

Фагоцитарная активность лейкоцитов у пациентов с COVID-19

М.П.Костинов^{1,2}, В.В.Гайнитдинова^{1,2}, В.Н.Осипцов³, И.В.Бишева¹, С.А.Сходова¹, Е.А.Хромова², И.А.Баранова⁴, Н.О.Крюкова⁴ ✉, Е.С.Соколова², А.Г.Чучалин⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5А

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное казенное учреждение здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»: 143914, Россия, Московская обл., Балашиха, мкрн Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, владение 101

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

При попытках детализировать воспалительные механизмы, возникающие при SARS-CoV-2, выявлено значимое усиление регуляции циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также активация клеток врожденного иммунитета. **Целью** исследования явилось изучение фагоцитарной активности (ФА) лейкоцитов у госпитализированных пациентов с COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). **Материалы и методы.** Проведено исследование ФА лейкоцитов у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированным поражением легких ($n = 105$: 69 мужчин, 36 женщин; средний возраст — 43,5 (37; 51) года; средняя длительность заболевания до госпитализации — 6 (4; 8) дней). С помощью кластерного анализа в зависимости от тяжести COVID-19 выделены 2 группы (кластера) пациентов: 1-я ($n = 34$) — заболевание среднетяжелого течения, 2-я ($n = 71$) — легкого течения. Для определения ФА нейтрофилов и моноцитов в периферической крови применялся метод проточной цитофлуориметрии с определением нейтрофильного (НИ) и моноцитарного (МИ) индекса. **Результаты.** Медиана НИ составила 97,9 (96,3; 99) %, МИ — 91,2 (84,6; 95), что соответствует интервалу нормальных референсных значений. Однако по результатам корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь между МИ и показателем насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2) ($r = 0,21$; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,005–0,39; $p = 0,04$); обратная корреляция МИ с уровнем С-реактивного белка ($r = -0,31$; 95 %-ный ДИ — (-0,11) до (-0,48); $p = 0,003$) и степенью поражения легких по данным компьютерной томографии ($r = -0,2$; 95 %-ный ДИ — (-0,11) до (-0,48); $p = 0,05$). МИ в группе среднетяжелого течения COVID-19 был статистически значимо ниже такового в группе легкого течения COVID-19 (86,7 (81,4; 91,7) и 92,6 (86,5; 95,4); $p = 0,01$). Через 30 дней после начала лечения в динамике МИ у исходно более тяжелых пациентов статистически значимо увеличился и стал сопоставим с таковым у пациентов с легким течением. НИ в крови не зависел от исходной степени тяжести и не менялся в динамике. **Заключение.** Установлено, что при осложненных формах инфекции SARS-CoV-2 снижается ФА моноцитарно-макрофагального звена врожденного иммунитета. Степень снижения ФА моноцитов напрямую связана с тяжестью COVID-19 и становится сопоставимой с МИ у пациентов с легким течением через 30 дней после начала лечения.

Ключевые слова: COVID-19, фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, нейтрофильный индекс, моноцитарный индекс.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» (протокол № 11 / 2020 от 26.11.20). У каждого пациента получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

© Костинов М.П. и соавт., 2024

Для цитирования: Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Осипцов В.Н., Бишева И.В., Сходова С.А., Христова Е.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О., Соколова Е.С., Чучалин А.Г. Фагоцитарная активность лейкоцитов у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 846–856. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-846-856

Phagocytic activity of leukocytes in patients with COVID-19

Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Vilia V. Gainitdinova^{1,2}, Valery N. Osiptsov³, Irina V. Bisheva¹, Svetlana A. Skhodova¹, Ekaterina A. Khromova², Irina A. Baranova⁴, Nadezhda O. Kryukova⁴ ✉, Elizaveta S. Sokolova², Alexander G. Chuchalin⁴

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”: Malyy Kazenny per. 5A, 105064, Moscow, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

- ³ Federal State Budgetary Institution of Healthcare “Main Military Clinical Hospital of the Troops of the National Guard of the Russian Federation”: Vishnyakovskoye shosse, property 101, mkr Nikol'sko-Arkhangelskiy, Moskovskaya obl., Balashikha, 143914, Russia
- ⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The initial efforts to describe the inflammatory mechanisms associated with SARS-CoV-2 have revealed upregulation of circulating proinflammatory cytokines as well as activation of innate immune cells. **The aim** of the study was to investigate the phagocytic activity of leukocytes in hospitalized patients with COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). **Methods.** The phagocytic activity of leukocytes was studied in admitted patients with COVID-associated lung disease ($n = 105$). The mean age of the studied patients was 43.5 (37; 51) years; 69 for men, and 36 for women; the mean duration of the disease before hospitalization was 6 (4; 8) days. Using cluster analysis, two groups of patients (clusters) were formed according to the severity of COVID-19: Group 1 with the moderate course ($n = 34$) and Group 2 with the mild course ($n = 71$). Flow cytometry with determination of neutrophil (NI) and monocyte index (MI) was used to determine the phagocytic activity of neutrophils and monocytes in the peripheral blood. **Results.** The median NI in the studied patients was 97.9% (96.3; 99); the mean median MI was 91.2% (84.6; 95). The correlation analysis revealed statistically significant direct correlation of MI with SpO₂ level ($r = 0.21$; 95% CI: 0.005 – 0.39; $p = 0.04$); inverse correlation of MI with CRP level ($r = -0.31$; 95% CI: -0.11 to -0.48 ; $p = 0.003$) and degree of lung damage by CT ($r = -0.2$; 95% CI: -0.11 to -0.48); $p = 0.05$). MI in the group with moderate course was statistically significantly lower than in the group with mild course of COVID-19 (86.7 (81.4; 91.7) and 92.6 (86.5; 95.4), $p = 0.01$). The blood MI of the initially more severe patients statistically significantly increased. **Conclusion.** Complicated forms of SARS-CoV-2 infection lead to a decrease in phagocytic activity of the monocytic-macrophage link of innate immunity. The degree of decrease in monocyte phagocytic activity is directly related to the severity of COVID-19, and the MI is comparable in the patients with severe and mild course after 30 days of treatment.

Key words: COVID-19; phagocytic activity of neutrophils and monocytes; neutrophil and monocyte index.

Conflict of interest. There are no conflicts of interest.

Financing. No financial support was provided for the study.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study was approved by the Ethical Committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” (Minutes No.11/2020 of November 26, 2020). Each patient gave written informed voluntary consent to participate in the study.

© Kostinov M.P. et al., 2024

For citation: Kostinov M.P., Gainitdinova V.V., Osipov V.N., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Khromova E.A., Baranova I.A., Kryukova N.O., Sokolova E.S., Chuchalin A.G. Phagocytic activity of leukocytes in patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 846–856 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-846-856

Для выявления ключевых факторов, которые оказывают влияние на степень тяжести COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), важен подробный анализ механизмов иммунной системы [1–3]. При первоначальных попытках детализировать воспалительные механизмы, возникающие при SARS-CoV-2, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлено заметное усиление регуляции циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также активация клеток врожденного иммунитета, в первую очередь моноцитов [4].

Известно, что врожденный иммунитет играет важную роль в борьбе с вирусной инфекцией на ранних стадиях для предотвращения виремии. Кроме того, активация клеток фагоцитоза, таких как макрофаги, моноциты, дендритные клетки и нейтрофилы, имеет решающее значение для запуска адаптивного иммунитета. Эти клетки выявляют вирусную инфекцию с помощью паттерн-распознающих рецепторов (Pattern Recognition Receptors – PRRs) для обнаружения патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs) и ассоциированных с опасностью молекулярных паттернов (Damage-Associated Molecular Patterns – DAMPs) [5].

При COVID-19 и активации резидентных альвеолярных макрофагов, CD68⁺CD169⁺ макрофагов лимфатических узлов и CCR2⁺ моноцитов через PRRs запускается выработка интерферона (IFN)- γ типа I и других провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-6, IL-1 β и фактора некроза опухоли- α

(TNF)- α), обладающих эффективной противовирусной активностью и в то же время способствующих повреждению легочной ткани и воспалению. Макрофаги и моноциты вырабатывают многочисленные хемокины (CCL2, CXCL8, CXCL10 и т. п.), привлекающие другие клетки врожденного и адаптивного иммунитета к месту инфекции. Фагоциты координируют воспалительную реакцию и играют ключевую роль в связи между врожденным и адаптивным иммунитетом [6, 7].

В связи с более высокой продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов при тяжелом течении COVID-19 повышается и связанная с иммунопатологией активность нейтрофилов. Нейтрофилы являются еще одним ведущим компонентом врожденного иммунитета. Они также выполняют целый ряд других иммунных функций, таких как высвобождение ловушек (Neutrophil Extracellular Traps – NETs) для инактивации вирусной инфекции и синтез цитокинов, обеспечивающих ограничение репликации вируса [8]. При вирусной инфекции нейтрофилы привлекаются к месту и способствуют уничтожению вирусов с помощью активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species – ROS) и фагоцитоза. В дополнение к транспортировке к местам заражения для фагоцитоза вирусов нейтрофилы могут инициировать, увеличивать и / или подавлять адаптивные иммунные эффекторные процессы, способствуя двустороннему взаимодействию с Т-клетками [8, 9]. Показано, что наличие нейтрофилов и кластера макрофагов-1 являются признаком тяжелой формы

COVID-19. Также у пациентов с тяжелой формой COVID-19 выявлены гены, связанные с воспалительной реакцией и хемотаксисом миелоидных клеток, фагоцитов и гранулоцитов, в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [10].

Все больше данных свидетельствует о том, что нарушение функции фагоцитов у пациентов с COVID-19 и поражением легких связано с повышенной восприимчивостью к вторичным инфекциям. Обнаружено, что у пациентов с COVID-19 могут развиваться вторичные бактериальные или грибковые инфекции. Повышение регуляции маркеров активации и подавление фагоцитоза золотистого стафилококка в циркулирующих фагоцитах у пациентов с COVID-19 показано D.S.Koenis et al. [5], однако исследований, посвященных изучению фагоцитоза при COVID-19, не так много.

Целью данного исследования стало изучение фагоцитарной активности (ФА) лейкоцитов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с ноября 2020 по июнь 2022 г. проведено одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное исследование на базе Федерального государственного казенного учреждения здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (ФГКУЗ «ГВКГ ВНГ России») и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» (ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»). Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» (Москва), протокол заседания этического Комитета № 11 / 2020 от 26.11.20).

Пациенты. В исследование включены пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ($n = 105$: 69 мужчин, 36 женщин; средний возраст — 43,5 (37,0; 51,0) года; индекс массы тела — 27,4 (25,0; 30,1) кг / м²; средняя длительность заболевания до госпитализации — 6 (4; 8) дней), госпитализированные для лечения в инфекционное отделение ФГКУЗ «ГВКГ ВНГ России». COVID-19 подтвержден лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей исследован методом полимеразной цепной реакции) и / или клиничко-рентгенологически (наличие характерных для COVID-19 клинической картины и признаков вирусного поражения легких). При установлении диагноза, определении тяжести заболевания и назначении лечения руководствовались Временными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 9 от 26.10.20).

Пациенты, включенные в исследование, соответствовали всем критериям включения и исключения.

Критерии не включения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- выраженные врожденные дефекты / тяжелые хронические заболевания;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний;
- положительная реакция на вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С;
- прием препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала исследования;
- длительное (> 14 дней) применение иммунодепрессантов, глюкокортикостероидов;
- любые оперативные вмешательства в течение 1 мес. до включения в исследование;
- аутоиммунные заболевания;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании;
- неспособность к соблюдению условий протокола.

Пациенты получали базисную терапию согласно степени тяжести COVID-19, указанной в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (фавипиравир 200 мг по схеме, эноксапарин 0,4 мг в сутки подкожно, дексаметазон 8–12 мг в сутки; при уровне С-реактивного белка (СРБ) ≥ 60 мг / л — тоцилизумаб 400 мг в сутки) [11].

У всех больных оценивались демографические показатели, сроки заболевания, симптомы, проведенное до госпитализации лечение, данные объективного обследования, результаты проведенных при поступлении лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, СРБ, коагулограмма, уровень D-димера, ФА лейкоцитов) и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

Общий анализ крови (эритроциты, лейкоциты, относительное и абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов) проводился на автоматизированном гематологическом анализаторе ХЕ 2100 (*Sysmex Corporation*, Япония). Использовались образцы цельной крови, взятой у пациентов при поступлении.

ФА моноцитов и гранулоцитов (нейтрофилов) крови исследовались на проточном цитофлуориметре FC-500 *Beckman Coulter* путем определения ФА лейкоцитов периферической крови по отношению к *Staphylococcus aureus*. Доля флуоресцирующих (фагоцитировавших) нейтрофилов и моноцитов (нейтрофильный (НИ) и моноцитарный (МИ) индексы) высчитывалась автоматически и выводилась в соответствующих гистограммах таблиц статистики.

ФА моноцитов и гранулоцитов (нейтрофилов) крови оценивалась у всей когорты пациентов ($n = 105$), в группах — в зависимости от тяжести заболевания (среднетяжелое и легкое течение; $n = 34$ из 71) и в динамике через 14 и 30 дней (у пациентов ($n = 45$), получавших стандартное лечение).

Обработка биоматериала проводилась в лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова».

КТ легких проводилась на спиральном компьютерном томографе *Aquillion TSX-101A* (*Toshiba Medical Medical Systems*, Япония), толщина среза — 1 мм, *pitch* — 1,5) при поступлении.

Для оценки выраженности (объем, площадь, протяженность) изменений в легких у пациентов с предполагаемой / известной COVID-ассоциированной пневмонией использовалась адаптированная эмпирическая визуальная шкала, основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани с наибольшим поражением:

- отсутствие характерных проявлений (КТ-0);
- минимальный объем / распространенность (< 25 % объема легких) (КТ-1);
- средний объем / распространенность (25–50 % объема легких) (КТ-2);
- значительный объем / распространенность (50–75 % объема легких) (КТ-3);
- субтотальный объем / распространенность (> 75 % объема легких) (КТ-4).

Статистическая обработка. Описательная статистика для количественных переменных представлена медианой (*Me*) и интерквартильным размахом для переменных, распределение которых отлично от нормального, и средним и стандартным отклонением для переменных, распределение которых соответствует нормальному. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Количественные показатели между двумя независимыми группами сравнивались с использованием критерия Стьюдента (нормальное распределение) и критерия Манна–Уитни (разрешение данных отлично от нормального).

Кластерный анализ проводился методом *K-means*, для оценки качества кластеризации оценивалась силуэтная мера. Корреляционный анализ проводился с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена, для оценки линии регрессии и ее 95%-го доверительного интервала (ДИ) применялся робастный линейный регрессионный анализ.

Динамика фагоцитарных индексов оценивалась с помощью построения линейной модели смешанных эффектов. Оценка динамики проводилась в зависимости от тяжести течения (на момент госпитализации), в этом случае время, степень тяжести и их взаимодействие (время × тяжесть) были фиксированными факторами, отдельные пациенты — случайными факторами. Для оценки параметров линейной модели смешанных эффектов (LMEM) применялся пакет *lme4*. Для каждой построенной модели проведена проверка применимости метода (нормальность распределения и однородность дисперсии остатков) с использованием пакета *DHARMa*. Если были выявлены нарушения условий применения, строилась линейная модель смешанных эффектов с использованием метода робастной оценки в пакете *Robustlmm* (*robLMEM*). Оценки степеней свободы для построенных моделей были получены с использованием приближения Саттертуэйта. Для каждой модели представлены *marginal R-squared* (R^2m , *only fixed effects*) и *conditional R-squared* (R^2c , *fixed and random effects*).

Апостериорные тесты были выполнены с использованием соответствующих контрастов в рамках рассчитанных линейных моделей смешанных эффектов при помощи пакета *lmerTest*.

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчеты и графики выполнены с использованием среды статистического программирования *R* (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

Результаты

У госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких проведено исследование ФА лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов). Поражение легких средней тяжести наблюдалось у 34 (32,4 %) пациентов, легкое — у 71 (67,6 %). Клиническая картина отражена в таблице.

В зависимости от степени тяжести течения COVID-19 обследуемые пациенты были распределены на 2 группы. Тяжесть заболевания определяется совокупностью факторов, поэтому проводился кластерный анализ распределения всех пациентов ($n = 105$) на основе ряда показателей (см. таблицу). В качестве факторов для кластерного анализа были отобраны следующие показатели:

- уровень пульсоксиметрии (SpO_2) как показатель тяжести дыхательной недостаточности;
- СРБ, характеризующий интенсивность воспалительных процессов в организме;
- уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), с помощью которого также характеризуется выраженность системного воспаления при COVID-19.

Результаты кластерного анализа представлены на рис. 1.

Силуэтная мера, характеризующая качество кластеризации, составила 0,65, что можно интерпретировать как обоснованное разделение [12].

По сравнению со вторым первый выделенный кластер характеризуется более высоким уровнем СРБ (20,1 (10,9; 43,2) мг / мл vs 2,2 (0,3; 10,7) мг / мл; $p < 0,001$), более высоким уровнем АСТ (32,9 (28,2; 44,9) ед. / л vs 26,2 (20; 34,9) ед. / л; $p = 0,003$) и более низким показателем пульсоксиметрии (94 (94; 95) % vs 96 (96; 96) %; $p < 0,001$). Показатель поражения легких по КТ не был включен непосредственно в кластерный анализ из-за сильной связи с SpO_2 (который в данном случае показал чуть более высокую дифференцирующую способность), однако стоит отметить статистически значимую разницу и существенное различие *Me* данного показателя в выделенных кластерах (35 (30; 43,5) % vs 12 (7; 18) %; $p < 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, пациентов первого кластера ($n = 34$) можно условно обозначить как более тяжелых, а пациентов второго кластера ($n = 71$) — как более легких, что согласно клиническим рекомендациям [11] соответствует критериям средней и легкой степени тяжести COVID-19 соответственно. Выделенные группы не зависели от длительности заболевания на момент госпитализации (6,0 (3,5; 7,5) дней в группе со среднетяжелым течением и 5 (4; 8) дней в группе с легким течением; $p = 0,83$) и возраста пациента (45 (38; 51)

Таблица
Клинико-лабораторная характеристика обследуемых пациентов с COVID-19; Me (Q1; Q3)

Table
Clinical and laboratory characteristics of the studied patients with COVID-19, Me (Q1; Q3)

Показатели	Все пациенты (n = 105)	Среднетяжелое течение (n = 34)	Легкое течение (n = 71)	p
Возраст, годы	43,5 (37;51)	44,8 (39;51)	42,9 (37;49)	0,44
Длительность заболевания до госпитализации, дни	6 (4; 8)	6 (3,5; 7,5)	5 (4; 8)	0,83
Продолжительность госпитализации, койко-дни	18 (14; 24)	22 (17,5; 26,5)	17 (14; 21,8)	0,011
Лихорадка, дни	1 (0; 4)	1 (1; 5)	1 (0; 4)	0,22
ЧДД в минуту	18 (18; 20)	21 (20; 21)	18 (18; 18)	< 0,001
ЧСС в минуту	74 (67; 87)	90 (83,5; 94)	69,5 (65,2; 76,8)	< 0,001
SpO ₂ , %	96 (95; 96)	94 (94; 95)	96 (96; 96)	< 0,001
Поражение легких по данным КТ ОГК, %	15 (10; 30)	35 (30; 43,5)	12 (7; 18)	< 0,001
Лейкоциты, × 10 ⁹	5 (3,7; 6,9)	5,3 (3,6; 7,1)	5 (3,8; 6,3)	0,84
Эритроциты, × 10 ⁹	5 (0,6)	4,8 (0,7)	5 (0,5)	0,07
Гемоглобин, г / л	146 (135; 156)	145 (136; 154)	147 (134; 156)	0,93
Тромбоциты, × 10 ⁹	221,8 (64,5)	205 (53,6)	228,6 (67,5)	0,06
Сегментоядерные нейтрофилы, %	66 (57,3; 75)	69 (63; 77,5)	64 (53,6; 72,2)	0,02
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,7 (3,8)	6 (3,7)	7,1 (3,9)	0,33
Нейтрофилы, × 10 ⁹	3,1 (2,2; 4,9)	3,4 (2,5; 5,4)	2,9 (2,1; 4,4)	0,30
Лимфоциты, %	23,5 (12,1)	18,1 (8,6)	25,7 (12,7)	< 0,001
Лимфоциты, × 10 ⁹	1,2 (0,7)	0,99 (0,57)	1,3 (0,7)	0,011
СОЭ, мм / ч	25 (16; 34)	28 (20; 38)	21 (16; 30)	0,05
Нейтрофилы / лимфоциты	0,72 (0,31; 2,34)	1,11 (0,19; 3,6)	0,72 (0,37; 1,8)	0,94
АЛТ, ед.	30,9 (19,6; 48)	35 (26; 50,5)	29,1 (18,7; 44,7)	0,15
АСТ, ед.	29 (21; 39)	32,9 (28,2; 44,9)	26,2 (20; 34,9)	0,003
СРБ, мг / л	5,5 (0,7; 20,1)	20,1 (10,9; 43,2)	2,15 (0,34; 10,67)	< 0,001
D-димер, нг /мл	276 (104,5; 456)	191 (100; 446,8)	285 (166; 461)	0,46
Фибриноген, г / л	3 (2,5; 3,8)	3 (2,7; 4,2)	2,9 (2,5; 3,7)	0,40
МИ, %	91,2 (84,6; 95)	86,7 (81,4; 91,7)	92,6 (86,5; 95,4)	0,012
НИ, %	97,9 (96,3; 99)	98 (95,2; 98,8)	97,8 (96,5; 99)	0,73

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация крови кислородом; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; МИ – моноцитарный индекс крови; НИ – нейтрофильный индекс крови; данные представлены как медиана и 25-й, 75-й проценти (Me (Q1; Q3)).

Note: The data are presented as median and 25th; 75th percentiles (Me (Q1; Q3)).

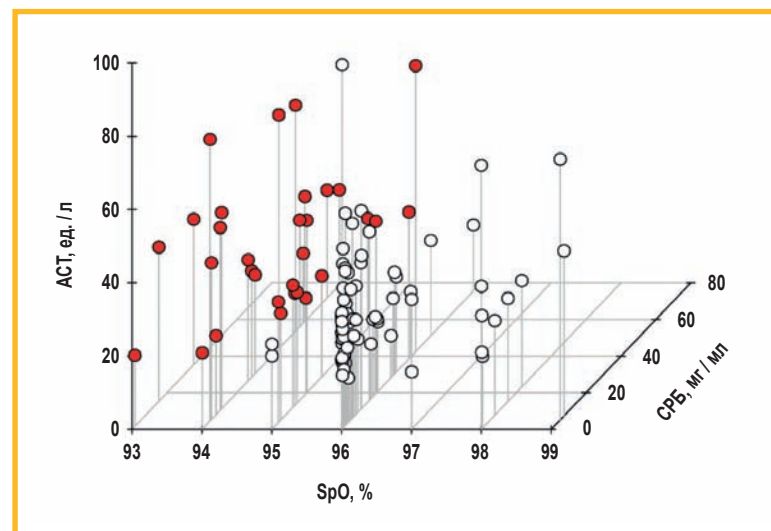


Рис. 1. Результаты кластерного анализа пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар
Примечание: SpO₂ – сатурация крови кислородом; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок.

Figure 1. Results of cluster analysis of the patients with COVID-19 on admission to the hospital

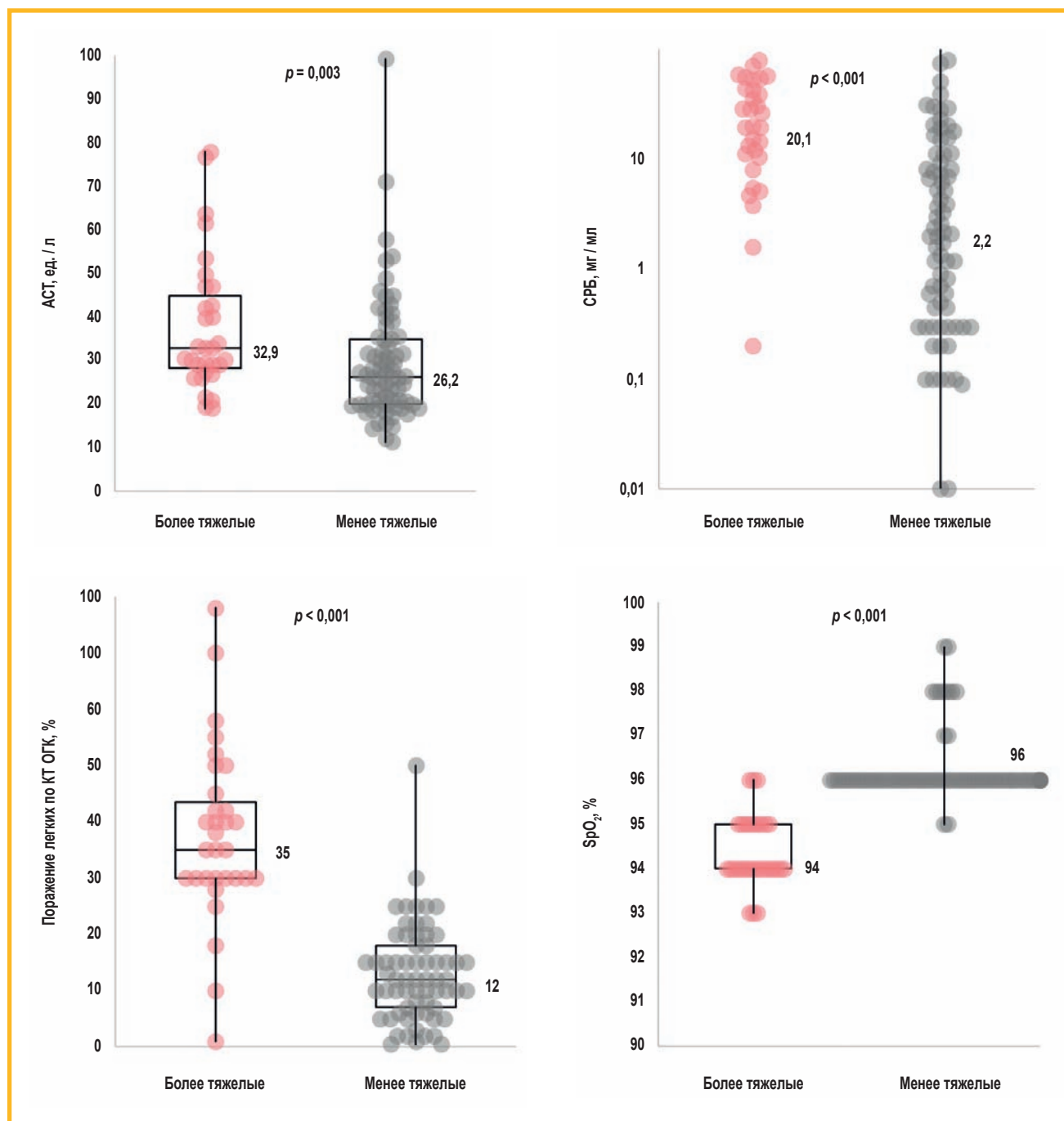


Рис. 2. Результаты кластерного анализа пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар (отдельно каждый фактор)
Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом.

Figure 2. Results of cluster analysis of the patients with COVID-19 on admission to the hospital (each factor separately)

и 43 (37,2; 47) года соответственно; $p = 0,47$). В группе со среднетяжелым течением была несколько выше доля мужчин, по сравнению с группой более легких пациентов (80 % (25 / 31) vs 60 % (45 / 74); $p = 0,08$). Длительность лихорадки не различалась в выделенных группах (1 (1; 5) день – в группе со среднетяжелым течением и 1 (0; 4) день – в группе с более легким течением заболевания; $p = 0,22$), но длительность госпитализации (количество дней в стационаре) была статистически значимо выше в группе более тяжелых пациентов по сравнению с более легкими (22,0 (17,5; 26,5) дня vs 17,0 (14,0; 21,8) дней; $p = 0,01$).

Для определения ФА нейтрофилов и моноцитов в периферической крови использовались НИ и МИ. *Me* НИ составила 97,9 (96,3; 99) %; *Me* МИ – 91,2 (84,6; 95) %. В целом полученные результаты составляли интервалы нормальных референсных значений.

По данным корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая корреляция МИ в крови и показателя SpO₂ ($\rho = 0,21$; 95%-ный ДИ – 0,005–0,39; $p = 0,04$); обратная корреляция МИ в крови с уровнем СРБ ($\rho = -0,31$; 95%-ный ДИ – (-0,11) – (-0,48; $p = 0,003$) и степенью поражения легких по КТ ($\rho = -0,2$; 95%-ный ДИ – (-0,11) – (-0,48; $p = 0,05$)).

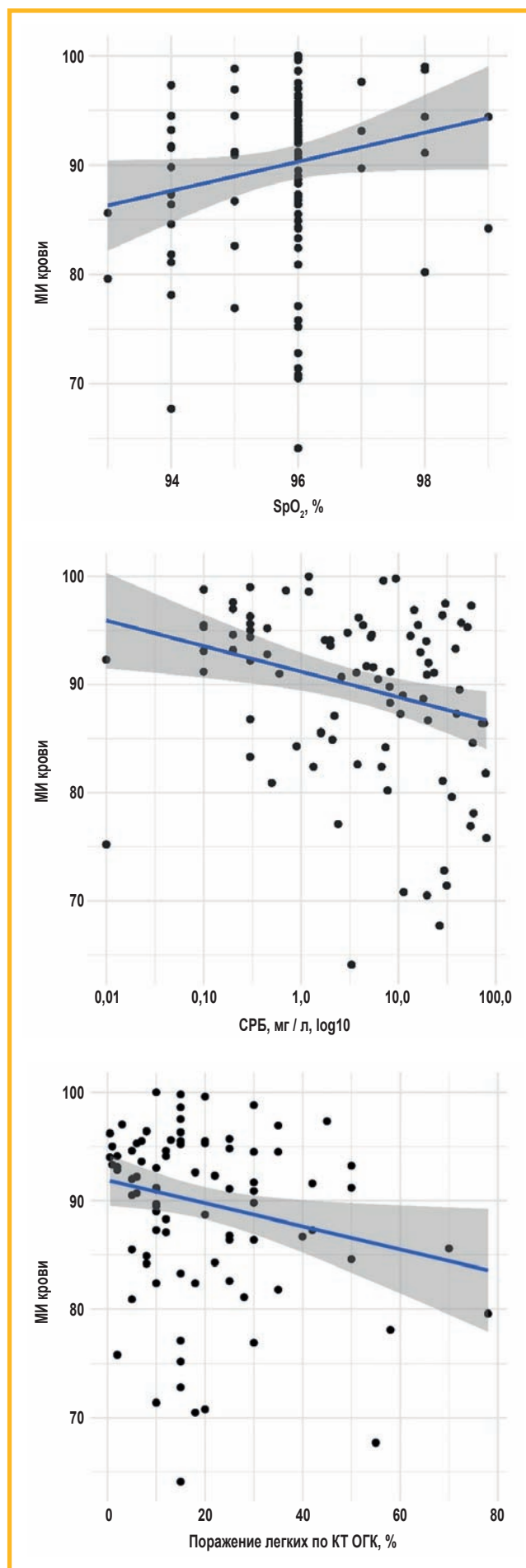


Рис. 3. Взаимосвязь моноцитарного индекса в крови с показателями сатурации крови кислородом, С-реактивного белка и степенью поражения легких по данным компьютерной томографии (на момент поступления в стационар)

Примечание: МИ – моноцитарный индекс крови; SpO₂ – сатурация крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; для расчета линии регрессии и ее 95%-ного доверительного интервала применялся робастный линейный регрессионный анализ.

Figure 3. The relationship between the monocyte index in the blood and the indicators of blood oxygen saturation, C-reactive protein and the degree of lung damage according to computed tomography data (on admission to the hospital).

Note: Robust linear regression analysis was used to calculate the regression line and its 95 % confidence interval.

(рис. 3). Таким образом, более высокий МИ крови (на момент госпитализации) ассоциирован с более низким уровнем СРБ и меньшей степенью поражения легких по КТ ОГК и более высокими показателями пульсоксиметрии.

Также проводился анализ в зависимости от исходной степени тяжести заболевания. МИ крови в зависимости от степени тяжести на момент госпитализации в группе пациентов со среднетяжелым течением был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с легким течением COVID-19: 86,7 (81,4; 91,7) vs 92,6 (86,5; 95,4); $p = 0,01$ (рис. 4).

На следующем этапе проведен анализ данных в динамике в зависимости от исходной степени тяжести заболевания на выборке из 45 пациентов (группа контроля – лица, получавшие стандартное лечение). Установлено, что динамика МИ в крови через 30 дней после начала лечения взаимосвязана с исходной степенью тяжести заболевания (LМЕМ: динамика через 14 дней ($p = 0,57$), динамика через 30 дней ($p = 0,43$), исходная степень тяжести ($p = 0,09$), динамика через 14 дней в значимости от исходной степени тяже-

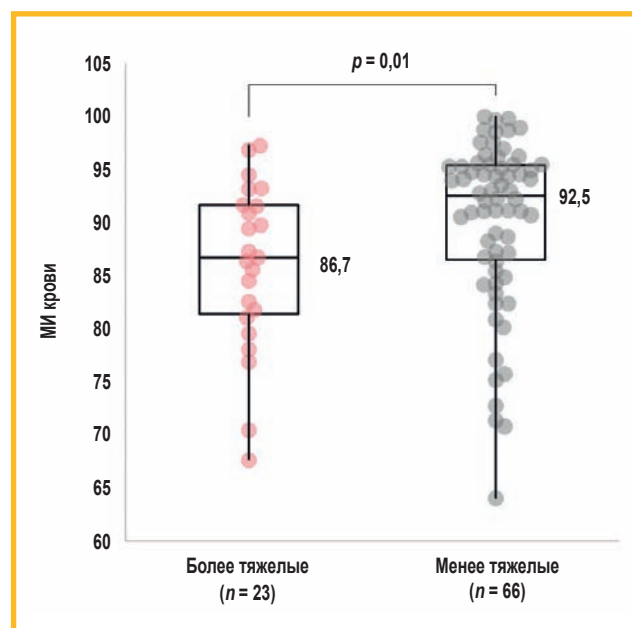


Рис. 4. Моноцитарный индекс крови в зависимости от степени тяжести заболевания на момент госпитализации

Примечание: МИ – моноцитарный индекс крови.

Figure 4. Blood monocyte index depending on the disease severity upon admission

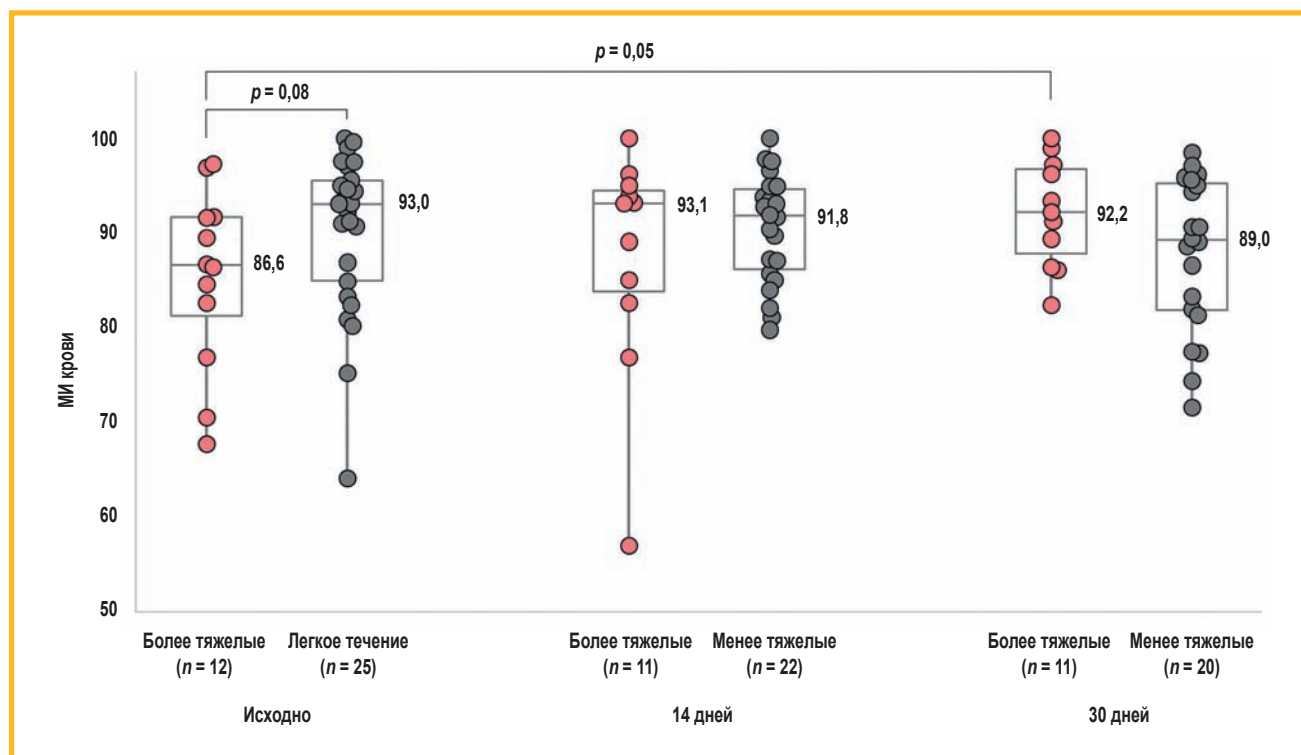


Рис. 5. Динамика моноцитарного индекса в крови в зависимости от степени тяжести на момент госпитализации (у пациентов группы контроля)

Примечание: МИ – моноцитарный индекс крови; p – результаты апостериорных сравнений в рамках соответствующей смешанной линейной модели.

Figure 5. Changes in the blood monocytic index depending on the disease severity upon admission (in the control group)

Note: p – results of a posteriori comparisons within the corresponding mixed linear model.

сти ($p = 0,65$), динамика через 30 дней в значимости от исходной степени тяжести ($p = 0,03$; $R^2_c = 0,16$; $R^2_m = 0,35$). В группе более тяжелых пациентов МИ исходно был несколько ниже по сравнению с таковым у менее тяжелых пациентов (86,6 (81,2; 91,6) vs 93 (84,9; 95,5); $p = 0,08$) (рис. 5). Через 30 дней после начала лечения в стационаре у исходно более тяжелых пациентов МИ статистически значимо увеличился ($p = 0,05$) и стал сопоставим с МИ у исходно менее тяжелых пациентов (92,2 (87,8; 96,7) и 89,2 (81,8; 95,2) соответственно).

НИ крови не зависел от исходной степени тяжести и не менялся в динамике robLMEM: динамика через 14 дней ($p = 0,60$), динамика через 30 дней ($p = 0,52$), исходная степень тяжести ($p = 0,73$), динамика через 14 дней в значимости от исходной степени тяжести ($p = 0,90$), динамика через 14 дней в значимости от исходной степени тяжести ($p = 0,89$; $R^2_c = 0,06$; $R^2_m = 0,06$).

Значения НИ составили в группе более тяжелых и менее тяжелых пациентов (исходно / через 14 дней / через 30 дней) 97,2 (95,1; 98,9), 97,5 (96,7; 98,8), 97,5 (96,7; 98,8) и 97,7 (95,6; 99), 98,6 (96,4; 99,5), 98,6 (96,4; 99,5) соответственно.

Обсуждение

У госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких изучены ФА гранулоцитов (нейтрофилов и моноцитов), а также кор-

реляционные взаимосвязи с показателями тяжести заболевания. По результатам исследования показано, что Me НИ и МИ составляли интервалы нормальных значений. В то же время по данным корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая корреляция МИ в крови и показателя пульсоксиметрии и обратная корреляция МИ крови с уровнем СРБ и степенью поражения легких по КТ ОГК. Таким образом, более высокий МИ крови (на момент госпитализации) ассоциирован с более низким уровнем СРБ, меньшим поражением легких и более высоким уровнем SpO_2 . ФА моноцитов была ниже в группе пациентов с более тяжелым течением COVID-19.

Динамика МИ крови у пациентов на фоне стандартного лечения через 30 дней после начала лечения взаимосвязана с исходной степенью тяжести COVID-19. В группе более тяжелых пациентов исходно МИ был несколько ниже такового в группе менее тяжелых пациентов. Через 30 дней после начала лечения в стационаре у исходно более тяжелых пациентов МИ статистически значимо увеличился и стал сопоставим с таковым у пациентов с легким течением, в то время как НИ в крови не зависел от исходной степени тяжести и не менялся в динамике.

Во время воспаления моноциты рекрутируются в воспаленные ткани, где они дифференцируются в макрофаги, которые приводят либо к распространению воспаления в тканях, либо его разрешению и репарации тканей, способствуя восстановлению функции тканей. По данным исследований с участием

пациентов с COVID-19 показано заметное увеличение количества макрофагов, происходящих из моноцитов, в различных тканях, включая легкие, кишечник, почки и печень [1, 13, 14].

Цитокины, вырабатываемые и секретируемые макрофагами при COVID-19, особенно IL-6 и IL-1 β , связаны с острым респираторным дистресс-синдромом, а усиленная инфильтрация макрофагами и моноцитами является отличительной чертой повреждения тканей при тяжелом COVID-19 [15, 16]. Повышенный ответ со стороны воспалительных макрофагов и взаимодействие эпителиальных клеток является ключевым компонентом, который приводит к повреждению тканей и дыхательной недостаточности. По результатам одного из исследований у пациентов с COVID-19 выявлены изменения фенотипов и функции в CD14⁺-моноцитах [17].

Имеются данные об усилении агрегации тромбоцитов и лейкоцитов у пациентов с COVID-19, что связано с усилением экспрессии моноцитарного тканевого фактора (CD142) моноцитами. CD142 инициирует каскад коагуляции, полностью функционирует при экспрессии на поверхности клеток, а повышенная экспрессия CD142 связана с состоянием гиперкоагуляции и повышенной тяжестью заболевания у пациентов с поражением легких при COVID-19 [18, 19]. Повышенная экспрессия CD142 связана с состоянием гиперкоагуляции и тяжелым течением у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких [5].

Также сообщалось, что экспрессия генов цитокинов и хемокинов заметно повышена в макрофагах легких. Хемокины являются мощными рекрутерами воспалительных моноцитов в очаг инфекции. И наоборот, у пациентов с умеренным заболеванием экспрессируются более высокие уровни хемокина CXCL16, который может связываться с рецептором CXCR6 и привлекать специфичные для SARS-CoV-2 CD8⁺ T-клетки. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что макрофаги легких рекрутируют воспалительные моноциты и вырабатывают цитокины, которые способствуют гипervоспалению при тяжелой форме COVID-19 [19].

В периферической крови у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение количества моноцитов. По данным проточного цитометрического анализа W.Wen et al. показано увеличение популяций CD14⁺CD16⁺, GM-CSF⁺CD14⁺ и IL-6⁺CD14⁺субпопуляций воспалительных моноцитов [20]. Содержание CD14⁺CD16⁺ моноцитов, продуцирующих IL-6, коррелировало с тяжестью заболевания [21].

Несмотря на то, что пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 не были обследованы, благодаря полученным результатам будут рассмотрены дополнительные данные для разработки новых терапевтических вмешательств, основанных на выявленных изменениях иммунной системы при COVID-19.

Заключение

Установлено, что при осложненных формах COVID-19 снижается ФА моноцитарно-макрофагального звена

врожденного иммунитета. Степень снижения ФА моноцитов напрямую связана с тяжестью COVID-19. ФА нейтрофилов при среднетяжелом и легком течении COVID-19 не нарушалась, она зависела от исходной степени тяжести и не менялась в динамике. МИ в крови у исходно более тяжелых пациентов статистически значимо увеличился и через 30 дней после начала лечения стал сопоставим с таковым у пациентов с легким течением COVID-19.

Литература

1. Shaath H., Vishnubalaji R., Elkord E., Alajez N.M. Single-cell transcriptome analysis highlights a role for neutrophils and inflammatory macrophages in the pathogenesis of severe COVID-19. *Cells*. 2020; 9 (11): 2374. DOI: 10.3390/cells9112374.
2. Liao M., Liu Y., Yuan J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9.
3. Wu K., Chen L., Peng G. et al. A virus-binding hot spot on human angiotensin-converting enzyme 2 is critical for binding of two different coronaviruses. *J. Virol.* 2011; 85 (11): 5331–5337. DOI: 10.1128/jvi.02274-10.
4. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1070–1076. DOI: 10.1038/s41591-020-0944-y.
5. Koenig D.S., Beegun I., Jouve C.C. et al. Disrupted resolution mechanisms favor altered phagocyte responses in COVID-19. *Circ. Res.* 2021; 129 (4): e54–71. DOI: 10.1161/CIRCRESA.121.319142.
6. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
7. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – current perspectives. *Pulmonology*. 2021; 27 (5): 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.
8. Borges L., Pithon-Curi T.C., Curi R., Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. DOI: 10.1155/2020/8829674.
9. Costa S., Bevilacqua D., Cassatella M. A., Scapini P. Recent advances on the crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes. *Immunology*. 2019; 156 (1): 23–32. DOI: 10.1111/imm.13005.
10. Giacalone V.D., Margoli C., Mall M.A., Tirouvanziam R. Neutrophil adaptations upon recruitment to the lung: new concepts and implications for homeostasis and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 851. DOI: 10.3390/ijms21030851.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные клинические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
12. Kaufman L., Rousseeuw P. J. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. New Jersey: John Wiley & Sons. 2009. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318393027_Finding_Groups_in_Data_An_Introduction_to_Cluster_Analysis
13. Bang S., Xie Y.K., Zhang Z.J. et al. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (8): 3568–3582. DOI: 10.1172/JCI99888.
14. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
15. 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.
16. Chua R.L., Lukassen S., Trump S. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (8): 970–979. DOI: 10.1038/s41587-020-0602-4.

17. Mann E.R., Menon M., Knight S.B. et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (51): eabd6197. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6197.
18. Ripa M., Galli L., Poli A. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
19. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathology.* 2021; 191 (1): 4–17. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
20. Wen W., Su W., Tang H. et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020; 6: 31. DOI: 10.1038/s41421-020-0168-9.
21. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020; 7 (6): 998–1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041.

Поступила: 19.05.23

Принята к печати: 05.06.24

References

1. Shaath H., Vishnubalaji R., Elkord E., Alajez N.M. Single-cell transcriptome analysis highlights a role for neutrophils and inflammatory macrophages in the pathogenesis of severe COVID-19. *Cells.* 2020; 9 (11): 2374. DOI: 10.3390/cells9112374.
2. Liao M., Liu Y., Yuan J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9.
3. Wu K., Chen L., Peng G. et al. A virus-binding hot spot on human angiotensin-converting enzyme 2 is critical for binding of two different coronaviruses. *J. Virol.* 2011; 85 (11): 5331–5337. DOI: 10.1128/jvi.02274-10.
4. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1070–1076. DOI: 10.1038/s41591-020-0944-y.
5. Koenis D.S., Beegun I., Jouvene C.C. et al. Disrupted resolution mechanisms favor altered phagocyte responses in COVID-19. *Circ. Res.* 2021; 129 (4): e54–71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319142.
6. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
7. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – current perspectives. *Pulmonology.* 2021; 27 (5): 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.
8. Borges L., Pithon-Curi T.C., Curi R., Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. DOI: 10.1155/2020/8829674.
9. Costa S., Bevilacqua D., Cassatella M. A., Scapini P. Recent advances on the crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes. *Immunology.* 2019; 156 (1): 23–32. DOI: 10.1111/imm.13005.
10. Giacalone V.D., Margaroli C., Mall M.A., Tirouvanziam R. Neutrophil adaptations upon recruitment to the lung: new concepts and implications for homeostasis and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 851. DOI: 10.3390/ijms21030851.
11. Ministry of Health of the Russian Federation. [The temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 9 (October 26, 2020). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf (in Russian).
12. Kaufman L., Rousseeuw P. J. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. New Jersey: John Wiley & Sons. 2009. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318393027_Finding_Groups_in_Data_An_Introduction_to_Cluster_Analysis
13. Bang S., Xie Y.K., Zhang Z.J. et al. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (8): 3568–3582. DOI: 10.1172/JCI99888.
14. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
15. 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.
16. Chua R.L., Lukassen S., Trump S. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (8): 970–979. DOI: 10.1038/s41587-020-0602-4.
17. Mann E.R., Menon M., Knight S.B. et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (51): eabd6197. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6197.
18. Ripa M., Galli L., Poli A. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
19. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathology.* 2021; 191 (1): 4–17. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
20. Wen W., Su W., Tang H. et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020; 6: 31. DOI: 10.1038/s41421-020-0168-9.
21. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020; 7 (6): 998–1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041.

Received: May 19, 2023

Accepted for publication: June 05, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Гайниддинова Вилия Вилевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Скли-

фосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Осипов Валерий Николаевич — старший врач-терапевт Федерального государственного казенного учреждения здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»; тел.: (916) 367-60-22; e-mail: valetsosiptsov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1027-7620>)

Valery N. Osiptsov, Senior General Practitioner, Federal State Budgetary Institution of Healthcare "Main Military Clinical Hospital of the Troops of the National Guard of the Russian Federation"; tel.: (916) 367-60-22; e-mail: valetsoisptsov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1027-7620>)

Бишева Ирина Васильевна — научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Irina V. Bisheva, Researcher, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Сходова Светлана Анатольевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Svetlana A. Skhodova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Хромова Екатерина Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

Ekaterina A. Khromova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution "I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute"; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical

University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Крюкова Надежда Олеговна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Nadezhda O. Kryukova, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Соколова Елизавета Сергеевна — ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: 1999@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>)

Elizaveta S. Sokolova, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: 1999@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Участие авторов

Костинов М.П. — разработка концепции, дизайна исследования, редактирование текста статьи

Гайнитдинова В.В. — анализ и интерпретация полученных данных, описание материала

Осипцов В.Н. — сбор материала, набор групп исследования

Бишева И.В. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Сходова С.А. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Хромова Е.А. — сбор материала, набор групп исследования

Баранова И.А. — анализ литературы, библиография

Крюкова Н.О. — анализ зарубежной литературы, подготовка статьи к отпавке в печать

Соколова Е.С. — анализ и интерпретация полученных данных

Чучалин А.Г. — научная концепция, окончательное редактирование и утверждение для публикации рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kostinov M.P. — conceptualization, study design, editing of the text of the article

Gaynitdinova V.V. — analyzing and interpreting the data obtained, describing the material

Osiptsov V.N. — collection of the material, recruitment of the study groups

Bisheva I.V. — conducting the laboratory studies (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Skhodova S.A. — conducting the laboratory studies (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Khromova E.A. — collection of the material, recruitment of the study groups

Baranova I.A. — literature analysis, bibliography

Kryukova N.O. — analyzing foreign literature, preparing the article for publication

Sokolova E.S. — analyzing and interpreting the data obtained

Chuchalin A.G. — scientific conception, final editing and approval of the manuscript for publication

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.