

# КОЛИЧЕСТВЕННАЯ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup> И CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Нестерова И.В.<sup>1, 2</sup>, Чудилова Г.А.<sup>1</sup>, Атажахова М.Г.<sup>1</sup>,  
Матушкина В.А.<sup>1</sup>, Ковалева С.В.<sup>1</sup>, Чапурина В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Резюме.** У пациентов, перенесших COVID-19, отмечают разнообразные проявления постковидного синдрома (ПКС), вызывающие развитие осложнений, сопровождающих течение тяжелых вирусных инфекций с развитием синдрома хронической усталости (СХУ) и выраженных когнитивных расстройств (КР). Изучение молекулярных механизмов нарушений в системе НГ у пациентов с ПКС, связанных с продукцией IFN, рецепторной функцией НГ, в частности субпопуляций, экспрессирующих IFN $\alpha$ / $\beta$ R, IFN $\gamma$ R(CD119) на мембране НГ, является актуальным и представляет несомненный интерес, для поиска терапевтических стратегий, восстановления и усиления врожденного иммунного ответа после перенесенного COVID-19. Цель – уточнить количественные и фенотипические характеристики субпопуляций CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пациентов с постковидным синдромом.

Обследованы 39 пациентов (24-60 лет) с ПКС, через 3 месяца после COVID-19 – группа исследования 1 (ГИ1). Группа сравнения (ГС) сформирована из 30 добровольцев обследованных в доковидный период. Проведена детекция ГВИ (ВПГ1, ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ) в соскобе с миндалин и задней стенки глотки. Для определения выраженности клинических симптомов ПКС использована анкета

## Адрес для переписки:

Нестерова Ирина Владимовна  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов  
им. Патриса Лумумбы»  
117513, Россия, Москва, Ленинский пр., 123, кв. 1.  
Тел.: 8 (916) 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

## Address for correspondence:

Irina V. Nesterova  
P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian  
Federation  
123 Leninsky Ave, Apt 1  
Moscow  
117513 Russian Federation  
Phone: +7 (916) 187-73-41.  
E-mail: inesterova1@yandex.ru

## Образец цитирования:

И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, М.Г. Атажахова,  
В.А. Матушкина, С.В. Ковалева, В.Н. Чапурина  
«Количественная и фенотипическая трансформация  
субпопуляций CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>,  
CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup> и CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>  
нейтрофильных гранулоцитов у пациентов  
с постковидным синдромом» // Российский  
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 363-372.  
doi: 10.46235/1028-7221-9994-QAP

© Нестерова И.В. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

I.V. Nesterova, G.A. Chudilova, M.G. Atazhakhova,  
V.A. Matushkina, S.V. Kovaleva, V.N. Chapurina  
“Quantitative and phenotypic transformation of  
CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup> and  
CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> neutrophil granulocytes subsets  
in patients with post-COVID syndrome”, Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023,  
Vol. 26, no. 3, pp. 363-372.  
doi: 10.46235/1028-7221-9994-QAP

© Nesterova I.V. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-9994-QAP

с оценкой тяжести их проявления в баллах. Исследовано содержание и фенотип НГ субпопуляций CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> (FC 500, Beckman Coulter, США).

У всех пациентов ГИ1 выявлены клинические проявления СХУ и КР, выраженность которых в баллах составила 16,0 (14,75-20,25). При детекция ГВИ у 37,2% определена моно – ВПГ1 инфекция; у 62,8% микст-ГВИ (ВПГ1, ВЭБ, ВЧГ6), при которых отмечались более выраженные клинические симптомы. Установлено отсутствие субпопуляции CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>НГ и трансформация фенотипа субпопуляций CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>НГ, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>НГ. Определено повышение плотности экспрессии CD16, IFN $\alpha$ / $\beta$ R1, CD119-рецепторов ( $p_{1-3} < 0,05$ ), демонстрирующих готовность к восприятию интерфероновых сигналов и ответа на них.

Снижение инфекционной нагрузки в постковидном периоде и адекватная работа иммунной системы с реализацией механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции будут приводить к восстановлению функционирования различных органов, систем и нивелировать проявления ПКС. С этих позиций рекIFN $\alpha$ 2b в комбинации с высокоактивными антиоксидантами, может способствовать формированию протективного иммунитета для профилактики ОРВИ, обострения хронических инфекций, реставрации фенотипа субпопуляций НГ с последующим устранением дисбаланса в противои инфекционном иммунитете.

*Ключевые слова: постковидный синдром, субпопуляции, нейтрофильные гранулоциты, фенотип, интерферон, синдром хронической усталости, герпесвирусные инфекции*

## QUANTITATIVE AND PHENOTYPIC TRANSFORMATION OF CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup> AND CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> NEUTROPHIL GRANULOCYTES SUBSETS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME

Nesterova I.V.<sup>a, b</sup>, Chudilova G.A.<sup>a</sup>, Atazhakhova M.G.<sup>a</sup>,  
Matushkina V.A.<sup>a</sup>, Kovaleva S.V.<sup>a</sup>, Chapurina V.N.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>b</sup> P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** In patients who underwent COVID-19, various manifestations of post-COVID syndrome (PCS) are noted, causing the development of disorders accompanying severe viral infections, complicated by chronic fatigue syndrome (CFS) and severe cognitive disorders (CD). Studying the molecular mechanisms of these disorders in the system of neutrophilic granulocytes (NG) in patients with PCS associated with IFN production, receptor function of NG, in particular, their subsets expressing IFN $\alpha$ / $\beta$ R, IFN $\gamma$ R(CD119), is relevant for the search for therapeutic strategies, restoration and enhancement of the innate immune response after COVID-19. Our objective was to clarify the quantitative and phenotypic characteristics of certain subsets of neutrophil granulocytes, i.e., CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>, in peripheral blood of patients with post-COVID syndrome.

We have examined 39 patients (24-60 years old) with PCS 3 months after COVID-19 (study group 1, SG1). The comparison group (CG) included 30 volunteers examined over the pre-COVID period. Detection of herpesvirus infections (HSV1, EBV, HHV6, CMV) was carried out in scrapings from the tonsils and the posterior wall of the pharynx. To determine the severity of the clinical PCS symptoms, a questionnaire was used to assess its severity using a point scale. The content and phenotype of NG subsets CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>-</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> were assessed by means of FC 500 (Beckman Coulter, USA).

In all patients of SG1, clinical manifestations of CFS and CD were revealed, at the average severity rates of 16.0 points (14.75-20.25). When detecting herpesvirus infections, 37.2% had only HSV1 infection;

62.8% of patients showed mixed infection (HSV1, EBV, HHV6), which exhibited more pronounced clinical symptoms. We have noted absence of CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ RI<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>NG subset and phenotype transformation of CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ RI<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>NG, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ RI<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>NG subsets. Increased density expression of CD16, IFN $\alpha$ / $\beta$ RI, CD119 receptors was also found ( $p_{1-3} < 0.05$ ) thus suggesting ability to accept the interferon signaling and response.

Reduced infectious burden in the post-COVID period and adequate functioning of the immune system, including the neuroimmunoendocrine regulation mechanisms, should contribute to the functional recovery of various organs, systems, thus neutralizing the PCS manifestations. Therefore, usage of recIFN $\alpha$ 2b in combination with highly active antioxidants may contribute to development of protective immunity, prevention of acute respiratory viral infections, exacerbation of chronic infections, and restoration of the NG phenotypes followed by restoration of anti-infectious immune balance.

*Keywords: post-COVID syndrome, neutrophil granulocytes, subsets, phenotype, interferon, chronic fatigue syndrome, herpesvirus infections*

## Введение

По мнению зарубежных и российских ученых, остаточные и вновь приобретенные клинические проявления после перенесенной новой коронавирусной инфекции значительно распространены не только у пациентов с коморбидной патологией, но и среди молодых и ранее не предъявлявших жалобы здоровых людей [2]. Часть пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести после периода реконвалесценции, отмечают различные проявления постковидного синдрома (ПКС).

ПКС представляет собой клиническое состояние, возникающее примерно через 3 месяца, после перенесенного COVID-19, с сохраняющимися не менее 2 месяцев симптомами, отражающими дисфункцию многих систем и органов, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [10]. Проявления ПКС разнообразны, непредсказуемы, и крайне важно оценить у таких пациентов развитие возможных осложнений, часто сопровождающих течение тяжелых вирусных инфекций с развитием синдрома хронической усталости (СХУ) и выраженных когнитивных расстройств (КР) [8].

Стойкое ощущение СХУ характеризуется астенией различной степени тяжести, затяжным или волнообразным течением и является одной из самых частых жалоб пациентов [1].

Особого внимания заслуживают выраженные КР: снижение процессов запоминания, усвоения новой информации, понимания, воспроизведения увиденного, услышанного, прочитанного, выполнения повседневной деятельности, общения с окружающими, трудности с концентрацией внимания, снижение умственной работоспособности, забывчивость, ощущение «тумана в голове», нарушение сна и засыпания, а также многочисленные и разнообразные вегетатив-

ные нарушения (головная боль, головокружение, перепады артериального давления и пульса, аритмии, тахикардии), мигрирующие боли в суставах и мышцах. При оценке нейропсихологического тестирования и двигательной активности выявляются дефекты коммуникативности, внимания, узнавания, понимания, мышления, моторики, запоминания, воспроизведения ряда слов, цифр, фигур, страдают приспособительное поведение, работоспособность, познавательная деятельность, осмысливание, оперативная, фиксационная, кратковременная и долговременная память [14].

Реже больных беспокоят: повышенная потливость, длительный субфебрилитет, непостоянные боли в спине, поясничной области, горле, грудной клетке, одышка, кашель, регионарная лимфоаденопатия, потеря или изменение вкуса, запаха или слуха, плохая переносимость света и шума, боли в животе, диарея, кожные проявления васкулитов и/или аллергических реакций, выпадение волос и другие проявления [3]. Сохраняющиеся негативные сдвиги в физическом и эмоциональном состоянии приводят к социальной дезадаптации пациентов и отрицательно отражаются на качестве их жизни. Наблюдаются панические атаки, расстройства настроения: эмоциональная лабильность и психогенная депрессия, повышенная тревожность и различные фобии, асоциальное поведение, конфликтность. Попытки родственников и врачей повлиять на самооценку больного провоцируют психотические реакции, взрывное поведение, конверсионные нарушения, суицид [1]. Эти перечисленные осложнения встречаются у 30–50% реконвалесцентов, чаще у женщин, чем у мужчин, а их выраженность и стойкость более высока у больных с полиорганными и коморбидными формами патологии, находившихся на лечении в палатах

интенсивной терапии и реанимационных отделениях [15].

Дисбаланс в работе иммунной системы может сопровождаться при ПКС развитием аутоиммунных механизмов, истощением и функциональной неполноценностью клеток врожденного и адаптивного иммунитета [8]. Нарушения молекулярных механизмов, связанные с продукцией интерферона (IFN), и проявление различных дисфункций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) являются ключевым признаком постковидного периода [6]. Это отмечается как на уровне системного, так и мукозального иммунитета, и определяет развитие целого ряда симптомов, включая восприимчивость к острым инфекционным заболеваниям различной этиологии и активацию персистирующих герпесвирусных инфекций (ГВИ) [13]. Было показано, что острое течение COVID-19 сопровождается дефицитом выработки IFN, при этом происходит активация персистирующих ГВИ – вируса Эпштейна–Барра (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВЧГ6) [13].

Кроме того, у большей части пациентов отмечаются возвратные респираторные инфекции в виде частых повторных эпизодов ОРВИ, обострение хронических бактериальных и грибковых инфекций (хронические гаймориты, синуситы, фарингиты, отиты, циститы, уретриты, вульвовагиниты и др.), развитие коинфекций различной локализации [6].

Особое значение в противовирусной иммунной защите при COVID-19 принадлежит НГ, которые играют важную роль в развитии, течении, исходе COVID-19 и при восстановлении в постковидном периоде, что связано с изменением их количества и функциональности [7]. Являясь эффекторными и регуляторными клетками иммунной системы, НГ экспрессируют поверхностные мембранные рецепторы к IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ , формируя субпопуляции с определенным фенотипом. Путем связывания с этими рецепторами IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  способны регулировать функциональную активность НГ [14].

Для уточнения иммунопатогенеза ПКС, разработки новых диагностических методов мониторинга и наблюдения, контролирующих особенности прогрессирования и тяжесть болезни, создания новых таргетных иммунотерапевтических стратегий в лечении пациентов в постковидном периоде и предотвращения возникновения тяжелых осложнений болезни, крайне важным и актуальным является, наряду с оценкой клинической симптоматики, также и изучение различных функционально-значимых субпопуляций НГ.

Изучение молекулярных механизмов нарушений в системе НГ у пациентов с проявлениями ПКС, связанных с продукцией IFN, рецепторной функцией НГ, в частности субпопуляций, экспрессирующих IFN $\alpha$ / $\beta$ R, IFN $\gamma$ R (CD119) на мембране НГ, является актуальным и представляет несомненный интерес, что может помочь в поиске терапевтических стратегий, с целью восстановления и усиления врожденного иммунного ответа после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции.

**Цель** – уточнить количественные и фенотипические характеристики субпопуляций CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пациентов с постковидным синдромом.

## Материалы и методы

Обследовано 39 пациентов обоего пола (19 женщин, 20 мужчин) в возрасте от 24 до 60 лет с различными симптомами и проявлениями ПКС, находившихся на диспансерном наблюдении через 3 месяца после перенесенного заболевания COVID-19 – группа исследования 1 (ГИ1). По данным анамнеза вирус SARS-CoV-2 в ГИ1 был идентифицирован в остром периоде положительным ПЦР-тестом. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки в остром периоде COVID-19 характеризовался картиной вирусного поражения КТ 2-3. Группа сравнения (ГС) сформирована из 30 добровольцев сопоставимых по полу и возрасту, обследованных в доковидный период.

У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г., и на обработку персональных данных.

При комплексном исследовании, кроме традиционных методов, включавших сбор анамнеза, методы физикального обследования, общий и биохимический анализы крови, использовали метод ПЦР в реальном времени для детекции ГВИ (ВПГ1, ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ) в соскобе с миндалин и задней стенки глотки, что имело значение для выявления реактивации хронических ГВИ.

Для оценки выраженности клинических симптомов у пациентов с СХУ и КР использована ранее разработанная нами анкета для пациентов с ПКС, в которой оценивалось наличие или отсутствие симптомов в зависимости от тяжести их проявления в баллах от 0 до 5 [11].

На следующем этапе было проведено исследование количества НГ, % субпопуляций CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ RI-CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ RI<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ RI<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> и их фенотипа по плотности экспрессии мембранных рецепторов – MFI (FC 500, Beckman Coulter, США) с использованием конъюгатов МКАТ: IFN $\alpha$  $\beta$ RI-FITC, CD119-PE, CD16-ECD (Beckman Coulter International S.A., Франция). Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерные программы Microsoft Excel. Ре-

зультаты представляли в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>), применяли критерии Манна–Уитни. Достоверность различия определяли при p < 0,05.

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что частота встречаемости клинических проявлений СХУ и КР была выявлена у всех пациентов ГИ1 с оценкой их выраженности

**ТАБЛИЦА 1. ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (В БАЛЛАХ), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 1. SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF POST-COVID SYNDROME IN PATIENTS WHO UNDERWENT COVID-19 (IN POINTS), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Симптомы Symptoms	Группа сравнения (ГС) Comparison group n = 30	Пост-COVID-19 (ГИ1) Post-COVID-19 n = 39
<b>Синдром хронической усталости, непереносимость физической нагрузки, снижение работоспособности, повышенная утомляемость</b> Chronic fatigue syndrome, exercise intolerance, decreased performance, increased fatigue	0,5 (0,1-1,0)	3,0 (2,0-3,0)*
<b>Снижение процессов запоминания, трудности с концентрацией внимания, ощущение тумана в голове</b> Reduced memorization processes, difficulty concentrating, feeling foggy in the head	0,0 (0,0-0,0)	3,0 (3,0-3,0)*
<b>Головная боль, головокружение, мигрень</b> Headache, dizziness, migraine	0,5 (0,1-1,0)	2,0 (2,0-3,0)*
<b>Артралгии, миалгии</b> Arthralgia, myalgia	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (1,0-3,0)*
<b>Панические атаки, расстройства настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия</b> Panic attacks, mood disorders, emotional lability, psychogenic depression	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0)*
<b>Нарушения засыпания и сна</b> Falling asleep and sleep disorders	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (1,5-2,0)*
<b>Повышенная потливость, субфебрилитет</b> Excessive sweating, subfebrility	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (1,0-1,5)*
<b>Кашель и одышка</b> Cough and shortness of breath	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,5)
<b>Клинические проявления герпесвирусных инфекций</b> Clinical manifestations of herpesvirus infections	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,5)
<b>Общее количество баллов</b> Total number of points	1,0 (0,5-2,0)	16,0 (14,75-20,25)*

Примечание. \* – значимость отличий от показателей группы сравнения, p < 0,05.

Note. \*, the significance of differences from the indicators of the comparison group; p < 0.05.

**ТАБЛИЦА 2. ФЕНОТИП СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРЫ К IFN I И II ТИПОВ И АКТИВАЦИОННЫЙ МАРКЕРНЫЙ РЕЦЕПТОР CD16 У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. PHENOTYPE OF NEUTROPHIL GRANULOCYTE SUBSETS EXPRESSING TYPE I AND II IFN RECEPTORS AND CD16 ACTIVATION MARKER RECEPTOR IN POST-COVID PATIENTS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатели Parameter	Группа сравнения (ГС) Comparison group n = 30	Пост-COVID-19 (ГИ1) Post-COVID-19 n = 39
<b>CD16*IFN<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>R1*CD119*НГ</b> CD16*IFN $\alpha$ / $\beta$ R1*CD119*NG		
НГ, % NG, %	93,7 (89,8-96,5)	94,4 (92,6-96,1)
<b>MFI CD16</b>	39,8 (20,4-51,3)	103,5 (73,9-121,0)*
<b>MFI CD119</b>	2,8 (2,5-3,1)	5,2 (4,4-6,2)*
<b>CD16*IFN<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>R1*CD119*НГ</b> CD16*IFN $\alpha$ / $\beta$ R1*CD119*NG		
НГ, % NG, %	1,4 (0,5-2,4)	0,5 (0,4-2,0)
<b>MFI CD16</b>	39,9 (22,9-54,5)	67,7 (58,5-100,3)*
<b>MFI IFN<math>\alpha</math>/<math>\beta</math></b>	3,4 (2,6-4,1)	15,3 (6,8-22,2)*
<b>CD16*IFN<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>R1*CD119*НГ</b> CD16*IFN $\alpha$ / $\beta$ R1*CD119*NG		
НГ, % NG, %	1,0 (0,4-1,8)	0
<b>MFI CD16</b>	39,1 (26,6-50,3)	0
<b>MFI IFN<math>\alpha</math>/<math>\beta</math></b>	5,7 (4,6-6,5)	0
<b>MFI CD119</b>	3,2 (2,9-5,8)	0

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

согласно разработанной нами 5-балльной шкале (0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – минимальные симптомы; 2 балла – средняя выраженность симптомов; 3 балла – тяжелая степень; 4 балла – очень тяжелая степень; 5 баллов – крайне тяжелая степень). Таким образом, общее количество баллов составило – 16,0 (14,75-20,25), что в 16 раз больше чем в ГС-1,0 балл (0,5-2,0) ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Наиболее выраженными признаками, которые отмечались в 100% случаев в ГИ1 являлись: ощущение хронической усталости, непереносимость физической нагрузки, снижение работоспособности, повышенная утомляемость. Также у всех пациентов в разной степени выраженности выявлялись когнитивные нарушения в виде снижения процессов запоминания, трудности с концентрацией внимания, ощущение «тумана в голове», панических атак и психогенной депрессии, нарушениях сна и засыпания, а также

присутствовали головная боль, головокружение, артралгии, миалгии. У большинства пациентов (75%) возникали периодически повышенная потливость и субфебрилитет, а в 18% случаев длительно сохранялись кашель и одышка.

У пациентов ГИ1 были установлены клинические признаки ГВИ с последующей их детекцией. Согласно полученным данным, показано, что в ГИ1 частота встречаемости моно- и микст-ГВИ была следующей: у 20 пациентов отмечались клинические проявления ВПГ1-инфекции орофациальной локализации; из них у 37,2% детектировалась моно-ГВИ – ВПГ1-инфекция; у 62,8% определялась микст-ГВИ: ВПГ1-инфекция и ВЭБ-инфекция (36,8%); ВПГ1-инфекция и ВЧГ6-инфекция (21%); ВПГ1-инфекция, ВЭБ-инфекция и ВЧГ6-инфекция (5%). Среди пациентов, страдающих микст-ГВИ, отмечались наиболее яркие клинические проявления ПКС, среди которых лидирующее место занимали дли-

тельные ощущения СХУ и КР, а выраженность симптомов составляла 19 (17-21) баллов, тогда как при моно-ГВИ – 15 (14-16) баллов.

При исследовании уровня субпопуляций НГ, экспрессирующих рецепторы к IFN I (IFN $\alpha$ / $\beta$ R1), II типов IFN $\gamma$ R (CD119) и активационный маркерный рецептор CD16, было установлено, что в периферической крови ГС циркулируют 3 субпопуляции НГ: CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1-CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>. НГ субпопуляции CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1-CD119<sup>+</sup> составляют 93,7 (89,8-96,5)% с плотностью экспрессии по MFI CD16 – 39,8 (20,4-51,3) и CD119<sup>+</sup>(IFN $\gamma$ ) – 2,8 (2,5-3,1). Доля субпопуляции CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, не экспрессирующая рецептор к IFN $\gamma$ , была представлена 1,4 (0,5-2,4)% НГ с плотностью экспрессии по MFI IFN $\alpha$ / $\beta$ R1 – 3,4 (2,6-4,1) и MFI CD16 – 39,9 (22,9-54,5). Также определялась субпопуляция НГ CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>, одновременно экспрессирующая IFN $\alpha$ / $\beta$  и IFN $\gamma$  рецепторы, представленная всего 0,9 (0,4-1,8)% НГ, но при этом имеющая более высокие значения плотности экспрессии IFN $\alpha$ / $\beta$ R1 ( $p > 0,05$ ) и CD119 молекул ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

В ГИ 1 содержание НГ субпопуляции CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1-CD119<sup>+</sup>НГ не отличалось от ГС ( $p > 0,05$ ), но при этом было выявлено увеличение плотности экспрессии рецепторов по MFI в 2,6 раза CD16 ( $p < 0,05$ ) и в 1,9 раз CD119 ( $p < 0,05$ ). Напротив, наблюдалась тенденция снижения в 2,8 раз содержания субпопуляции CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119-НГ ( $p > 0,05$ ). При этом для этой субпопуляции были характерны повышенные уровни экспрессии в 4,5 раза рецептора IFN $\alpha$ / $\beta$ R1 ( $p < 0,05$ ) и в 1,7 раз CD16 ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателям ГС. Отличительной особенностью показателей ГИ 1 явилось отсутствие субпопуляции CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> (табл. 2). При этом только у 3 пациентов с микст-ГВИ (ВПГ1-инфекция, ВЭБ-инфекция и ВЧГ6-инфекция) регистрировались 0,3 (0,3-0,7)% НГ субпопуляции CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> с повышенными в 1,8 раз MFI IFN $\alpha$ / $\beta$ R1-10,3 (9,82-10,5), в 6 раз CD119 – 18,4 (10,4-34,8) и в 1,4 раза CD16 – 54,7 (38,4-91,8) по отношению к значениям ГС ( $p_{1-3} < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с ПКС на фоне моно- и микст-ГВИ отмечается трансформация фенотипа субпопуляций НГ, несущих рецепторы к IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  и активационный рецептор CD16, отвечающий за цитотоксичность НГ по отношению к инфицированным вирусом клеткам. Выявлено статистически значимое повышение плотности экспрессии всех изучаемых рецепто-

ров на субпопуляциях CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>НГ и CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1-CD119<sup>+</sup>НГ, демонстрирующих готовность к восприятию цитокиновых сигналов и ответа на них.

Ранее нами были получены данные об аналогичных вариантах трансформации фенотипа субпопуляций НГ CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1-CD119<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup> на фоне неадекватно низкого уровня IFN I и II типов у пациентов в острый период COVID-19 [5]. Кроме того, следует отметить, что регистрируемые показатели повышенной плотности экспрессии CD16, IFN $\alpha$ / $\beta$ R1 и CD119 при COVID-19 были существенно ниже, выявляемых значений у пациентов с ПКС через 3 месяца после перенесенного заболевания.

Сопоставление полученных результатов позволяет предположить, что у пациентов с ПКС сохраняется дефицит IFN, что способствует активации ГВИ. Из данных литературы также известно, что при COVID-19 на фоне дефицита IFN I типа происходит активация ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6 [9].

Также были продемонстрированы экспериментальные данные позитивного влияния рекIFN $\alpha$ 2b на количественные и фенотипические характеристики 3 субпопуляций НГ: CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1-CD119<sup>+</sup>НГ, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>-</sup>НГ, CD16<sup>+</sup>IFN $\alpha$ / $\beta$ R1<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>НГ, и фагоцитарную функцию пациентов с COVID-19. В эксперименте *in vitro* было показано восстановление дефектной экспрессии NF- $\kappa$ B под влиянием рекIFN $\alpha$ 2b у 48% НГ пациентов с ГВИ [5].

## Заключение

С этих позиций в лечении пациентов с ПКС с позитивной клинико-иммунологической эффективностью может быть использован рекIFN $\alpha$ 2b в комбинации с высокоактивными антиоксидантами, который может способствовать формированию протективного иммунитета и быть полезен как для профилактики различных острых вирусных инфекций, так и обострения хронических вирусных инфекций, в частности ГВИ, реставрации измененного фенотипа субпопуляций НГ и способности к восприятию интерферонов с последующим устранением дисбаланса в противоинфекционном иммунитете. Снижение инфекционной нагрузки в постковидном периоде и адекватная работа иммунной системы в реализации механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции будут способствовать восстановлению функционирования различных органов и систем, что позволит нивелировать проявления постковидного синдрома.

## Список литературы / References

1. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы // Клиническая практика, 2021. Т. 12, № 2. С. 69-82. [Belopasov V.V., Zhuravleva E.N., Nugmanova N.P., Abdzashitova A.T. Post-COVID-19 Neurological Syndromes. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practic*, 2021, Vol. 12, no. 2, pp. 69-82. (In Russ.)]
2. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник, 2021. Т. 28, № 6. С. 90-116. [Kanorskiy S.G. Postcovid syndrome: prevalence and pathogenesis of organ lesions, directions of correction. Systematic review. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2021, Vol. 28, no. 6, pp. 90-116. (In Russ.)]
3. Ковальчук В.В., Дроздова М.С., Чепель Ю.А., Нестерин К.В. Постковидный синдром. Мифы и реалии // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 23. С. 20-26. [Kovalchuk V.V., Drozdova M.S., Chepel Yu.A., Nesterin K.V. Postcovid syndrome. Myths and realities. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 23, pp. 20-26. (In Russ.)]
4. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» // Терапия, 2022. Т. 1 (Приложение). С. 1-147. [Methodological recommendations "Features of Long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures". *Terapiya = Therapy*, 2022, Vol. 1 (Suppl.), pp. 1-147. (In Russ.)]
5. Нестерова И.В., Городин В.Н., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н., Матушкина В.А., Габдрахманова Р.Ю., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Малиновская В.В., Семенов Т.А. Эффекты влияния рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2b на фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни, 2022. Т. 20, № 1. С. 43-51. [Nesterova I.V., Gorodin V.N., Chudilova G.A., Chapurina V.N., Matushkina V.A., Gabdrakhmanova R.Yu., Lomtatiche L.V., Kovaleva S.V., Malinovskaya V.V., Semenenko T.A. Effects of recombinant interferon  $\alpha$ -2b on the phenotype of neutrophil granulocyte subpopulations of patients with COVID-19. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2022, Vol. 20, no. 1, pp. 43-51. (In Russ.)]
6. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Врожденные и приобретенные интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 // Иммуноterapia в практике ЛОР-врача и терапевта / Под ред. А.С. Симбирцев, Г.В. Лавренова. СПб.: Диалог, 2022. С. 234-269. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. Congenital and acquired interferonopathies associated with atypical viral infections and COVID-19. Immunotherapy in the practice of ENT doctor and therapist / Ed. Simbirtsev A.S., Lavrenova G.V.] St. Petersburg: Dialog, 2022, pp. 234-269.
7. Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 37. С. 30-41. [Nesterova I.V., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. Clinical and immunological effectiveness of the integration program for the rehabilitation of the immune system in patients with atypical chronic active herpesvirus coinfection before and during COVID-19, as well as in the postcovid period. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 37, pp. 30-41. (In Russ.)]
8. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2021. Т. 13, № 3. С. 93-98. [Khasanova D.R., Zhitkova Yu.In, Maskaeva G.R. Postcovid syndrome: a review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2021, Vol. 13, no. 3, pp. 93-98. (In Russ.)]
9. Chua R.L., Lukassen S., Trump S., Hennig B.P., Wendisch D., Pott F., Debnath O., Thürmann L., Kurth F., Völke M.T., Kazmierski J., Timmermann B., Twardziok S., Schneider S., Machleidt F., Müller-Redetzky H., Maier M., Krannich A., Schmidt S., Balzer F., Liebig J., Loske J., Suttrop N., Eils J., Ishaque N., Liebert U.G., von Kalle C., Hocke A., Witzenrath M., Goffinet C., Drosten C., Laudi S., Lehmann I., Conrad C., Sander L.-E., Eils R. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.*, 2020, Vol. 38, pp. 970-979.
10. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188).
11. Nesterova I.V., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V., Nguen T.L. Recombinant IFN $\alpha$ 2b in complex with immunotropic drugs restored antiviral functions of subset iFN $\alpha$ / $\beta$ RI<sup>+</sup>IFN $\gamma$ R<sup>+</sup>TLR4<sup>+</sup>NG neutrophilic granulocyte and demonstrated good clinical efficacy in patients with active chronic herpes-viral infections and chronic fatigue syndrome. Allergy & asthma, COVID-19 & COPD, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies. Ed. R. Sepiashvili. Bologna: Filodiritto Publishe, 2021, pp. 70-78.



12. Reusch N., de Dominico E., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Babler K., Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. Neutrophils in COVID-19. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 652470. doi: 10.3389/fimmu.2021.652470.
13. Simonnet A., Engelmann I., Moreau A.S., Garciaa B., Sixa S., Kalioubie A.E., Robriquet L., Hober D., Jourdain M. High incidence of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect. Dis. Now*, 2021, Vol. 51, no. 3, pp. 296-299.
14. Whiteside D.M., Oleynick V., Holker E., Waldron E.J., Porter J., Kasprzak M. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *Clin. Neuropsychol.*, 2021, Vol. 35, no. 4, pp. 799-818.
15. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 94, pp. 91-95.

---

**Авторы:**

**Нестерова И.В.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

**Чудилова Г.А.** — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Authors:**

**Nesterova I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of Central Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

**Chudilova G.A.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Атажахова М.Г.** — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Матушкина В.А.** — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Ковалева С.В.** — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Чапурина В.Н.** — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

**Atazhakhova M.G.**, Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Matushkina V.A.**, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Kovaleva S.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory; Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Chapurina V.N.**, Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

---

Поступила 15.05.2023  
Принята к печати 29.06.2023

---

Received 15.05.2023  
Accepted 29.06.2023