

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco624170>

Соотношение иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и цитокинов у лиц с коморбидным фоном после COVID-19 в арктическом регионе

Е.Ю. Шашкова, Е.В. Поповская, О.Е. Филиппова, Л.С. Щёголева

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Уровень устойчивости организма человека, проживающего на Севере, к воздействию различных повреждающих факторов существенно ниже по причине затормаживания созревания иммунитета у детей и понижения резервных возможностей иммунных реакций у взрослых, что особенно важно в условиях новой коронавирусной инфекции. На Севере широко распространена «краевая патология» — болезни бронхолёгочной системы. В настоящий момент нет сведений о состоянии иммунного гомеостаза после COVID-19 у жителей Арктического региона с коморбидным фоном в анамнезе.

Цель. Выявить соотношение иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и цитокинов после COVID-19 у лиц с коморбидным фоном.

Материал и методы. Обследовано 45 человек 18–40 лет, из них 25 женщин и 20 мужчин, жителей г. Архангельска, перенёсших COVID-19 лёгкой и/или средней степени тяжести, подтверждённый лабораторно (U07.1). У всех обследованных северян в анамнезе имелось сопутствующее хроническое заболевание краевой патологии (хронический бронхит).

Результаты. Частота встречаемости повышенных значений клеточных иммунологических показателей CD8⁺ и CD95⁺, а также иммуноглобулинов IgM, IgG, IgE у молодых женщин после COVID-19 с хроническим бронхитом в анамнезе ассоциирована с повышенными значениями цитокина IL-1β в 17–45% случаев в зависимости от показателя ($p < 0,01$) и только в 10% случаев взаимосвязана с повышенным содержанием IL-10 и TNF-α. У молодых мужчин после COVID-19 с хроническим бронхитом в анамнезе высокие концентрации клеток CD8⁺ и CD95⁺ взаимосвязаны с повышенным содержанием IgA (5%), IgM, IgG, IgE (13–25%) и ассоциируются в 17% случаев с высоким уровнем содержания IL-10 и TNF-α (15%).

Заключение. У молодых северян с хроническим бронхитом в анамнезе после COVID-19 лёгкой и/или средней степени тяжести сохраняется высокая концентрация клеток CD8⁺ и CD95⁺, IgM, IgG, IgE, IL-10 и TNF-α на фоне низкой концентрации клеток CD10⁺ и IL-4.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; цитокины; Север; коморбидный фон; бронхит; иммуноглобулины; иммунокомпетентные клетки.

Как цитировать:

Шашкова Е.Ю., Поповская Е.В., Филиппова О.Е., Щёголева Л.С. Соотношение иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и цитокинов у лиц с коморбидным фоном после COVID-19 в арктическом регионе // Экология человека. 2023. Т. 30, № 9. С. 671–680.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco624170>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco624170>

The ratio of immunocompetent cells, immunoglobulins and cytokines in individuals with a comorbid background after COVID-19 in the Arctic region

Elizaveta Yu. Shashkova, Ekaterina V. Popovskaya, Oxana E. Philippova, Lyubov S. Shchegoleva

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The level of resistance to the effects of the environmental factors among people living in the North is significantly reduced due to slower development of the immune system in children and a lower reserve capabilities of immune reactions among adults. This is important in the context of a new coronavirus infection. Respiratory diseases are the main causes of morbidity among the residents of the North. Little is known about the state of immune homeostasis after COVID-19 among residents of the Arctic with a history of chronic respiratory diseases.

AIM: To identify concentrations of immunocompetent cells, immunoglobulins, and cytokines after COVID-19 in individuals with a comorbid background.

MATERIAL AND METHODS: In total, 45 residents of Arkhangelsk including 25 women and 20 men, aged 18–40 with a history of laboratory confirmed COVID-19 (U07.1) of mild or moderate severity comprised the sample. All the study participants had a history of concomitant chronic bronchitis.

RESULTS: In women, high values of cellular immunological parameters CD8⁺ and CD95⁺, as well as immunoglobulins IgM, IgG, IgE were associated with elevated values of cytokine IL-1 β in 17–45% of cases, depending on the indicator (all $p < 0.01$). Only in 10% of cases we observed increased content of IL-10 and TNF- α . In men, high concentrations of CD8⁺ and CD95⁺ cells were associated with increased levels of IgA (5%), IgM, IgG, IgE (13–25%). Seventeen percent of cases had high levels of IL-10 and 15% had high concentrations of TNF- α .

CONCLUSIONS: Young residents of the North with a history of chronic bronchitis after Covid-19 of mild or moderate severity have high concentrations of CD8⁺ and CD95⁺ cells, IgM, IgG, IgE, IL-10 and TNF- α c low concentrations combined with CD10⁺ and IL-4 cells.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; cytokines; North; comorbid background; bronchitis; immunoglobulins; immunocompetent cells.

To cite this article:

Shashkova EYu, Popovskaya EV, Philippova OE, Shchegoleva LS. The ratio of immunocompetent cells, immunoglobulins and cytokines in individuals with a comorbid background after COVID-19 in the Arctic region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(9):671–680.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco624170>

Received: 02.12.2023

Accepted: 07.12.2023

Published online: 11.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Комплекс неблагоприятных климатогеографических, геофизических, экологических факторов Севера в совокупности с социально-профессиональными условиями жизни влияет на функциональные системы организма человека, в том числе на иммунную, приводит к расходу адаптационных возможностей организма, вызывает развитие краевой патологии (заболевания дыхательных путей), преждевременное старение и сокращение продолжительности жизни [1, 2]. Климатические условия жизни жителей Севера, неблагоприятное экологическое состояние становятся реальными причинами появления различных повреждений иммунной системы [3, 4], что важно в условиях новой коронавирусной инфекции, особенно в Арктическом (Приарктическом) регионе. Уровень устойчивости организма человека, проживающего на Севере, к воздействию различных повреждающих факторов существенно ниже по причине затормаживания созревания иммунитета у детей и понижения резервных возможностей иммунных реакций у взрослых [3, 5].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), которая в 2020 г. распространилась в масштабе пандемии, вызвана оболочечным РНК вирусом SARS-CoV-2, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, род бета-коронавирус. Структурные и вспомогательные белки вируса участвуют в проникновении в клетку и влияют на иммунный ответ заражённого [6]. Научные данные свидетельствуют, что иммунный ответ на вирусную инфекцию способствует развитию тяжёлых форм таких инфекций, как MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 [7]. Кроме того, известно, что иммунные реакции при тяжёлой форме COVID-19 представляют собой такое явление как «цитокиновый шторм» — массивное и неконтролируемое высвобождение цитокинов, которое наблюдается при некоторых инфекционных и неинфекционных заболеваниях, приводящее к гипервоспалительной реакции организма, связанной с неблагоприятным клиническим прогнозом. Указывается, что гипериммунная реакция коррелирует с высокой частотой госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии и частой смертностью от COVID-19. [8]. Коронавирусная болезнь, вспыхнувшая в декабре 2019 г. в г. Ухане, — COVID-19 — спровоцировала весьма тяжёлую эпидемическую ситуацию, став всемирной проблемой. Поскольку новая коронавирусная инфекция чаще, чем ранее циркулировавшие респираторные вирусы, может приводить к пневмонии и острому респираторному дистресс-синдрому, уже при первых сведениях о ней стали предполагать, что именно у пациентов с хроническими болезнями органов дыхания (ХБOD) могут развиваться более тяжёлые варианты течения. Позднее оказалось, что среди пациентов с ХБOD наиболее высокий риск при COVID-19 отмечается у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), при бронхиальной астме (БА) риск сохраняется только у определенной категории больных [9].

В литературе на сегодняшний день чаще рассматриваются способы лечения и варианты течения заболевания COVID-19, особенно при тяжёлой форме. Нет комплексных данных по изучению клеточного и гуморального иммунитета, ассоциированных с цитокиновой активностью у лиц, перенёсших COVID-19 с коморбидным фоном в анамнезе без постковидных осложнений, проживающих в экстремальных климатических условиях Арктического региона. Представляло интерес оценить состояние иммунного гомеостаза у молодых северян, перенёсших COVID-19 лёгкой и/или средней степени тяжести при наличии сопутствующей патологии в анамнезе до заболевания COVID-19.

Цель исследования. Выявить соотношение иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и цитокинов после COVID-19 у лиц с коморбидным фоном.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования (РНФ № 22-25-20143, <https://rscf.ru/project/22-25-20143/>), проходившего в апреле-мае 2022 г., обследовано 45 человек 18–40 лет, из них 25 женщин и 20 мужчин, жителей г. Архангельска, перенёсших COVID-19 лёгкой и/или средней степени тяжести, подтверждённый лабораторно (U07.1). У всех обследованных северян в анамнезе имелось сопутствующее хроническое заболевание краевой патологии (хронический бронхит). Обследование проводили с письменного согласия респондентов с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 1964 г.) [10].

Критериями отбора обследованных лиц были диагноз COVID-19 лёгкой и/или среднетяжёлой степени тяжести в 2021 г., а также одновременная патология (заболевания бронхолегочной системы) в анамнезе до заражения COVID-19.

Критерии исключения: беременность, период лактации, тяжёлая форма COVID-19, активная ВИЧ-инфекция, гепатит С, гепатит В, опоясывающий лишай и туберкулез.

Комплексное иммунологическое обследование людей включало оценку лейкоцитов, лимфоцитов и их фенотипов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD95⁺) в периферической крови. В сыворотке крови определяли содержание иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE, интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α .

Концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и IgE определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Количественное содержание IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа фирмы eBioscience® (Вена, Австрия).

Кровь для исследования брали из локтевой вены в объёме 6 мл натощак. Определение фенотипов

лимфоцитов выполняли в лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики Уральского отделения РАН. Абсолютное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», Россия) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля», подсчёт проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i.

Результаты исследования были статистически проанализированы с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные были представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего значения ($M \pm m$). Частота регистрации повышенных и пониженных значений по сравнению с нормативными границами физиологической нормы использовалась для оценки распространённости отклонений иммунологических параметров (в процентах). Был проведён корреляционный анализ с определением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) и оценкой его достоверности (p). Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показал, что в среднем содержание лейкоцитов у всех обследуемых находится в пределах известной физиологической нормы независимо от пола ($6,26 \pm 0,28$ клеток/л у женщин и $6,62 \pm 0,52 \times 10^9$ клеток/л у мужчин). При этом у 15,0% женщин и 16,7% мужчин отмечается незначительная лейкопения. У женщин лейкоцитоз не выявлен, в то время как у мужчин лейкоцитоз регистрировался в 8,3% случаев (табл. 1).

Таблица 1. Клеточный иммунитет лиц с сопутствующей патологией в возрасте 18–40 лет ($n=45$) после COVID-19, проживающих в г. Архангельске, Россия

Table 1. Cellular immunity of individuals with comorbidities aged 18–40 years ($n=45$) after COVID-19 living in the city of Arkhangelsk, Russia

Параметры Parameters	Женщины, $n=25$ Females, $n=25$			Мужчины, $n=20$ Males, $n=20$			Референсный диапазон Reference range
	Мало, % Low, %	Много, % High, %	Среднее ($M \pm m$), $\times 10^9$ клеток/л Mean count ($M \pm m$), $\times 10^9$ cell/l	Мало, % Low, %	Много, % High, %	Среднее ($M \pm m$), $\times 10^9$ клеток/л Mean count ($M \pm m$), $\times 10^9$ cell/l	
Лейкоциты Leukocytes	$6,26 \pm 0,28$	16,0	0,0	$6,62 \pm 0,52$	15,0	10,0	4,0–8,8
Лимфоциты Lymphocytes	$2,16 \pm 0,10$	8,0	5,0	$2,18 \pm 0,11$	0,0	0,0	1,5–3,5
CD3 ⁺	$1,02 \pm 0,04$	44,0	4,0	$1,05 \pm 0,05$	40,0	0,0	1,0–1,5
CD4 ⁺	$0,47 \pm 0,01$	0,0	0,0	$0,49 \pm 0,03$	0,0	0,0	0,4–0,8
CD8 ⁺	$0,42 \pm 0,01$	0,0	32,0	$0,40 \pm 0,02$	0,0	35,0	0,2–0,4
CD10 ⁺	$0,39 \pm 0,02$	4,0	0,0	$0,43 \pm 0,02$	25,0	0,0	0,05–0,6
CD95 ⁺	$0,56 \pm 0,01$	20,0	44,0	$0,52 \pm 0,02$	10,0	25,0	0,45–0,55

Среднее количество лимфоцитов составляет $2,16 \pm 0,10$ и $2,18 \pm 0,11 \times 10^9$ клеток/л у женщин и мужчин, соответственно, что находится в пределах контрольных значений. В то же время у женщин в 8,0% случаев наблюдалась лимфопения и в 5,0% — лимфоцитоз. У мужчин случаев нарушения баланса выявлено не было.

Концентрации зрелых, функционально активных, дифференцированных Т-клеток, независимо от пола, определяются у участников в пределах физиологической нормы. В 44,0% случаев у женщин содержание субпопуляции CD3⁺ лимфоцитов было низким, тогда как в 4,0% случаев этот уровень был высоким. У мужчин дефицит содержания клеток с маркером CD3⁺ был обнаружен в 40,0% случаев, тогда как состояние избытка этих клеток обнаружено не было.

Количество Т-хелперных лимфоцитов (CD4⁺) ближе к нижнему диапазону нормы и составляет $0,47 \pm 0,01$ клеток/л у женщин и $0,49 \pm 0,03 \times 10^9$ клеток/л у мужчин. Среди обследованных лиц не было выявлено дисбаланса в содержании этой субпопуляции.

Одновременно содержание Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) относительно высокое у всех обследуемых, с повышением в 32,0 и 35,0% случаев у женщин и мужчин, соответственно. Кроме того, коэффициент хелпера-супрессора составил 1,11 у женщин и 1,22 у мужчин, при контрольном значении 1,5–2,5, что связано с повышенной концентрацией CD8⁺ клеток.

Согласно нормальным значениям, концентрация клеток, экспрессирующих маркер CD10⁺, который выявляет уровень лимфолиферации, в целом умеренный как у женщин, так и у мужчин ($0,39 \pm 0,02$ клеток/л и $0,43 \pm 0,02 \times 10^9$ клеток/л, соответственно). Важно подчеркнуть, что исследованные случаи не проявляли более высокой лимфолиферативной активности независимо

от пола; однако 4,0% женщин и 25,0% мужчин имеют относительный дефицит клеток с маркером лимфопрлиферации CD10⁺.

У женщин и мужчин количество клеток с рецептором апоптоза (CD95⁺) составляет 0,56±0,01 клеток/л и 0,52±0,02×10⁹ клеток/л, соответственно. Кроме того, клетки с апоптотическим рецептором (CD95⁺) были обнаружены в высоких концентрациях у 44,0% женщин, что в 1,8 раза реже встречается у мужчин. В то же время у 20,0% женщин и 10% мужчин наблюдался дефицит этих клеток.

Таким образом, состояние адаптивного клеточного иммунитета у молодых женщин, проживающих в Арктическом регионе, после лёгкой и/или среднетяжёлой формы COVID-19 на фоне сопутствующей патологии характеризуется повышенной клеточно-опосредованной цитотоксической активностью (CD8⁺) у 32,0% и повышенной активностью клеток с рецепторами апоптоза (CD95⁺) у 44,0% на фоне дефицита зрелой популяции Т-клеток и низкого уровня активности клеток с рецепторами лимфопрлиферации.

Важно отметить, что у обследованных женщин в 4,0% случаев повышенное содержание зрелых, функционально активных, дифференцированных Т-клеток (CD3⁺) связано с относительно низким содержанием Т-хелперных клеток (CD4⁺).

Особенностью адаптивного клеточного иммунного ответа у молодых мужчин после COVID-19 лёгкой и/или среднетяжёлой степени тяжести с сопутствующей патологией, проживающих в Арктическом регионе, является лейкоцитоз в 10,0% случаев, повышенная цитотоксическая активность CD8⁺ в 35,0%, повышенное содержание клеток с рецепторами апоптоза (CD95⁺) (25,0%), на фоне относительно недостаточных процессов лимфопрлиферации (CD10⁺) (25,0%) и дефицита популяции зрелых Т-клеток (CD3⁺) (40,0%).

Представляло интерес изучить содержание иммуноглобулинов у людей, перенёсших COVID-19, имевших в анамнезе сопутствующие заболевания (хронический

бронхит). Среднее содержание иммуноглобулинов всех классов у женщин существенно ниже, чем у мужчин (табл. 2).

С другой стороны, у 16,0% женщин наблюдался значительный дефицит IgA, тогда как у 5,0% мужчин — избыток. Стоит отметить, что за исключением IgA при всех дисбалансах иммуноглобулинов наблюдались в основном высокие уровни. В нашем исследовании высокие концентрации IgM были обнаружены у 16,0 и 15,0% женщин и мужчин, соответственно; повышенные концентрации IgG были обнаружены у 12,0 и 15,0% женщин и мужчин, соответственно; а избыток IgE был обнаружен у 20,0% женщин и 25,0% мужчин.

Таким образом, гуморальный адаптивный иммунный ответ характеризуется у мужчин по всем классам иммуноглобулинов более высоким средним содержанием и сопоставимой распространённостью этого содержания по сравнению с женщинами того же возраста с сопутствующим фоном (хронический бронхит).

Так, в нашем исследовании цитокиновой активности у молодых людей с лёгкой и/или умеренной степенью COVID-19 и сопутствующей патологией (хронический бронхит), проживающих в Арктическом регионе, было выявлено, что уровень оцениваемых классов цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10 и TNF-α) достаточно высок. Как у мужчин, так и у женщин, которые были обследованы, были высокие уровни цитокина IL-1β, со средними уровнями 5,17±0,52 и 5,01±0,59 пг/мл, соответственно. Кроме того, ни в одном из случаев не было обнаружено признаков дефицита IL-1β, и 16,0% женщин и 10,0% мужчин имели высокий уровень IL-1β (табл. 3).

В нашем исследовании средняя концентрация IL-4 находится в пределах физиологической нормы и составляет 2,37±0,17 — 2,36±0,24 пг/мл у женщин и мужчин, соответственно. Дисбаланса в концентрации IL-4 у участников выявлено не было, независимо от пола.

Уровень IL-6 у женщин составляет 11,45±0,67 пг/мл, а у мужчин — 14,27±1,15 пг/мл, что ближе к верхней

Таблица 2. Гуморальный иммунитет лиц с сопутствующей патологией в возрасте 18–40 лет (n=45) после COVID-19, проживающих в г. Архангельске, Россия

Table 2. Humoral immunity of individuals with comorbidities aged 18–40 years (n=45) after COVID-19 living in the city of Arkhangelsk, Russia

Параметры Parameters	Женщины, n=25 Females, n=25			Мужчины, n=20 Males, n=20			Референсный диапазон Reference range
	Средняя концентрация Mean concentration	Низкая, % Low, %	Высокая, % High, %	Средняя концентрация Mean concentration	Низкая, % Low, %	Высокая, % High, %	
IgA, g/l	2,44±0,05	16,0	0,0	2,75±0,07	0,0	5,0	1,2–5,4
IgM, g/l	0,89±0,02*	0,0	16,0	1,2±0,06	0,0	15,0	0,7–1,8
IgG, g/l	19,3±0,21*	0,0	12,0	22,0±0,11	0,0	15,0	7,0–24,0
IgE, IU/ml	88,64±0,15	0,0	20,0	91,0±0,19	0,0	25,0	1,0–100,0

* p < 0,05.

Таблица 3. Среднее содержание цитокинов у лиц с сопутствующей патологией в возрасте 18–40 лет ($n=45$) после COVID-19, проживающих в г. Архангельске, Россия

Table 3. Average cytokine concentrations in individuals with concomitant pathology aged 18–40 years ($n=45$) after COVID-19, living in the city of Arkhangelsk, Russia.

Параметры Parameters	Женщины, $n=25$ Females, $n=25$			Мужчины, $n=20$ Males, $n=20$			Референсный диапазон Reference range
	Средняя концентрация, пг/мл Mean concentration, pg/ml	Низкая, % Low, %	Высокая, % High, %	Средняя концентрация, пг/мл Mean concentration, pg/ml	Низкая, % Low, %	Высокая, % High, %	
IL-1 β	5,17 \pm 0,52	0,0	16,0	5,01 \pm 0,59	0,0	10,0	0,2–5,0
IL-4	2,37 \pm 0,17	0,0	0,0	2,36 \pm 0,24	0,0	0,0	1,0–5,0
IL-6	11,45 \pm 0,67	0,0	0,0	14,27 \pm 1,15	0,0	10,0	1,0–20,0
IL-10	10,57 \pm 0,72	0,0	20,0	10,46 \pm 1,28	0,0	20,0	1,0–10,0
TNF- α	12,48 \pm 0,73	0,0	12,0	12,74 \pm 1,06	0,0	15,0	0,5–20,0

границе нормы. В 10,0% случаев повышенные уровни этого показателя были обнаружены только у мужчин.

Средняя концентрация IL-10 у обследованных лиц выше нормы, без существенной разницы между мужчинами и женщинами: 10,57 \pm 0,72 и 10,46 \pm 1,28 пг/мл, соответственно. В то же время у 20,0% женщин и мужчин наблюдался дисбаланс в сторону избытка IL-10.

Средняя концентрация TNF- α у обследованных лиц ближе к верхней границе физиологической нормы и составляет 12,48 \pm 0,73 пг/мл у женщин и 12,74 \pm 1,06 пг/мл у мужчин. В то же время низких концентраций TNF- α не наблюдалось, а превышение наблюдалось в 12,0 и 15,0% случаев у женщин и мужчин, соответственно.

Таким образом, активность цитокинов у обследованных людей, проживающих в Арктической зоне после лёгкой и/или тяжёлой формы COVID-19 с сопутствующей патологией (хронический бронхит), оставалась умеренно высокой у 12,0–20,0% женщин (IL-1 β , IL-10, TNF- α) и 10,0–15,0% мужчин (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α), в зависимости от параметра.

Важно отметить, что более высокие значения, превышающие нормальные, наблюдались только в содержании IL-1 β и IL-10. Также важно уточнить, что концентрация IL-1 β у женщин и мужчин была установлена на 2,0–3,4% выше нормы. Как у мужчин, так и у женщин концентрация IL-10 была установлена на 5,7–4,6% выше нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка проблем со здоровьем населения имеет решающее значение в северных районах. В работах S. Donaldson и др., K. Sundseth и др., Л.К. Добродеевой и др., а также в наших предыдущих исследованиях [4, 11–13] было обнаружено, что экологические и климатические факторы в Арктической (Субарктической) зоне способствуют снижению резервных возможностей иммунного гомеостаза человека, которое формирует вторичные

экологически зависимые иммунные дисбалансы, проявляющиеся хронической патологией и частыми рецидивами заболеваний в анамнезе, в частности регионарной бронхолёгочной патологией.

Экстремальные климатические и экологические условия Крайнего Севера препятствуют развитию процессов саморегуляции, возвращающих системы организма к оптимальному состоянию функционирования, вызывая активацию и напряжение клеточного и гуморального иммунитета и, в конечном счёте, снижение резервных возможностей организма [11, 14].

Результаты нашего исследования подтверждают результаты С.С. Бондаря и соавт. [14], которые утверждают, что при бронхолёгочной патологии, например, внебольничной пневмонии (ВП), повышение уровня цитокинового сигнального супрессора SOCS2 в мононуклеарных клетках (МНК) способствует снижению продукции IL-1, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17A, CCL5 и IFN- β .

Отмечено, что у реконвалесцентов CAP выработка важнейших цитокинов, определяющих активность адаптивного ответа, подавлена по сравнению с таковой у практически здоровых лиц. Это может быть потенциально неблагоприятным фактором в развитии рецидивирующей пневмонии [15]. Полученные нами данные о концентрации цитокинов у молодых северян с лёгкой и/или умеренной степенью COVID-19 и сопутствующей патологией в анамнезе до COVID-19 не противоречат предыдущим исследованиям.

И.В. Терехов и соавт. и С.С. Бондарь и соавт. [16, 17] наблюдали, что во время выздоровления от бронхолёгочного заболевания активность иммунной системы подавляется, значит, уменьшается количество моноцитов и макрофагов, а также Т-хелперов. Это можно рассматривать как проявления нарушения регуляции на фоне чрезмерного подавления иммунного ответа.

Данное наблюдение согласуется с нашими результатами, по крайней мере частично, поскольку содержание

CD4⁺-хелперов в среднем было ближе к нижнему пределу контрольных значений. Хотя у обследованных людей не был установлен дефицит содержания клеток CD4⁺, их относительно низкие концентрации косвенно указывают на подавление активности Т-хелперов, что приводит к подавлению адаптивного иммунного ответа.

В работах С.С. Бобковой и др. и P. Song и др. [18, 19] исследователи подтвердили, что новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гипертрофической реакцией с выраженным повышением содержания провоспалительных цитокинов, называемой «цитокиновым штормом». Между тем, S. Bhattacharya ясно демонстрирует в своей статье [20], что при вирусных инфекциях чрезмерная воспалительная реакция пропорциональна тяжести заболевания. Однако P. Sinha и др. [21] считают, что существующих данных недостаточно для окончательной оценки важности цитокинового ответа в прогнозировании тяжести COVID-19 у пациентов.

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что у молодых людей в Арктическом регионе с сопутствующим фоном (хронический бронхит) наблюдается незначительная дисрегуляция выработки про- и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов на фоне дефицита Т-клеток в течение первого года после заражения COVID-19.

Важно подчеркнуть, что провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-12; фактор некроза опухоли (TNF-α)) и др. продуцируются и воздействуют на иммунокомпетентные клетки, запуская воспалительную реакцию [22].

Согласно K. Gulati и соавт. [23], высокий уровень этих цитокинов отражает активность и тяжесть патологического процесса. Хорошо известно, что IL-4, IL-10 и другие цитокины контролируют определенные иммунные реакции и ограничивают прогрессирование воспаления. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета выполняют свои собственные эффекторные функции (противовирусные, цитотоксические). Цитокины ответственны за выработку местных защитных реакций в тканях, которые включают различные типы клеток крови, эндотелий, эпителий и соединительную ткань. Цитокины модулируют все фазы развития воспаления и адекватность реакции на внедрение патогена на местном уровне. Существенным критерием продления защитной роли воспалительной реакции является соответствие воспалительной реакции уровню повреждения.

Повышенная регуляция цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ в нашем исследовании связана со снижением продукции IL-4 на фоне повышенных уровней IL-10, IL-1β и TNF-α, что не противоречит предыдущим выводам в работах K. Gulati и соавт., C.F. Chang и соавт., T.R. Mosmann и соавт., M. Gilliams и др.

Данные показывают, что нарушение регуляции цитокинового ответа является одним из механизмов, лежащих

в основе прогрессирования COVID-19 и развития органической недостаточности. Однако тяжесть этих расстройств у наблюдаемого человека статистически не значима, но коррелирует с относительно высокими уровнями IgE и IgG. У всех наблюдаемых лиц не было осложнений ни из-за основного заболевания, ни после перенесенного COVID-19, независимо от пола.

Выявленная в работе сильная корреляция цитотоксических клеток CD8⁺ с анализируемыми цитокинами позволяет предположить, что их высокий уровень способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами, и стимулирует повышение чувствительности иммунных клеток с рецепторами к апоптозу CD95⁺, независимо от пола. Этот вывод также согласуется с ранее опубликованными данными S. Kapu и соавт. [24].

В случае хелперно-супрессорного коэффициента ($k=2$), обусловленного хелперной активностью (CD4⁺) и снижением клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8⁺), мы склонны рассматривать это как компенсаторный адаптивный иммунный ответ, который может служить положительным прогнозом исхода основного заболевания, что совпадает с мнением H. Zhang и T. Wu [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых женщин после COVID-19 с хроническим бронхитом в анамнезе частота встречаемости повышенных значений клеточных иммунологических показателей CD8⁺ и CD95⁺, а также иммуноглобулинов IgM, IgG, IgE связана с повышенными значениями цитокина IL-1β в 16,0–44,0% случаев, в зависимости от показателя ($p < 0,01$) и только в 12,0% случаев связана с повышенным содержанием IL-10 и TNF-α.

У молодых мужчин после COVID-19 с хроническим бронхитом в анамнезе высокие концентрации CD8⁺ и CD95⁺ клеток связаны с повышенными уровнями IgA (5,0%), IgM, IgG, IgE (15,0–25,0%) и в 20% случаев связаны с высокими уровнями IL-10 и TNF-α (15,0%). В то же время меняется их разнообразие и вовлечение в адаптивный иммунный ответ более широкого спектра показателей.

Таким образом, результаты исследований молодых людей с сопутствующей патологией (хронический бронхит) в Арктической зоне демонстрируют умеренное нарушение регуляции выработки про- и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов на фоне дефицита Т-клеток в течение первого года после заражения COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.С. Щёголева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.Ю. Шашкова — обзор литературы, сбор и обработка данных, анализ литературных источников,

подготовка и написание текста статьи; О.Е. Филиппова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Поповская — сбор и обработка данных, анализ литературных источников, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (Грант РНФ № 22-25-20143, <https://rscf.ru/project/22-25-20143/>).

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. L.S. Shchegoleva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing of the article; E.Yu. Shashkova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; O.E. Filippova — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; E.V. Popovskaya — collection and analysis of literary sources, writing of the text. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. This research was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20143, <https://rscf.ru/project/22-25-20143/>).

Patients' consent. All study participants signed informed consent. The study protocol was approved by the local ethic committee.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дёмин А.В., Попова О.Н., Гудков А.Б. Физиологические риски здоровья женщин старших возрастных групп в условиях демографического старения общества // *Общественное здоровье и здравоохранение: демографические проблемы и пути их решения*. 2019. С. 33–35.
2. Щёголева Л.С., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., и др. Особенности иммунологической активности периферической крови у лиц разных возрастных групп приполярного региона // *Экология человека*. 2016. Т. 23, № 8. С. 15–20. doi: 10.33396/1728-0869-2016-8-15-20
3. La Voy E.C.P., Mc Farlin B.K., Simpson R.J. Immune Responses to Exercising in a Cold Environment // *Wilderness & Environmental Medicine*. 2011. Vol. 22, N 4. P. 343–351. doi: 10.1016/j.wem.2011.08.005
4. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург : УрО РАН, 2018. 203 с.
5. Добродеева Л.К., Филиппова О.Е., Балашова С.Н. Соотношение содержания иммунокомпетентных клеток в регуляции иммунного статуса человека, проживающего на Севере // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014. № 2. С. 132–134.
6. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis // *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, N 4. P. 418–423. doi: 10.1002/jmv.25681
7. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., et al. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012. Vol. 76, N 1. P. 16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11
9. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С. Бронхиальная астма и аллергический ринит в эпоху COVID-19: данные публикаций первой весны пандемии и рекомендации экспертов // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 4. С. 105–112. doi: 10.17116/profmed202124041105
10. World Medical Association. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // *JAMA*. 2013. Vol. 310, N 20. P. 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
11. Donaldson S., Adlard B., Odland J.Ø. Overview of human health in the Arctic: conclusions and recommendations // *International journal of circumpolar health*. 2016. Vol. 75. P. 33807. doi: 10.3402/ijch.v75.33807
12. Donaldson S.G., Van Oostdam J., Tikhonov C., et al. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic // *Science of the Total Environment*. 2010. Vol. 408, N 22. P. 5165–5234. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.04.059
13. Sundseth K., Pacyna J.M., Banel A., et al. Climate Change Impacts on Environmental and Human Exposure to Mercury in the Arctic // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015. Vol. 12, N 4. P. 3579–3599. doi: 10.3390/ijerph120403579
14. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., и др. Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 в регуляции провоспалительной активности клеток цельной крови после перенесенной инфекции нижних отделов респираторного тракта // *Архивъ внутренней медицины*. 2022. № 3. С. 212–220. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-212-220
15. Durham G.A., Williams J.J.L., Nasim M.T., Palmer T.M. Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease // *Trends in pharmacological sciences*. 2019. Vol. 40, N 5. P. 298–308. doi: 10.1016/j.tips.2019.03.001
16. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., и др. Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 в регуляции

- фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB в мононуклеарных лейкоцитах и продукции цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии // Медицинский совет. 2018. № 15. С. 138–140. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-138-140
17. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., и др. Состояние RIG-I- и NF-κB-сигнальных путей в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии, подвергнутых митогенной стимуляции // Гены и Клетки. 2019. Т. 14, № 3. С. 131–136. doi: 10.23868/201906023
18. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., и др. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. № 1. С. 57–68. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68
19. Song P., Li W., Xie J., et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 // Clinica chimica acta: international journal of clinical chemistry. 2020. Vol. 509. P. 280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017
20. Bhattacharyya S. Inflammation During Virus Infection: Swings and Roundabouts // Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases. 2019. P. 43–59. doi: 10.1007/978-981-15-1045-8_3
21. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? // JAMA internal medicine. 2020. Vol. 180, N 9. P. 1152–1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
22. Darif D., Hammi I., Kihel A., et al. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? // Microbial pathogenesis. 2021. Vol. 153. P. 104799. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799
23. Ray A., Gulati K., Joshi J., et al. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview // MOJ Immunol. 2016. Vol. 4, N 2. P. 00121. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121
24. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease // International journal of molecular sciences. 2019. Vol. 20, N 23. P. 6008. doi: 10.3390/ijms20236008
25. Zhang H., Wu T. CD4⁺T, CD8⁺T counts and severe COVID-19: A meta-analysis // The Journal of infection. 2020. Vol. 81, N 3. P. e82–e84. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.036

REFERENCES

1. Demin AV, Popova ON, Gudkov AB. Fiziologicheskie riski zdorov'ya zhenshchin starshih vozrastnyh grupp v usloviyah demograficheskogo postareniya obshchestva. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: demograficheskie problemy i puti ih resheniya* 2019;33–35. (In Russ).
2. Shchegoleva LS, Sergeeva TB, Shashkova EYu, et al. Peculiarity of immunological activity of peripheral blood in persons of different age groups in polar regions. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016;23(8):15–20. doi: 10.33396/1728-0869-2016-8-15-20
3. La Voy ECP, Mc Farlin BK, Simpson RJ. Immune Responses to Exercising in a Cold Environment. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2011;22(4):343–351. doi: 10.1016/j.wem.2011.08.005
4. Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. *Vliyanie migracionnyh i proliferativnyh processov limfocitov na sostoyanie immunnogo fona cheloveka, prozhivayushchego v usloviyah vysokih shirot*. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2018. 203 p.
5. Dobrodeeva LK, Filippova OE, Balashova SN. The ratio of the content of immunocompetent cells in the regulation of the immune status of a person living in the North. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2014;(2):132–134. (In Russ).
6. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4): 418–423. doi: 10.1002/jmv.25681
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012;76(1):16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11
9. Smirnova MI, Antipushina DN, Kurekhyan AS. Asthma and allergic rhinitis in the COVID-19 era: data from publications of the first spring of the pandemic and expert recommendations. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):105–112. doi: 10.17116/profmed202124041105
10. World Medical Association. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
11. Donaldson S, Adlard B, Odland JØ. Overview of human health in the Arctic: conclusions and recommendations. *International journal of circumpolar health*. 2016;75:33807. doi: 10.3402/ijch.v75.33807
12. Donaldson SG, Van Oostdam J, Tikhonov C, et al. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Science of the Total Environment*. 2010;408(22):5165–5234. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.04.059
13. Sundseth K, Pacyna JM, Banel A, et al. Climate Change Impacts on Environmental and Human Exposure to Mercury in the Arctic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(4): 3579–3599. doi: 10.3390/ijerph120403579
14. Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS, et al. The Role of SOCS2 Cytokine Signaling Suppressor in the Regulation of Proinflammatory Activity of Whole Blood Cells after Lower Respiratory Tract Infection. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;(3):212–220. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-212-220
15. Durham GA, Williams JJJ, Nasim MT, Palmer TM. Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2019;40(5):298–308. doi: 10.1016/j.tips.2019.03.001
16. Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS, et al. The role of suppressor of cytokine signaling SOCS7 in the regulation of the phosphorylation of inhibitor of nuclear transcription factor NF-κB in mononuclear leukocytes and production of cytokines in community-acquired bacterial pneumonia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(15):138–140. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-138-140
17. Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar SS, et al. State of RIG-I and NF-κB signaling pathways in whole blood mononuclear cells of

- apparently healthy individuals and pneumonia convalescents subjected to mitogenic stimulation. *Genes and Cells*. 2019;14(3):131–136. doi: 10.23868/201906023
18. Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, et al. Critical analysis of the concept of “cytokine storm” in patients with novel coronavirus infection COVID-19. Literature review. *Annals of Critical Care*. 2021;1:57–68. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68
19. Song P, Li W, Xie J, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;509:280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017
20. Bhattacharyya S. Inflammation During Virus Infection: Swings and Roundabouts. *Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases*. 2019:43–59. doi: 10.1007/978-981-15-1045-8_3
21. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA internal medicine*. 2020;180(9):1152–1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
22. Darif D, Hammi I, Kihel A, et al. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong?. *Microbial pathogenesis*. 2021;153:104799. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799
23. Ray A, Gulati K, Joshi J, et al. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. *MOJ Immunol*. 2016;4(2):00121. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121
24. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008
25. Zhang H, Wu T. CD4⁺T, CD8⁺T counts and severe COVID-19: A meta-analysis. *The Journal of infection*. 2020;81(3):e82–e84. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.036

ОБ АВТОРАХ

* **Шашкова Елизавета Юрьевна**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 163000, Архангельск, пр-т Ломоносова, д. 249;
ORCID: 0000-0002-1735-6690;
eLibrary SPIN: 8137-0571;
e-mail: eli1255@ya.ru

Поповская Екатерина Васильевна;
ORCID: 0000-0002-6306-1068
eLibrary SPIN: 4890-4668
e-mail: miakati15@gmail.com

Филиппова Оксана Евгеньевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6117-0562;
eLibrary SPIN: 8507-7525;
e-mail: eli1255@ya.ru

Щёголева Любовь Станиславовна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4900-4021;
eLibrary SPIN: 6859-2123;
e-mail: shchegoleva60@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Elizaveta Yu. Shashkova**, Cand. Sci. (Biology);
address: 249 Lomonosov avenue, 163000, Arkhangelsk, Russia;
ORCID: 0000-0002-1735-6690;
eLibrary SPIN: 8137-0571;
e-mail: eli1255@ya.ru

Ekaterina V. Popovskaya;
ORCID: 0000-0002-6306-1068;
eLibrary SPIN: 4890-4668
e-mail: miakati15@gmail.com

Oxana E. Philippova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-6117-0562;
eLibrary SPIN: 8507-7525;
e-mail: eli1255@ya.ru

Lyubov S. Shchegoleva, Dr. Sci. (Biology), professor;
ORCID: 0000-0003-4900-4021;
eLibrary SPIN: 6859-2123;
e-mail: shchegoleva60@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author