</sup> cells/L</b>	79,05±11,81 p <sub>1-3</sub> = 0,033	86,35±8,41 p <sub>2,3</sub> = 0,0051	50,93±7,37 p <sub>3,4</sub> = 0,049 p <sub>3-5</sub> = 0,002	73,56±12,02	90,60±11,04
<b>Т-лимфоциты CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA DR<sup>+</sup> (поздняя активация), % T lymphocytes CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (late activation), %</b>	6,39±0,95	5,78±0,45 p <sub>2,4</sub> = 0,015	6,33±0,63 p <sub>3,4</sub> = 0,07	8,11±1,13 p <sub>4,5</sub> = 0,032	4,75±1,25
<b>Т-лимфоциты CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (поздняя активация), 10<sup>6</sup> кл/л T lymphocytes CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (late activation), 10<sup>6</sup> cells/L</b>	65,21±10,42 p <sub>1-3</sub> = 0,034	56,00±4,53 p <sub>2,3</sub> = 0,029	40,87±6,12 p <sub>3,4</sub> = 0,035	65,44±13,36	67,00±21,56
<b>Т-регуляторные клетки (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>), % T regulatory cells (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>), %</b>	2,39±0,25 p <sub>1,2</sub> = 0,049 p <sub>1-3</sub> = 0,002 p <sub>1-4</sub> = 0,001	3,22±0,35 p <sub>2,4</sub> = 0,014 p <sub>2-5</sub> = 0,049	3,85±0,42 p <sub>3-5</sub> = 0,003	4,98±0,78 p <sub>4,5</sub> = 0,002	2,13±0,34
<b>Т-регуляторные клетки (CD 45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>), 10<sup>6</sup> кл/л T regulatory cells (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>), 10<sup>6</sup> cells/L</b>	24,05±2,01 p <sub>1,2</sub> = 0,049 p <sub>1-4</sub> = 0,014	34,03±4,55 p <sub>2,3</sub> = 0,074	23,80±3,33 p <sub>3,4</sub> = 0,034	38,11±7,94	27,70±4,68
<b>Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD 45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), % T regulatory cells late activation (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), %</b>	6,39±0,95 p <sub>1,2</sub> = 0,049 p <sub>1-4</sub> = 0,014	5,78±0,45 p <sub>2,3</sub> = 0,074	6,33±0,63 p <sub>3,4</sub> = 0,034	8,11±1,13	4,75±1,25
<b>Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) абс. T regulatory cells late activation (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) 10<sup>6</sup> cells/L</b>	0,92±0,14 p <sub>1-3</sub> = 0,049 p <sub>1-4</sub> = 0,0012	1,04±0,14 p <sub>2,4</sub> = 0,002	1,37±0,23	2,02±0,36	0,62±0,11

на I крови (в большей степени с повышенными и нормальными NK-клетками), коэффициента атерогенности и риска по Грейс (с повышенными NK-клетками) в сравнении с этими параметрами у пациентов без COVID-19. Следует отметить, что в группе больных без COVID-19 в анамнезе, ни у одного пациента не было повышенных NK-клеток.

В таблице 2 представлены данные о Т-лимфоцитах, Т-NK-лимфоцитах, NK-лимфоцитах, а также Т-регуляторных клетках.

Согласно представленным показателям в таблице 2, у лиц с ОКС и COVID-19 с повышенными NK-клетками наблюдается минимальное число Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов ранней активации, Т-лимфоцитов поздней активации, а также Т-регуляторных клеток в абсолютных единицах по сравнению с другими группами. Наименьший иммунорегуляторный индекс и при этом максимальное число Т-NK-лимфоцитов отмечались у лиц, перенесших COVID-19 и имевших пониженные NK-клетки. Минимальное количество Т-NK-лимфоцитов регистрировалось у больных с низкими NK-клетками, не болевших COVID-19. Минимальные Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) поздней активации выявлены у лиц, переболевших COVID-19, с повышенными и нормальными NK-клетками.

Наименьшее число Т-регуляторных клеток поздней активации отмечалось у пациентов, не болевших COVID-19, но вакцинированных и имеющих нормальное содержание NK-клеток.

Согласно исследованиям Лебедевой О.К. и соавт. [2], у больных с острым инфарктом миокарда регистрировались более низкие CD16(+) Т- и NK-клетки.

Другие авторы [3] отмечают, что у 63,6% лиц с ОКС с имплантированными стентами был отмечен рост NK-лимфоцитов, что могло быть обусловлено усилением активности антитрансплантационного иммунитета.

По данным Liu Y. и соавт. [8], патологический аутореактивный иммунный ответ ответственен за разрыв бляшки и последующее начало ОКС. Регуляторные Т-клетки необходимы для подавления патологического аутореактивного иммунного ответа и поддержания иммунного гомеостаза. У пациентов с ОКС выявлено снижение количества и супрессивной функции Т-регуляторных клеток. Это наблюдается и у наших больных, перенесших COVID-19, и имевших повышенные NK-клетки. Согласно исследованиям Tian X. и соавт. [11], у пациентов с ОКС по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и контрольной группой, нарушение образования Т-регуляторных

клеток тесно связано с гиперактивностью симпатической системы.

В работе Gang H. и соавт. [6] отмечено, что Т-цитотоксические клетки от пациентов с ОИМ показали повышенную цитотоксичность по сравнению с контрольной группой. Нарушение регуляции цитотоксических Т-лимфоцитов у пациентов с ОКС и COVID-19 отметили Shafeghat M. и соавт. [9].

Согласно работе Liu P.P. [7], при COVID-19 лимфопения является потенциально связанной со снижением количества Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток, что приводит к дисбалансу иммунного ответа, задержке клиренса вируса. Воспаление в сосудистой системе может привести к микроангиопатии с тромбозом, ОКС, внезапной смерти.

В наших исследованиях мы показали, что не все так просто с пациентами, перенесшими ОКС и имеющих те или иные показатели, связанных с определением NK-клеток. Так, больные, перенесшие COVID-19, имеют 3 фенотипа нарушений (пониженное количество NK-клеток нормальное и повышенное), а не перенесшие 2 фенотипа (пониженное количество NK-клеток и нормальное). При этом в этих группах несколько по-разному проявлялись, как нарушения в других компартментах лимфоцитов, так и выраженность клинико-лабораторных изменений. Наиболее тяжелое состояние и степень выраженности иммунных нарушений были выявлены у пациентов, перенесших COVID-19. Проведенное исследование также позволяет более четко определить группы пациентов с ОКС, нуждающихся в дополнительной иммунокоррекции.

## Выводы

1. У лиц с острым коронарным синдромом и COVID-19 преимущественно с нормальным и повышенным уровнем NK-клеток в сопоставлении с пациентами ОКС без COVID-19, наблюдалось более тяжелое течение заболевания – превалировали больные с острым инфарктом миокарда, у них выявлен более высокий уровень смертности, увеличена продолжительность лечения, а также чаще отмечались тромбозы стентов.

2. У лиц с ОКС и COVID-19 с повышенными NK-клетками наблюдалось максимальное снижение Т-клеточного звена иммунитета: Т-лимфоцитов общих, Т-лимфоцитов-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов ранней активации, Т-регуляторных клеток в абсолютных числах по сравнению с другими группами.

## Список литературы / References

1. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии. 2-е изд., доп. и расшир. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 576 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in medicine and biology. 2<sup>nd</sup> edition, supplemented and expanded]. Yekaterinburg: RIO, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 576 p.
2. Лебедева О.К., Ермаков А.И., Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А. Особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа при инфаркте миокарда с явлениями острой сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Трансляционная медицина, 2021. Т. 8, № 4. С. 5-17. [Lebedeva O.K., Ermakov A.I., Gaykovaya L.B., Kukharchik G.A. Features of the monocytic and lymphocytic response in myocardial infarction with symptoms of acute heart failure in patients with type 2 diabetes. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*, 2021, Vol. 8, no. 4, pp. 5-17. (In Russ.)]
3. Смирнова И.Н., Антипова И.И., Тицкая Е.В., Зайцев А.А., Барабаш Л.В., Тонкошкурова А.В., Зарипова Т.Н., Коршунов Д.В. Анализ клинико-функционального состояния больных острым коронарным синдромом после эндоваскулярных вмешательств на стационарном этапе реабилитации // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация, 2018. Т. 17, № 6. С. 324-331. [Smirnova I.N., Antipova I.I., Titskaya E.V., Zaitsev A.A., Barabash L.V., Tonkoshkurova A.V., Zaripova T.N., Korshunov D.V. Analysis of the clinical and functional state of patients with acute coronary syndrome after endovascular interventions at the stationary stage of rehabilitation. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya = Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, 2018, Vol. 17, no. 6, pp. 324-331. (In Russ.)]
4. Хусаинова Л.Н., Смакаева Э.Р., Садикова Р.И., Мингазетдинова Л.Н. Клеточные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме // Медицинский вестник Башкортостана, 2013. Т. 8, № 3. С. 78-81. [Khusainova L.N., Smakaeva E.R., Sadikova R.I., Mingazetdinova L.N. Cellular markers of apoptosis in acute coronary syndrome. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2013, Vol. 8, no. 3, pp. 78-81. (In Russ.)]
5. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Syndr.*, 2020, Vol. 14, no. 3, pp. 247-250.
6. Gang H., Peng D., Hu Y., Tang S., Li S., Huang Q. Interleukin-9-secreting CD4<sup>+</sup> T cells regulate CD8<sup>+</sup> T cells cytotoxicity in patients with acute coronary syndromes. *APMIS*, 2021, Vol. 129, no. 2, pp. 91-102.
7. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020, Vol. 142, no. 1, pp. 68-78.
8. Liu Y., Zhao X., Zhong Y., Meng K., Yu K., Shi H., Wu B., Tony H., Zhu J., Zhu R., Peng Y., Mao Y., Cheng P., Mao X., Zeng Q. Heme oxygenase-1 restores impaired GARP CD4(+)CD25(+) regulatory T cells from patients with acute coronary syndrome by upregulating LAP and GARP expression on activated T lymphocytes. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2015, Vol. 35, no. 2, pp. 553-570.
9. Shafeghat M., Aminorroaya A., Rezaei N. How stable ischemic heart disease leads to acute coronary syndrome in COVID-19? *Acta Biomed.*, 2021, Vol. 92, no. 5, e2021512. doi: 10.23750/abm.v92i5.12013.
10. Sheth A.R., Grewal U.S., Patel H.P., Thakkar S., Garikipati S., Gaddam J., Bawa D. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19. *Med. Hypotheses*, 2020, Vol. 143, 110125. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110125.
11. Tian X., Guo R., Zhang Y., Xu L., Liu X., Hou Y. Effects of the sympathetic nervous system on regulatory T cell and T helper 1 chemokine expression in patients with acute coronary syndrome. *Neuroimmunomodulation*, 2016, Vol. 23, no. 3, pp. 168-178.

---

### Авторы:

**Сафронова Э.А.** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

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

### Authors:

**Safronova E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

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

---

Поступила 14.05.2023  
Принята к печати 29.06.2023

---

Received 14.05.2023  
Accepted 29.06.2023