

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD45⁺ И CD46⁺ НА СУБПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Добрынина М.А.¹, Зурочка А.В.^{1, 2}, Комелькова М.В.^{1, 2}, Ло Ш.³,
Зурочка В.А.^{1, 2}, Ху Д.³, Рябова Л.В.⁴, Сарапульцев А.П.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

³ Хуачжунский университет науки и технологий, Ухань, Китай

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

Резюме. Вирус SARS-CoV-2 может проникать в клетки с помощью S1 вирусного шипового (S) белка не только через связывание с ACE2, но и через другие рецепторы клеток. К таким кандидатным рецепторам относится CD46, который также, как и CD45, относится к панлейкоцитарным рецепторам и экспрессируется на всех видах лимфоцитов. В свою очередь SARS-CoV-2-инфекция сопровождается повреждением практически всех компартментов иммунной системы и в первую очередь Т-лимфоцитов.

Целью исследования явилось изучение уровней экспрессии CD45⁺ и CD46⁺ на различных субпопуляциях лимфоцитов у пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию.

Было обследовано 72 пациента, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Методом проточной цитометрии определены CD45⁺ и CD46⁺ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺ (хелперы индукторы), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (TNK-клетки), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (натуральные киллеры), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD19⁺ (В-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов).

Исследования показали, что снижение экспрессии CD46⁺ на Т-лимфоцитах (CD3⁺) сопровождается таким же снижением его экспрессии на цитотоксических Т-лимфоцитах (CD3⁺, CD8⁺), TNK (CD3⁺, CD56⁺), а также Т-хелперах, несущих маркеры ранней активации (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺). При этом наиболее выраженное снижение отмечалось как среди общих Т-лимфоцитов, так и цитотоксических. У этих больных несколько повышался уровень экспрессии CD46⁺ на В-лимфоцитах. Последние данные говорят об отсутствии вовлечения в нарушение рецептора CD46 на В-лимфоцитах. Полученные нами данные говорят о том, что вирус SARS-CoV-2 может воздействовать на рецептор CD46. Такое воздействие может приводить к усилению симптомов лонг-ковида (постковидного синдрома) у таких пациентов и требует формированию новых подходов к коррекции этих нарушений.

Ключевые слова: иммунная система, Т-клетки, Т-лимфоциты, TNK-лимфоциты, В-лимфоциты, CD46, SARS-CoV-2-инфекция, постковидные пациенты

Адрес для переписки:

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

Address for correspondence:

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

Образец цитирования:

М.А. Добрынина, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова,
Ш. Ло, В.А. Зурочка, Д. Ху, Л.В. Рябова,
А.П. Сарапульцев «Исследование экспрессии CD45⁺
и CD46⁺ на субпопуляциях лимфоцитов периферической
крови постковидных пациентов» // Российский
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 431-436.
doi: 10.46235/1028-7221-1160-SOC

© Добрынина М.А. и соавт., 2022

For citation:

M.A. Dobrynina, A.V. Zurochka, M.V. Komelkova, S. Luo,
V.A. Zurochka, D. Hu, L.V. Ryabova, A.P. Sarapultsev
“Studies of CD45⁺ and CD46⁺ expression on the peripheral
blood lymphocyte subsets of the post-COVID patients”, *Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 431-436.
doi: 10.46235/1028-7221-1160-SOC

DOI: 10.46235/1028-7221-1160-SOC

STUDIES OF CD45⁺ AND CD46⁺ EXPRESSION ON THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE SUBSETS OF THE POST-COVID PATIENTS

Dobrynina M.A.^a, Zurochka A.V.^{a, b}, Komelkova M.V.^{a, b}, Luo S.^c,
Zurochka V.A.^{a, b}, Hu D.^c, Ryabova L.V.^d, Sarapultsev A.P.^{a, b}

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^b South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

^c University of Science and Technology, Wuhan, China

^d South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The SARS-CoV-2 virus can enter the cells using S1 viral spike (S) protein, not only by binding to ACE2, but also through other cellular receptors. These candidate receptors include CD46, which, like CD45, belongs to pan-leukocyte receptors and is expressed on all types of lymphocytes. In turn, SARS-CoV-2 infection is accompanied by damage to almost all compartments of the immune system, mainly T lymphocytes. The purpose of the study was to evaluate the expression levels of CD45⁺ and CD46⁺ in various subpopulations of lymphocytes in patients who had undergone SARS-CoV-2 infection.

72 patients who had undergone SARS-CoV-2 infection were examined. Using flow cytometry technique, we determined CD45⁺ and CD46⁺ (panleukocyte marker for lymphocyte gating), CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺ (T lymphocytes), CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺ (helper inducers), CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺, CD8⁺ (cytotoxic T-lymphocytes), CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (TNK cells) CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (natural killers), CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺, CD19⁺ (B lymphocytes), CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ (activated helpers, early activation of lymphocytes), CD45⁺ and CD46⁺, CD3⁺, HLA-DR (activated T lymphocytes – late activation of lymphocytes). Our studies have shown that a decrease in CD46⁺ expression in T lymphocytes (CD3⁺) is accompanied by similar decrease of its expression in cytotoxic T lymphocytes (CD3⁺, CD8⁺), TNK (CD3⁺, CD56⁺), as well as in helpers T carrying markers of early activation (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺). At the same time, the most pronounced decrease was observed both among total T lymphocytes and cytotoxic T cells. In these patients, the expression level of CD46⁺ in B lymphocytes was slightly increased. Recent data suggest that there is no involvement of CD46 receptor on B lymphocytes. Our data suggest that the SARS-CoV-2 virus may affect the CD46 receptor. Such exposure may lead to promotion of the long-COVID (post-COVID) symptoms in such patients, thus requiring new approaches to correction of these disorders.

Keywords: immune system, T cells, T lymphocytes, TNK lymphocytes, B lymphocytes, CD46, SARS-CoV-2 infection, post-COVID patients

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

Введение

Известно, что развитие SARS-CoV-2-инфекции обусловлено связыванием SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) и является критическим шагом в патофизиологии клинических проявлений у пациентов с COVID-19 [13]. Согласно литературе, вирус SARS-CoV-2 может проникать в клетки не только с помощью S1 вирусного шипового (S) белка через связывание с ACE2, но и через другие рецепторы клеток. К таким кандидатным рецепторам относится CD46, который, так же как и CD45, относится к панлейкоцитарным рецепторам и

экспрессируется на всех видах лимфоцитов [8, 11]. CD46 представляет собой мембранный гликопротеин I типа, экспрессируемый на всех ядерных клетках, характеризующийся как регуляторный белок комплемента и как рецептор для ряда патогенов человека, включая вакцинный штамм вируса кори, аденовирусов (группы В и D) и вирусов герпеса 6 типа [12].

В то же время SARS-CoV-2-инфекция сопровождается повреждением практически всех компарментов иммунной системы и в первую очередь Т-лимфоцитов [3, 4]. При этом именно нарушение лимфоцитарного звена иммунной системы оказывается критичным в случае SARS-CoV-2, поскольку сверх активный цитокиновый ответ, типичный для тяжелых случаев заболевания, приводит к развитию системных осложнений, полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, к смерти [9]. У больных COVID-19 отмечается уменьшение количества CD3⁺CD4⁺Т-

лимфоцитов, CD3⁺CD8⁺Т-лимфоцитов, CD19⁺В-лимфоцитов и CD16⁺CD56⁺NK-клеток в периферической крови [7, 14].

В свою очередь, известно, что при дефиците CD46 или его лиганда (С3/С3b) отмечается нарушение Th1-ответа и увеличивается риск рецидивирующих инфекций [6], в то время как нарушения со стороны Т-клеточного ответа отмечаются как входе самого заболевания [7], так и спустя длительные промежутки времени после клинического выздоровления [10].

Работ, определявших экспрессию CD46⁺ на лимфоцитах у пациентов с постковидным синдромом, в доступной литературе обнаружено не было.

Однако полученные фундаментальные знания о панлейкоцитарных маркерах лимфоцитов и их субпопуляций у постковидных пациентов являются крайне востребованными, так как могут позволить разработать новые подходы к лечению и реабилитации больных, в том числе и при иных вирусных (в том числе и сезонных) заболеваниях.

Таким образом, учитывая роль активации системы комплемента при COVID-19, регуляторные свойства CD46 и его потенциальную вовлеченность в процессы проникновения вируса в клетку, мы сочли необходимым изучить параметры иммунной системы, связанные с нарушением уровней CD45⁺ и CD46⁺ на различных субпопуляциях лейкоцитов у постковидных пациентов.

Цель исследования – изучить уровень экспрессии CD45⁺ и CD46⁺ на различных субпопуляциях лимфоцитов у пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию.

Материалы и методы

Было обследовано 72 пациента, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Критерием включения в группы исследований были: подтвержденный диагноз SARS-CoV-2-инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие IgA, IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2-инфекции, данные компьютерной томографии о перенесенной пневмонии (варианты: КТ1 – поражение до 25% легких, КТ2 – поражение до 50% легких, КТ3 – поражением до 75% легких, КТ4 – поражение свыше 75% легких). Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после перенесенной пневмонии вызванной SARS-CoV-2-инфекцией.

Все пациенты были предварительно обследованы врачом терапевтом и иммунологом-аллергологом, для выявления сопутствующих заболеваний. Группы были рандомизированы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям по критерию 2. Пациенты были разделены на 2 группы сравнения по гейтированию панлейкоцитарными маркерами: 1. Пациенты с уровнем CD45⁺ больше уровня CD46⁺ на Т-лимфоцитах (n = 52). 2. Пациенты с CD45⁺, равным или меньшим уровня CD46⁺ на Т-лимфоцитах (n = 20).

Критерием общие Т-лимфоциты были выбраны в связи с тем, что их повреждение наиболее часто встречается при обследовании как ковидных, так и постковидных пациентов [7, 10]. Все исследования были одобрены Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска, протокол № 8 от 11.04.2022, на базе которой проводились данные исследования.

Иммунологические исследования

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

Методом проточной цитометрии CD45⁺ и CD46⁺ (панлейкоцитарный маркер для гейтирования лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺ (хелперы индукторы), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (ТНК-клетки) CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD56⁺ (натуральные киллеры), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD19⁺, CD5⁺ (В-лимфоциты), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45⁺ и CD46⁺, CD3⁺, HLA-DR (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов), Beckman Coulter, BioLegend (США). Оценку иммунного статуса осуществляют методом проточной цитометрии на цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter, США) по стандартизованной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [1, 2].

Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью R 3.1.1 12 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel версии 14.0. Так как распределение в количественных данных было не нормальным (p-value теста Шапиро–Уилка < 0,05), то использованные статистические критерии были непараметрическими.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования было выявлено, что при гейтировании лимфоцитов по CD45⁺ по сравнению с CD46⁺ у части пациентов процент Т-лимфоцитов несущих рецептор CD45⁺ был достоверно выше, чем при гейтировании CD46⁺, из 72 пациентов таких было 52 человека (72,2%), у остальных 20 человек процент Т-лимфоцитов несущих рецептор CD45⁺ был равен или несколько ниже, чем при гейтировании CD46⁺ (см. табл. 1). По этому критерию пациенты были разбиты на 2 группы, как это было написано выше.

Как показали наши исследования, снижение экспрессии CD46⁺ на Т-лимфоцитах (CD3⁺) со-

проводится, таким же уменьшением его экспрессии на цитотоксических Т-лимфоцитах (CD3⁺, CD8⁺), TNK (CD3⁺, CD56⁺), а также Т-хелперах, несущих маркеры ранней активации (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺). При этом наиболее выраженное снижение отмечалось как среди общих Т-лимфоцитов, так и цитотоксических. У этих больных несколько повышался уровень экспрессии CD46⁺ на В-лимфоцитах. Последние данные говорят об отсутствии вовлечения в нарушении рецептора CD46 на В-лимфоцитах (см. табл. 1).

Как показали наши исследования, более чем у 70% обследованных пациентов с постковидным синдромом выявляется значительное снижение экспрессии CD46⁺ на Т-лимфоцитах. При этом наиболее страдают как общее количество

этих клеток, так и клетки, отвечающие за противовирусный иммунитет (Т-цитотоксические и TNK-клетки) и раннюю активацию Т-хелперов. Выявлено, что В-лимфоциты в этой ситуации не страдают, а даже несколько усиливают экспрессию CD46⁺ на мембране клеток. Полученные нами данные говорят о том, что вирус SARS-CoV-2 может воздействовать на рецептор CD46.

Более того, наблюдаемые изменения вполне могут быть вызваны взаимодействием вируса и CD46. Так, согласно литературным данным, CD46 вовлечен в контроль по меньшей мере трех ключевых метаболических событий: обработанный γ -секретазой внутриклеточный домен СУТ-1 CD46 перемещается в ядро, где он индуцирует экспрессию белков-переносчиков (GLUT1, LAT1

ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГЕЙТИРОВАНИИ ПАНЛЕЙКОЦИТАРНЫМИ МАРКЕРАМИ CD45⁺ И CD46⁺, M \pm m

TABLE 1. COMPARISON OF INDICES OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN POST-COVID PATIENTS WHEN GATED WITH CD45⁺ AND CD46⁺ PANLEUKOCYTE MARKERS, M \pm m

Показатели субпопуляций лимфоцитов Indicators of subpopulations of lymphocytes	Группа 1. Постковидные пациенты с уровнем CD45 ⁺ больше уровня CD46 ⁺ Group 1. Post-COVID patients with CD45 ⁺ level greater than CD46 ⁺ level, n = 52	Группа 2. Постковидные пациенты с CD45 ⁺ , равным или меньшим, чем уровень CD46 ⁺ Group 2. Post-COVID patients with CD45 ⁺ equal to or less than CD46 ⁺ , n = 20
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻) отн. (%) T lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁻) rel. (%)	68,35 \pm 0,69*	74,40 \pm 1,01
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻) абс. (10 ⁹ кл/л) T lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁻) abs. (10 ⁹ cell/L)	1427,46 \pm 57,93*	1753,30 \pm 112,49
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺) отн. (%) T cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺) rel. (%)	23,32 \pm 0,95*	26,31 \pm 1,06
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺) абс. (10 ⁹ кл/л) T cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺) abs. (10 ⁹ cell/L)	465,96 \pm 21,16*	611,90 \pm 45,91
TNK-клетки (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) отн. (%) TNK cells (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) rel. (%)	6,080 \pm 0,385	7,28 \pm 0,88
TNK-клетки (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) абс. (10 ⁹ кл/л) TNK cells (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) abs. (10 ⁹ cell/L)	114,62 \pm 6,55*	185,30 \pm 32,06
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺) отн. (%) B lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺) rel. (%)	10,50 \pm 0,36*	9,04 \pm 0,68
В-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺) абс. (10 ⁹ кл/л) B-lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺) abs. (10 ⁹ cell/L)	218,00 \pm 11,55	194,40 \pm 8,76
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺) (ранняя активация) отн. (%) T lymphocytes (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺) (early activation) rel. (%)	6,58 \pm 0,38	6,700 \pm 0,448
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺) (ранняя активация) абс. (10 ⁹ кл/л) T lymphocytes (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺) (early activation) abs. (10 ⁹ cell/L)	56,27 \pm 4,04*	72,10 \pm 5,91

Примечание. * – достоверность различий между группами p < 0,05.

Note. *, significance of differences between groups p < 0.05.

и SAT1) и сборку mTORC1. Активация CD46 индуцирует повышенную экспрессию метаболических ферментов, включая синтазы жирных кислот, GAPD; также CD46 увеличивает активацию внутриклеточных пулов C5 с внутриклеточно генерируемым C5a, стимулирующим митохондриальный C5aR1, который управляет продукцией ROS и активацией NLRP3 инфламмасом в CD4⁺Т-клетках. Все это лежит в основе повышения гликолиза и увеличения продукции OXPНOS и ROS, необходимых для индукции продукции IFN γ и экспрессии гранзима В, и, как следствие, реализации защитных эффекторных ответов Th1 Т-киллеров [5].

Особо стоит отметить, что выявленный комплекс изменений сохраняется у значительного числа переболевших пациентов на протяжении длительного времени, что подчеркивается нарушениями экспрессии этого маркера на различ-

ных субпопуляциях Т-лимфоцитов. В целом же, полученные данные подтверждают гипотезу участия рецептора CD46 в патогенезе COVID-19. Более того, такое воздействие приводит к усилению симптомов лонг-ковида (постковидного синдрома) у таких пациентов и требует формирования новых подходов к коррекции этих нарушений.

Выводы

1. У 72,2% постковидных пациентов выявляется значительное снижение экспрессии CD46⁺ на Т-лимфоцитах.

2. Снижение уровня CD46⁺ у постковидных пациентов наблюдается также на Т-цитотоксических и TNK-клетках и Т-хелперах, несущих маркеры «Ранней активации».

3. Снижение экспрессии CD46⁺ на Т-лимфоцитах не сопровождается падением уровня этого маркера на В-лимфоцитах.

Список литературы / References

1. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Ekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.
2. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014, Т. 8 (17), № 4. С. 974-992. [Khaidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometer-analyzers". *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 974-992. (In Russ.)]
3. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshevnev V. SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 3, 1716. doi: 10.3390/ijms23031716.
4. Jouan Y., Guillon A., Gonzalez L., Perez Y., Boisseau C., Ehrmann S., Ferreira M., Daix T., Jeannet R., François B., Dequin P.F., Si-Tahar M., Baranek T., Paget C. Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 12, e20200872. doi: 10.1084/jem.20200872.
5. Kunz N., Kemper C. Complement has brains-do intracellular complement and immunometabolism cooperate in tissue homeostasis and behavior. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 629986. doi: 10.3389/fimmu.2021.629986.
6. Le Fric G., Sheppard D., Whiteman P., Karsten C.M., Shamoun S.A., Laing A. The CD46-Jagged1 interaction is critical for human TH1 immunity. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 12, pp. 1213-1221.
7. Li M., Guo W., Dong Y., Wang X., Dai D., Liu X., Wu Y., Li M., Zhang W., Zhou H., Zhang Z., Lin L., Kang Z., Yu T., Tian C., Qin R., Gui Y., Jiang F., Fan H., Heissmeyer V., Sarapultsev A., Wang L., Luo S., Hu D. Elevated exhaustion levels of NK and CD8⁺ T cells as indicators for progression and prognosis of COVID-19 disease. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 580237. doi: 10.3389/fimmu.2020.580237.
8. Liszewski M.K., Atkinson J.P. Membrane cofactor protein (MCP; CD46): deficiency states and pathogen connections. *Curr. Opin. Immunol.*, 2021, Vol. 72, pp. 126-134.
9. Masselli E., Vaccarezza M., Carubbi C., Pozzi G., Presta V., Mirandola P., Vitale M. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv. Biol. Regul.*, 2020, Vol. 77, 100737. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100737.
10. Mitsuyama Y., Yamakawa K., Kayano K., Maruyama M., Wada T., Fujimi S. Prolonged enhancement of cytotoxic T lymphocytes in the post-recovery state of severe COVID-19. *J. Intensive Care*, 2021, Vol. 9, 76. doi: 10.1186/s40560-021-00591-3.
11. Persson B.D., John L., Rafie K., Strebl M., Frängsmyr L., Ballmann M.Z., Mindler K., Havenga M., Lemckert A., Stehle T., Carlson L.A., Arnberg N. Human species D adenovirus hexon capsid protein mediates cell entry through a direct interaction with CD46. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2021, Vol. 118, no. 3, e2020732118. doi: 10.1073/pnas.2020732118.
12. Stein K.R., Gardner T.J., Hernandez R.E., Kraus T.A., Duty J.A., Ubarretxena-Belandia I., Moran T.M., Tortorella D. CD46 facilitates entry and dissemination of human cytomegalovirus. *Nat. Commun.*, 2019, Vol. 10, no. 1, 2699. doi: 10.1038/s41467-019-10587-1.
13. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angelini F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-cov-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, Vol. 76, pp. 14-20.

14. Wu Y., Huang X., Sun J., Xie T., Lei Y., Muhammad J., Li X., Zeng X., Zhou F., Qin H., Shao L., Zhang Q. Clinical characteristics and immune injury mechanisms in 71 patients with COVID-19. *mSphere*, 2020, Vol. 5, no. 4, e00362-20. doi: 10.1128/mSphere.00362-20.

Авторы:

Добрынина М.А. — к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; заведующий лабораторией иммунобиотехнологии научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Комелькова М.В. — к.б.н., заведующий лабораторией системной патологии и перспективных лекарственных средств научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск; старший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Ло Шаньшань — профессор, Институт гематологии, Госпиталь Юнион, Медицинский колледж Тунци, Хуачжунский университет науки и технологий, г. Ухань, Китай

Зурочка В.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; старший научный сотрудник НИИ иммунобиотехнологии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Ху Дэшэн — профессор кафедры интегрированной традиционной китайской и западной медицины, госпиталь Юнион, медицинский колледж Тунци, Хуачжунский университет науки и технологий, Ухань, Китай

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

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

Authors:

Dobrynina M.A., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Head, Laboratory of Immune Biotechnology, Russian-Chinese Educational Center at the South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Komelkova M.V., PhD (Biology), Head, Laboratory of Systemic Pathology and Prospective Medical Drugs, Russian-Chinese Educational Center at the South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk; Senior Research Associate, Laboratory of Immune Physiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Luo Shanshan, Professor, Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

Zurochka V.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Senior Research Associate, Laboratory of Immune Biotechnology, Russian-Chinese Educational Center at the South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Hu Desheng, Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

Ryabova L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Life Security, Emergency Medicine, First Aid and Urgent Care, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

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