DOI: https://doi.org/10.17816/humeco624184

Состояние иммунного гомеостаза после COVID-19 у мужчин 50–60 лет с коморбидным фоном, проживающих в Арктическом регионе

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

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Северные и Арктические территории характеризуются экстремальными природно-климатическими условиями. Важно обратить особое внимание на состояние здоровья населения Северного региона, которое является основным ресурсом в обеспечении и реализации долгосрочных планов Российской Федерации на данных территориях. Особенностью иммунной регуляции у практически здоровых жителей Арктического региона является снижение активности адаптивного иммунитета, связанное с выраженным напряжением его гуморального звена (HLA-DR$^+$, IgE) на фоне высокой клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8$^+$). Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 затронуло все районы Архангельской области. Кроме того, помимо краевой патологии (заболевания верхних дыхательных путей и др.), особое место по частоте встречаемости в Арктическом регионе занимают воспалительные патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель. Выявить состояние клеточного иммунного ответа у мужчин 50–60 лет, имеющих в анамнезе заболевания ЖКТ (эрозивный гастрит), переболевших COVID-19 и проживающих в Арктическом регионе.

Материал и методы. Проведено иммунологическое обследование 26 мужчин 50–60 лет из Архангельска, имеющих хронический эрозивный гастрит в анамнезе в стадии длительной ремиссии, перенесших COVID-19 лёгкой степени тяжести. Обследование включало определение лейкоцитов, лимфоцитов и их фенотипов (CD5$^+$, CD8$^+$, CD10$^+$, CD95$^+$).

Результаты. У обследуемых мужчин спустя 6–11 мес. после COVID-19 адаптивный иммунный ответ характеризуется дефицитом Т-клеток CD3$^+$ в 88,5% случаев, повышенными концентрациями клеток CD10$^+$ — в 23,1%, повышенным содержанием лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов — в 15,4; 34,6; 30,8%, повышенной клеточно-опосредованной цитотоксичностью CD8$^+$ — в 65,4%, повышенным содержанием клеток CD95$^+$ — в 38,5%.

Заключение. Состояние клеточного иммунного ответа характеризуется повышенной цитотоксичностью (CD8$^+$) у 65,4% обследуемых лиц, выраженным дефицитом Т-лимфоцитов (CD3$^+$) — у 88,5%, низкой фагоцитарной защитой — у 38,5%, что служит неблагоприятным прогнозом развития рецидива хронического заболевания.

Ключевые слова. COVID-19; SARS-CoV-2; клеточный иммунитет; CD8$^+$-лимфоциты; апоптоз CD95$^+$; фагоцитоз; Арктика; коморбидный фон.

Как цитировать:
Поповская Е.В., Щёголева Л.С., Филиппова О.Е., Шашкова Е.Ю. Состояние иммунного гомеостаза после COVID-19 у мужчин 50–60 лет с коморбидным фоном, проживающих в Арктическом регионе // Экология человека. 2023. Т. 30. № 10. С. 791–799. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco624184

Статья поступила: 03.12.2023 **Статья одобрена:** 13.03.2024 **Опубликована online:** 02.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco624184

Post-COVID-19 immune homeostasis among 50–60 years old men with comorbidities living in the Arctic region

Ekaterina V. Popovskaya, Lyubov S. Shchegoleva, Oksana E. Filippova, Elizaveta Yu. Shashkova

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

ABSTRACT

BACKGROUND: The Northern and Arctic territories are known for their harsh natural and climatic conditions. It is important to prioritize the health of the population in these regions, as people are the primary resource for the Russian Federation's long-term plans for the development of the Arctic. One unique aspect of immune regulation in the relatively healthy residents of the Arctic region is a decrease in adaptive immunity activity, particularly in the humoral link (HLA-DR$^+$, IgE), alongside heightened cell-mediated cytotoxicity (CD8$^+$). The COVID-19 pandemic has affected all districts of the Arkhangelsk region, further highlighting the importance of health in these remote areas. In addition to common regional pathologies such as upper respiratory tract diseases, inflammatory gastrointestinal pathologies are also prevalent in the Arctic region.

AIM: To study cellular immune response in 50–60 years old men with a history of gastrointestinal diseases(erosive gastritis), who have survived the COVID-19 in the Arctic region.

MATERIAL AND METHODS: An immunological examination was conducted on 26 men aged 50–60 from Arkhangelsk, who had a history of chronic erosive gastritis in long-term remission and had experienced mild cases of COVID-19. The examination included the determination of leukocytes, lymphocytes, and their phenotypes (CD5$^+$, CD8$^+$, CD10$^+$, CD95$^+$).

RESULTS: In men 6–11 months after COVID-19 infection, the adaptive immune response was marked by a deficiency of CD3$^+$ T-cells in 88.5% of cases, elevated concentrations of CD10$^+$ cells in 23.1%, increased levels of leukocytes, lymphocytes, and neutrophils (by 15.4%, 34.6%, 30.8%, respectively), eleveted CD8$^+$ cell-mediated cytotoxicity (65.4%), and an increase in CD95$^+$ cells in 38.5% of the cases.

CONCLUSIONS. The cellular immune response observed in the study is characterized by a 65.4% increase in cytotoxicity (CD8$^+$), a significant deficiency of T-lymphocytes (CD3$^+$) in 88.5% of cases, and a low level of phagocytic protection in 38.5% of individuals. These findings indicate a poor prognosis for the recurrence of chronic diseases.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; cellular immunity; CD8$^+$; CD95$^+$; phagocytosis; Arctic; comorbidity.

To cite this article:
Popovskaya EV, Shchegoleva LS, Filippova OE, Shashkova EYu. Post-COVID-19 immune homeostasis among 50–60 years old men with comorbidities living in the Arctic region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2023;30(10):791–799. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco624184

Received: 03.12.2023 **Accepted:** 13.03.2024 **Published online:** 02.04.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Природно-климатические условия Арктического региона (Архангельская область) отличаются повышенным медико-биологическим риском для жизни населения, что требует крупномасштабных и разноплановых исследований состояния здоровья жителей [1, 2]. Систематическое воздействие экстремальных внешних природных факторов формирует особенности адаптивных иммунных реакций у проживающих на Севере и проявляется активацией цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$) и естественных киллеров ($CD16^+$) [3]. Известно, что наличие вирусной инфекции в организме оказывает значительное влияние на цитотоксическую активность [4, 5].

В настоящее время на Севере, как и во всем мире, достаточно распространен COVID-19. Основные публикации на данный момент касаются, в первую очередь, пневмонии, респираторного дистресс-синдрома (РДС) и прочих нарушений бронхолегочной системы после COVID-19 [6–10].

Сведения о реконвалесцентах, имевших коморбидный фон, например, хроническую патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе до заболевания COVID-19, малочисленны и разрозненны, а порой противоречивы [11]. Известно, что системы пищеварения и иммунитета взаимосвязаны с самого начала эволюционного процесса [12]. На Севере (помимо краевой северной патологии верхних дыхательных путей) особое место по частоте встречаемости занимают воспалительные патологии ЖКТ. Неадекватное функционирование иммунной системы в условиях Крайнего Севера, связанное с реакцией организма на комплекс сложных климатических факторов, способствует проявлению скрытых дефектов регуляции иммунного гомеостаза, повышает уязвимость процесса адаптации и определяет тенденцию перехода острых воспалительных процессов в хроническое воспаление [12–14].

ЖКТ играет ключевую роль в адаптационном процессе, поскольку на Севере увеличивается потребность организма в энергетических и пластических веществах, необходимых для поддержания его гомеостатических параметров. Это осуществляется посредством перестройки функциональной деятельности всего ЖКТ и, в первую очередь, желудка [15]. Есть сведения, что коронавирусная инфекция поражает весь ЖКТ. Это следствие действия самого вируса, а также результат побочных эффектов препаратов, применяемых при лечении. Вирус повреждает слизистую оболочку пищевода, желудка и кишечника. В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 развиваются защитные реакции, обусловленные активацией врождённого и приобретённого иммунитета и направленные против вируса, однако иммунопатогенез COVID-19 связан именно с формированием несбалансированного иммунного ответа, в особо тяжёлых случаях приводящего к РДС и нарушению функции легких [16]. Известно, что у пациентов с лёгкой степенью тяжести COVID-19 зачастую появляется гастроинтестинальная симптоматика [14, 17]. Установлено, что отдельные симптомы со стороны ЖКТ присутствуют у четверти таких больных. Примерно с такой же частотой выявляется сочетание гастроинтестинальных и респираторных симптомов. Но при лёгких вариантах COVID-19 симптомы со стороны ЖКТ встречаются чаще всего, поэтому люди, имеющие в анамнезе хроническую патологию ЖКТ, обращаются к врачу [18–20].

С учётом вышесказанного в работе сделана попытка детально изучить состояние адаптивного клеточного иммунитета после COVID-19 у мужчин старшей возрастной группы с хроническим эрозивным гастритом, проживающих в Арктическом регионе, а также оценить у них резервные возможности иммунного гомеостаза.

Цель работы — выявить состояние клеточного иммунного ответа у мужчин 50–60 лет, имеющих в анамнезе заболевания ЖКТ (эрозивный гастрит), переболевших COVID-19 и проживающих в Арктическом регионе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы материалы иммунологического обследования (грант РНФ №22-25-20143, https://rscf.ru/project/22-25-20143), выполненного на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (Архангельск) в апреле – мае 2022 г. Обследовали 26 мужчин 50–60 лет (фрагмент общего исследования) из Архангельска с хроническим гастритом (эрозивный гастрит) в анамнезе в стадии длительной ремиссии, перенесших COVID-19 лёгкой степени тяжести, имевших выписку с установленным клиническим диагнозом и подтверждением диагноза методом ПЦР. От момента заболевания COVID-19 до обследования прошло 6–11 мес. Комплекс иммунологического обследования включал изучение содержания в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов и их фенотипов ($CD5^+$, $CD8^+$, $CD10^+$, $CD95^+$). Процент активных фагоцитов и фагоцитарное число считали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы. Подсчет клеток проводили с помощью иммерсионной микроскопии (Nikon Eclipse 50i). Кровь для исследования в объеме 6 мл брали натощак из локтевой вены. Забор крови осуществляли в вакутайнеры с литий-гепарином фирмы «IMPROVACUTER». Абсолютное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», Москва) на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля», подсчет проводили на микроскопе Nicon Eclipse 50i. 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.) [21]. Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФГБУН ФИЦКИА РАН (протокол № 9 от 31.03.2022 г.). Результаты исследования обрабатывали статистически с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel MX и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные представляли как медианы и процентили M (Q1:Q3). Распространенность дисбалансов иммунологических показателей определяли по частоте регистрации повышенных и пониженных значений относительно нормативных пределов физиологических колебаний (в процентах). Проводили корреляционный анализ с определением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*) и оценкой его достоверности (*p*). Статистическая достоверность присваивалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показал (табл. 1), что содержание лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов у обследованных мужчин с сопутствующей патологией (эрозивный гастрит) через 6–11 мес. после COVID-19 находится в пределах референсных физиологических диапазонов, ближе к верхней границе, с медианными значениями 7,40 (5,3–9,5), 2,65 (1,55–3,70) и 3,81 (2,63–5,58) $\times 10^9$ клеток/л соответственно.

Количество и уровень фагоцитарной активности определяют в пределах контрольных значений. У мужчин 50–60 лет с хронической патологией в анамнезе (эрозивный гастрит) через 6–11 мес. после лёгкой формы инфекции COVID-19 среднее фагоцитарное число составляет 5,0 (2,5–6,0), а средняя фагоцитарная активность — 51,0 (42,0–57,5).

Состояние лейкопении, а также лейкоцитоз проявлялись у добровольцев примерно с одинаковой частотой: 11,5 и 15,4% соответственно.

Между тем лимфопению выявили в 23,1% случаев, а лимфоцитоз — в 34,6%. Нейтропению наблюдали только в 3,8% случаев, тогда как повышенные концентрации нейтрофилов — в 30,8% случаев.

Лейкоцитоз и лимфоцитоз возникали на 4–10% чаще, чем дефицит этих клеток. Одновременно повышенный уровень нейтрофилов выявили в 8 раз чаще, чем их дефицит, что имеет сильную отрицательную корреляцию с фагоцитарной активностью (r=-0,79; p <0,001). Фагоцитарная активность отсутствовала у 38,5% обследованных пациентов.

Средняя концентрация зрелых, функционально активных, дифференцированных $CD3^+$ Т-клеток составляет 0,50 (0,30–0,82) $\times 10^9$ клеток/л, что в 2 раза ниже нижнего предела нормального физиологического диапазона.

Исследование показало, что у 88,5% мужчин наблюдался недостаток зрелых дифференцированных Т-лимфоцитов ($CD3^+$), только у 3,8% был их избыток.

С другой стороны, медиана концентрации цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$) составляет 0,54 (0,29–0,74) $\times 10^9$ клеток/л, что значительно выше нормы.

Повышенная концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$) наблюдалась у 65,4% обследованных мужчин, в то время как низкий уровень лимфоцитов с маркером $CD8^+$ был обнаружен в 3,8% случаев.

Хотя средняя концентрация лимфоцитов, экспрессирующих маркер $CD10^+$, представляющий процесс лимфопролиферации, считается относительно низкой и состав-

Таблица 1. Клеточный иммунитет мужчин 50–60 лет (*n*=26) с сопутствующей патологией после COVID-19, проживающих в Архангельске (Россия)

Table 1. Post-COVID-19 cellular immunity of 50–60 years old men with comorbidities (*n*=26) living in Arkhangelsk, Russia

Параметры Parameters	Мужчины (*n*=26) | Men (*n*=26)			Референсный диапазон Reference range
	Медиана (Q1; Q3) Median (Q1; Q3)	Частота дефицита содержания, % Low, %	Частота повышенного содержания, % High, %	
Лейкоциты, $\times 10^9$ клеток/л Leukocytes, $\times 10^9$ cells/l	7,40 (5,3; 9,5)	11,5	15,4	4,0–8,8
Лимфоциты, $\times 10^9$ клеток/л Lymphocytes, $\times 10^9$ cells/l	2,65 (1,55; 3,70)	23,1	34,6	1,5–3,5
Нейтрофилы, $\times 10^9$ клеток/л Neutrophils, $\times 10^9$ cells/l	3,81(2,63; 5,58)	3,8	30,8	1,5–5,5
$CD3^+$, $\times 10^9$ клеток/л | $CD3^+$, $\times 10^9$ cells/l	0,50 (0,30; 0,82)	88,5	3,8	1,0–1,5
$CD8^+$, $\times 10^9$ клеток/л | $CD8^+$, $\times 10^9$ cells/l	0,54 (0,29; 0,74)	3,8	65,4	0,2–0,4
$CD10^+$, $\times 10^9$ клеток/л | $CD10^+$, $\times 10^9$ cells/l	0,32 (0,19; 0,51)	0,0	23,1	0,05–0,6
$CD95^+$, $\times 10^9$ клеток/л | $CD95^+$,$\times 10^9$ cells/l	0,46 (0,23; 0,80)	46,2	38,5	0,45–0,55
Фагоцитарное число | Phagocytic index	5,0 (2,5; 6,0)	0,0	3,8	1,0–8,0
Активные фагоциты, % | Active phagocytes, %	51,0 (42,0; 57,5)	38,5	0,0	>50,0

ляет 0,32 (0,19:0,51) $\times 10^9$ клеток/л, процессы лимфопролиферации по-прежнему высокоактивны у 23,1% мужчин.

Уровень меченых лимфоцитов с маркером $CD95^+$, отражающий активацию апоптоза у мужчин 50–60 лет с эрозивным гастритом в анамнезе через 6–11 мес. после COVID-19, составляет 0,46 (0,23–0,80) $\times 10^9$ клеток/л.

У 46,2% обследованных наблюдали дефицит содержания лимфоцитов с маркером $CD95^+$, а у 38,5% — избыток. В то же время низкие уровни $CD95^+$ Т-клеток сильно коррелировали с высокими уровнями цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$); r=0,89, p <0,001.

Таким образом, у обследуемых лиц с хронической патологией в анамнезе через 6–11 мес. после перенесенной инфекции COVID-19 лёгкой степени тяжести уровни содержания Т-клеток $CD3^+$, $CD10^+$, $CD95^+$ крайне низкие, за исключением клеток $CD8^+$, отражающих цитотоксическую активность на фоне лейкоцитоза, лимфоцитоза и крайне высоких концентраций нейтрофилов.

Корреляционный анализ показал, что наибольшие коэффициенты выявлены между концентрациями клеток $CD3^+$, $CD10^+$, $CD95^+$ и $CD8^+$ (r=0,81; 0,74; 0,97 соответственно, p <0,001). Следует предположить, что повышенная клеточно-опосредованная цитотоксическая активность ($CD8^+$) подавляет не только дифференцировку Т-клеток $CD3^+$, но и активность процессов лимфопролиферации ($CD10^+$) и апоптоза ($CD95^+$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что люди с хроническими болезнями органов пищеварения (аутоиммунные заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, циррозы печени и др.) могут являться группой риска по тяжёлому течению и неблагоприятному прогнозу заболевания при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. С другой стороны, хроническая патология верхних отделов ЖКТ, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, являясь наиболее частой причиной амбулаторной обращаемости, по-видимому, будет мишенью для вируса COVID-19 с возможными обострениями основного хронического заболевания [17, 19, 22, 23].

Представляло интерес выяснить частоту встречаемости иммунных дисбалансов у обследуемых мужчин 50–60 лет, имеющих сопутствующую хроническую патологию в анамнезе (эрозивный гастрит) и переболевших в лёгкой форме COVID-19 6–11 мес. назад.

Состояние лейкопении, а также лейкоцитоз определены у добровольцев в пределах 11,5% и 15,4% соответственно.

Лимфопения выявлена в 23,1% случаев, а лимфоцитоз — в 34,6%. Зарегистрированные случаи лимфопении можно объяснить тем фактом, что это состояние возникает в результате прямого или непрямого взаимодействия вируса с лимфоцитами [24]. В то время как высокое количество лимфоцитов у 34,6% мужчин, по данным A.T.M. Mohiuddin Chowdhury и соавт. [25], вызвано длительным периодом после восстановления.

Нейтропения наблюдалась только в 3,8% случаев, тогда как повышенные концентрации — в 30,8%.

Лейкоцитоз и лимфоцитоз встречались на 4–10% чаще, чем дефицит этих клеток. Одновременно повышенный уровень нейтрофилов выявлялся в 8 раз чаще, чем их дефицит, при этом выявлена жёсткая отрицательная корреляция с фагоцитарной активностью (r=-0,79; p <0,001). Низкая фагоцитарная активность зарегистрирована у 38,5% обследованных.

Выраженный дефицит зрелых функционально активных Т-клеток ($CD3^+$) регистрируется у 88,5% мужчин, и только у 3,8% обследованных выявлено повышенное их содержание. Кроме того, отмеченная у 65,4% обследуемых высокая цитотоксическая активность ($CD8^+$) ассоциирована с низкими концентрациями Т-клеток $CD3^+$, $CD10^+$ и с клетками с рецепторами к апоптозу ($CD95^+$; r=0,74–0,97; p <0,001) и обратной взаимосвязью с фагоцитарной активностью (r=-0,79; p <0,001). Дефицит содержания зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) после COVID-19 установлен и другими исследователями на разных стадиях инфекции и выздоровления [26]. Возможно, указанный дефицит может быть объяснён несколькими механизмами, включая повышенную вирусную нагрузку и длительность периода воздействия вируса в более тяжёлых случаях, а также активность процессов апоптоза и подавления адаптивных иммунных реакций [26].

Повышенная концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$) наблюдалась у 65,4% обследованных мужчин, в то время как низкий уровень лимфоцитов с маркером ($CD8^+$) обнаружен у 3,8%. Известно, что Т-лимфоциты $CD8^+$, выполняющие роль удаления вирусинфицированных клеток, при дисбалансе иммунных реакций и недостаточной активности врождённого иммунитета, в первую очередь по показателю фагоцитоза, могут синтезировать большое количество различных цитокинов, вызывающих развитие гипервоспалительной реакции с повреждением ткани органа-мишени [27]. В группе обследуемых лиц не выявлено гипервоспалительной реакции ни в одном случае. Возможно, повышенное содержание $CD8^+$ у лиц с высокой активностью фагоцитоза ассоциировано с лёгкой степенью тяжести COVID-19, что требует дополнительной проверки. Высокий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$) играет важную роль в снижении тяжести заболевания [28, 29]. Выявлено, что высокая цитотоксическая активность ($CD8^+$) связана с низкими уровнями Т-клеток, включая $CD3^+$, $CD10^+$ и клетки с рецепторами апоптоза ($CD95^+$; r=0,74-0,97; p <0,001), и отрицательной корреляцией с фагоцитарной активностью (r=-0,79; p <0,001).

Дефицит клеток, отражающих процесс лимфопролиферации ($CD10^+$), не выявлен. Хотя медиана составляет в среднем весьма невысокое значение — 0,32 (0,19:0,51), у 23,1% мужчин всё-таки процессы лимфопролиферации достаточно активны.

Важно отметить, что у 46,2% обследованных наблюдался дефицит содержания лимфоцитов с маркером

CD95$^+$, а у 38,5% регистрировали их повышенное содержание. Выявлены высокие корреляции (r=0,89, p <0,001) между концентрациями клеток CD95$^+$ и Т-клеток цитотоксических лимфоцитов (CD8$^+$). Изменения концентрации лимфоцитов с маркером апоптоза (CD95$^+$), согласно C. Agrati и соавт. [30, 31], может быть объяснено различной интенсивностью инфекции, поскольку сообщалось о дефиците CD95$^+$ при лёгких инфекциях, а высокие концентрации CD95$^+$ наблюдались при тяжёлых инфекциях.

Эффективность фагоцитоза недостаточна у 38,5% обследованных мужчин и ассоциирована с повышенным уровнем количества нейтрофилов, скорее всего, этот механизм является компенсаторным.

Таким образом, спустя 6–11 мес. после лёгкой формы COVID-19 у мужчин 50–60 лет, имевших хроническую патологию в анамнезе (эрозивный гастрит), лейкоцитоз и лимфоцитоз встречался на 4–10% чаще, чем дефицит указанных клеток. При этом повышенные уровни содержания нейтрофилов регистрировались у обследуемых в 9,7 раза чаще, чем их дефицит, что связано с фагоцитарной активностью у 96,8% обследуемых (r=-0,79; p <0,001). Дефицит фагоцитарного числа выявлен в 38,0% случаев, избыток не встречался. Следует предположить, что эффективность фагоцитоза низкая и обеспечивается большим вовлечением в процесс нейтрофилов и, скорее всего, указанный механизм является компенсаторным.

Удалось установить, что у мужчин старшей возрастной группы, имевших в анамнезе эрозивный гастрит и переболевших в лёгкой форме COVID-19, через 6–11 мес. адаптивный иммунный ответ характеризуется низким уровнем содержания зрелой Т-клеточной популяции (CD3$^+$) в 88,5% случаев, повышенным уровнем процессов лимфопролиферации (CD10$^+$) — в 23,1%, повышением общего уровня содержания лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов — соответственно 15,4; 34,6; 30,8%, повышенной клеточно-опосредованной цитотоксичностью (CD8$^+$) — в 65,4%, активностью процессов апоптоза (CD95$^+$) — в 38,5% (r=0,74–0,97; p <0,001).

Выявленные в работе иммунные дисбалансы у мужчин 50–60 лет могут способствовать развитию вторичного экологически зависимого иммунодефицита, особенно у лиц с повышенной цитотоксической активностью, ассоциированной с повышенной активностью процессов апоптоза на фоне дефицита дифференцированных Т-клеток и недостаточной активности врожденного иммунитета, что может быть предиктором осложнения после COVID-19 по имеющемуся хроническому заболеванию (эрозивный гастрит).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные концентрации цитотоксических клеток (CD8$^+$) на фоне выраженного дефицита общего содержания Т-лимфоцитов (CD3$^+$), низкой фагоцитарной защиты у обследованных мужчин 50–60 лет, имеющих в анамнезе заболевания ЖКТ (эрозивный гастрит) и проживающих в Арктическом регионе, через 6–11 мес. после COVID-19 могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе риска развития рецидива хронического заболевания. Повышенные концентрации фенотипов лимфоцитов с рецептором CD95$^+$ и фенотипов лимфоцитов с рецептором CD3$^+$, сочетанных с высокой фагоцитарной активностью обследованных, следует считать компенсаторной иммунной реакцией, что может служить благоприятным прогнозом и позволит исключить риск развития постковидных осложнений.

Состояние клеточного иммунного ответа у обследованных мужчин 50–60 лет, имеющих в анамнезе заболевания ЖКТ (эрозивный гастрит) и проживающих в Арктическом регионе, спустя 6–11 мес. после COVID-19 характеризуется повышенной цитотоксичностью (CD8$^+$) в 65,4% случаев, выраженным дефицитом Т-лимфоцитов (CD3$^+$) — в 88,5% и низкой фагоцитарной защитой — в 38,5%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Поповская — сбор и обработка данных, анализ литературных источников, написание текста; Л.С. Щёголева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.Е. Филиппова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Е.Ю. Шашкова — обзор литературы, сбор и обработка данных, анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи. 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 до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом учреждения.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. E.V. Popovskaya — collection and analysis of literature, writing the text; L.S. Shchegoleva — literature review, collection and analysis of literature, writing and editing the article; O.E. Filippova — collection and analysis of literature, writing the text; E.Yu. Shashkova — literature review, collection and analysis of literature, writing 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 work was supported by the Russian Science Foundation (grant № 22-25-20143, https://rscf.ru/project/22-25-20143)

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants according to the study protocol approved by the local ethical committee.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов О.А., Кокорев В.А. Климат в Арктической зоне России: анализ современных изменений и модельные проекции на XXI в. // Вестник Московского университета. Серия 5. География. 2016. № 1. С. 61–70. EDN: WGBHYT
2. 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. EDN: UPAJZA
3. Патент РФ на изобретение № 2753693 C1/ 19.08.21. Бюл. № 23. Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е., Морозова О.С., Щёголева Л.С. Способ выявления повышенной клеточно-опосредованной цитотоксичности лимфоцитов у людей в условиях Арктики. EDN: TBXXIM
4. Janas M.L., Groves P., Kienzle N., Kelso A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8$^+$ T cells independently of its effects on survival and proliferation // Journal of immunology (Baltimore, Md). 2005. Vol. 175, N 12. P. 8003–8010. doi: 10.4049/jimmunol.175.12.8003
5. Young T.K., Mäkinen T.M. The health of Arctic populations: Does cold matter? // Am J Hum Biol. 2010. Vol. 22, N 1. P. 129–133. doi: 10.1002/ajhb.20968
6. Борчев К.Ф. Ассоциация степени поражения лёгочной ткани с временем произвольной задержки дыхания у взрослых лиц, перенесших COVID-19 // Журнал медико-биологических исследований. 2022. Т. 10, № 4. С. 307–316. doi: 10.37482/2687-1491-Z115
7. Brosnahan S.B., Jonkman A.H., Kugler M.C., et al. COVID-19 and respiratory system disorders: current knowledge, future clinical and translational research questions // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2020. Vol. 40, N 11. P. 2586–2597. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314515
8. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 5. С. 183–222. doi: 1015829/1560-4071-2021-4487
9. Hacker K.A., Briss P.A., Richardson L., et al. COVID-19 and chronic disease: the impact now and in the future // Preventing Chronic Disease. 2021. Vol. 18. P. 210086. doi: 10.5888/pcd18.210086
10. Parkinson A., Matenge S., Desborough J., et al. The impact of COVID-19 on chronic disease management in primary care: lessons for Australia from the international experience // The Medical Journal of Australia. 2022. Vol. 216, N 9. P. 445–448. doi: 10.5694/mja2.51497
11. Su S., Shen J., Zhu L., et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges // Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2020. Vol. 13. P. 1756284820934626. doi: 10.1177/1756284820934626
12. Добродеева Л.К., Штаборов В.А., Меньшикова Е.А., Добродеев К.Г. Активность иммунных реакций в зависимости от характера питания и состояния органов желудочно-кишечного тракта. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. EDN: YXKMCL
13. Сабитова Н.Г., Муликова И.И., Николаева В.Н. Влияние условий жизни и обучения на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта у студентов и школьников // Синергия наук. 2018. № 29. С. 796–804. EDN: VNHMYW
14. Lin L., Jiang X., Zhang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // Gut. 2020. Vol. 69, N 6. P. 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013
15. Хаснулин В.И., Надточий Л.А., Хаснулин П.В. Патология органов пищеварения и экологически обусловленный северный стресс. В кн.: Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы 6-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции. Красноярск, 2006. С. 39–40. EDN: TOPAUL
16. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. EDN: WZIDLN doi: 10.15789/2220-7619-III-1440
17. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 3. С. 120–152. doi: 10.17116/profmed202023032120
18. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 3. С. 43582021. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4358
19. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 2630. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
20. Akarsu C., Karabulut M., Aydin H., et al. Association between acute pancreatitis and COVID-19: could pancreatitis be the missing piece of the puzzle about increased mortality rates? // Journal of Investigative Surgery. 2022. Vol. 35, N 1. P. 119–125. doi: 10.1080/08941939.2020.1833263
21. 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
22. Agafonova E., Reshetnikova I., Rizvanova F. Mucosal immunity after novel COVID-19 Infection – virus-induced immunosuppression: preliminary study // Bionanoscience. 2022. Vol. 12, N 4. P. 1473–1481. doi:10.1007/s12668-022-01020-x
23. Щёголева Л.С., Сергеева Т.Б., Шашкова Е.Ю., и др. Особенность 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

24. Varghese J., Sandmann S., Ochs K., et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19 // Sci Rep. 2021. Vol. 11. P. 12775. doi: 10.1038/s41598-021-91270-8
25. Mohiuddin Chowdhury A.T.M., Karim M.R., Ali M.A., et al. Clinical Characteristics and the Long-Term Post-recovery Manifestations of the COVID-19 Patients-A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study // Frontiers in Medicine. 2021. Vol. 8. P. 663670. doi: 10.3389/fmed.2021.663670
26. Torres Rives B., Zúñiga Rosales Y., Mataran Valdés M., et al. Assessment of changes in immune status linked to COVID-19 convalescent and its clinical severity in patients and uninfected exposed relatives // Immunobiology. 2022. Vol. 227, N 3. P. 152216. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152216
27. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 311–326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312
28. Kared H., Redd A.D., Bloch E.M., et al. SARS-CoV-2-specific $CD8^+$ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals // J Clin Invest. 2021. Vol. 131, N 5. P. e145476. doi: 10.1172/JCI145476
29. Luo L., Liang W., Pang J., et al. Dynamics of TCR repertoire and T cell function in COVID-19 convalescent individuals // Cell Discovery. 2021. Vol. 7, N 1. P. 89. doi: 10.1038/s41421-021-00321-x
30. Agrati C., Sacchi A., Bordoni V., et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19) // Cell Death Differ. 2020. Vol. 27, N 11. P. 3196–3207. doi: 10.1038/s41418-020-0572-6
31. Leonardi A.J., Proenca R.B. Akt-fas to quell aberrant T cell differentiation and apoptosis in COVID-19 // Frontiers in Immunology. 2020. Vol. 11. P. 600405. doi: 10.3389/fimmu.2020.600405

REFERENCES

1. Anisimov OA, Kokorev VA. Climate in the Arctic zone of Russia: analysis of current changes and modeling trends for the 21st century. Moscow university bulletin. Series 5. Geography. 2016;(1):61–70. EDN: WGBHYT
2. Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. The influence of migration and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes. Ekaterinburg: UrO RAN, 2018. (In Russ.) EDN: UPAJZA
3. Patent RUS № 2753693 C1/ 19.08.21. Byul. № 23. Shashkova EYu, Filipova OE, Morozova OS, Shchyogoleva LS. Method for identifying increased cell-mediated cytotoxicity of lymphocytes in people in Arctic conditions. EDN: TBXXIM
4. Janas ML, Groves P, Kienzle N, et al. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8+ T cells independently of its effects on survival and proliferation. *Journal of immunology (Baltimore, Md)*. 2005;175(12):8003–8010. doi: 10.4049/jimmunol.175.12.8003
5. Young TK, Mäkinen TM. The health of Arctic populations: Does cold matter? *Am J Hum Biol*. 2010;22(1):129–133. doi: 10.1002/ajhb.20968
6. Borchev KF. Association between the degree of lung tissue damage and voluntary breath-holding time in adults after COVID-19. *Journal of Medical and Biological Research*. 2022;10(4):307–316. doi: 10.37482/2687-1491-Z115
7. Brosnahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, et al. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(11):2586–2597. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314515
8. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5): 183–222. doi:1015829/1560-4071-2021-4487
9. Hacker KA, Briss PA, Richardson L, et al. COVID-19 and Chronic Disease: The Impact Now and in the Future. *Preventing Chronic Disease*. 2021;18:210086. doi: 10.5888/pcd18.210086
10. Parkinson A, Matenge S, Desborough J, et al. The impact of COVID-19 on chronic disease management in primary care: lessons for Australia from the international experience. *The Medical Journal of Australia*. 2022;216(9):445–448. doi: 10.5694/mja2.51497
11. Su S, Shen J, Zhu L, et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020;13:1756284820934626. doi: 10.1177/1756284820934626
12. Dobrodeeva LK, Shtaborov VA, Men'shikova EA, Dobrodeev KG. The activity of immune reactions depending on the nature of nutrition and the condition of the gastrointestinal tract. Ekaterinburg: UrO RAN, 2018. EDN: YXKMCL
13. Sabitova NG, Mulikova II, Nikolaeva VN. The influence of living and learning conditions on the development of diseases of the gastrointestinal tract in students and schoolchildren. *Sinergiya nauk*. 2018;29:796–804. (In Russ.) EDN: VNHMYW
14. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013
15. Hasnulin VI, Nadtochij LA, Hasnulin PV. Pathology of the digestive system and ecologically conditioned northern stress. In: *Clinical, epidemiological and ethnoecological problems of diseases of the digestive system. Proceedings of the 6th East Siberian Gastroenterological Conference*. Krasnoyarsk, 2006;39–40. (In Russ.) EDN: TOPAUL
16. Smirnov VS, Totolyan AA. Innate immunity in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(2):259–268. EDN: WZIDLN doi: 10.15789/2220-7619-III-1440
17. Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Interim guidelines: Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19). *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;23(3–2):120–152. doi: 10.17116/profmed202023032120
18. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4358
19. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19)

pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
20. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, et al. Association between acute pancreatitis and COVID-19: could pancreatitis be the missing piece of the puzzle about increased mortality rates? *Journal of Investigative Surgery*. 2022;35(1):119–125. doi: 10.1080/08941939.2020.1833263
21. 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
22. Agafonova E, Reshetnikova I, Rizvanova F. Mucosal Immunity after novel COVID-19 Infection – virus-induced immunosuppression: preliminary study. *Bionanoscience*. 2022;12(4):1473–1481. doi:10.1007/s12668-022-01020-x
23. 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
24. Varghese J, Sandmann S, Ochs K, et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:12775. doi: 10.1038/s41598-021-91270-8
25. Mohiuddin Chowdhury ATM, Karim MR, Ali MA, et al. Clinical characteristics and the long-term post-recovery manifestations of the COVID-19 patients-a prospective multicenter cross-sectional study. *Frontiers in medicine*. 2021;(8):663670. doi: 10.3389/fmed.2021.663670
26. Torres Rives B, Zúñiga Rosales Y, Mataran Valdés M, et al. Assessment of changes in immune status linked to COVID-19 convalescent and its clinical severity in patients and uninfected exposed relatives. *Immunobiology*. 2022;227(3):152216. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152216
27. Arsentieva NA, Lyubimova NE, Bacunov OK, et al. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the disease and following complete recovery. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(2):311–326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312
28. Kared H, Redd AD, Bloch EM, et al. SARS-CoV-2-specific $CD8^+$ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131(5):e145476. doi: 10.1172/JCI145476
29. Luo L, Liang W, Pang J, et al. Dynamics of TCR repertoire and T cell function in COVID-19 convalescent individuals. *Cell Discovery*. 2021;7(1):89. doi: 10.1038/s41421-021-00321-x
30. Agrati C, Sacchi A, Bordoni V, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19). *Cell Death Differ*. 2020;27(11):3196–3207. doi: 10.1038/s41418-020-0572-6
31. Leonardi AJ, Proenca RB. Akt-fas to quell aberrant T cell differentiation and apoptosis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:600405. doi: 10.3389/fimmu.2020.600405

ОБ АВТОРАХ

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

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

Филиппова Оксана Евгеньевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6117-0562;
eLibrary SPIN: 8507-7525
e-mail: oxana_filippova_85@mail.ru

***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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

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

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

Oksana E. Filippova, Cand. Sci (Biology);
ORCID: 0000-0001-6117-0562;
eLibrary SPIN: 8507-7525;
e-mail: oxana_filippova_85@mail.ru

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