

УДК: 616-005.8

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-148-158>

## Динамическая оценка Т-лимфоцитов и гуморального иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов

Э.А. Сафронова<sup>1</sup>, Л.В. Рябова<sup>1</sup>, А.В. Зурочка<sup>2,3</sup>, М.А. Добрынина<sup>2,4</sup>, Е.В. Задорина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>2</sup>Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup>Южно-Уральский Государственный Университет, Челябинск, Россия

<sup>4</sup>Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Элеонора Аркадьевна Сафронова, [safronovaeleonora68@gmail.com](mailto:safronovaeleonora68@gmail.com)

**Аннотация.** Цель: оценить динамику Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), перенёсших и не перенёсших COVID-19, в зависимости от количества CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов. **Материалы и методы:** обследованы 65 мужчин с ОКС, которым проведено стентирование коронарных артерий. Изучены иммунологические показатели методом проточной цитометрии, общий анализ крови исходно и через 28 дней после поступления. **Результаты:** максимальный уровень тропонина отмечался у лиц с ОКС, переболевших COVID-19 и имеющих нормальный уровень CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клеток. Тромбозы стентов и умершие были только среди пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, в основном со сниженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетками, которым определялись показатели иммунного статуса в динамике. Абсолютные числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-лимфоцитов поздней активации, В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) были минимальным у лиц с низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, болевших ранее COVID-19, а через 28 дней достоверно в динамике у них повысились. Натуральные киллеры достоверно повысились в динамике у больных с исходно низкими и нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, болевших COVID-19. **Выводы:** после стентирования коронарных артерий в динамике у лиц со сниженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, болевших COVID-19, достоверно повысились Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>), Т-хелперы, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоциты, Т-NK лимфоциты, NK-лимфоциты, Т-лимфоциты поздней активации, Т-регуляторные лимфоциты и Т-регуляторные клетки поздней активации, В-лимфоциты, снизились иммуноглобулин G и C3a фрагмент комплемента. Т-регуляторные лимфоциты и Т-регуляторные клетки поздней активации значительно снизились у пациентов без COVID-19 ранее с исходно низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами. У лиц, переболевших COVID-19, с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами в динамике повысились Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>), NK-лимфоциты, Т-лимфоциты поздней активации.

**Ключевые слова:** COVID-19, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий, Т-лимфоциты, гуморальный иммунитет.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Задорина Е.В. Динамическая оценка Т-лимфоцитов и гуморального иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):148-158. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-148-158.

## Dynamic assessment of T-lymphocytes and humoral immunity in patients with acute coronary syndrome, with and without COVID-19, depending on the content of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes

E.A. Safronova<sup>1</sup>, L.V. Ryabova<sup>1</sup>, A.V. Zurochka<sup>2,3</sup>, M.A. Dobrynina<sup>2,4</sup>, E.V. Zadorina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

<sup>4</sup>Federal Medical Biophysical Center named after. A.I. Burnazyan FMBA, Moscow, Russia name of institution

Corresponding author: Eleonora A. Safronova, [safronovaeleonora68@gmail.com](mailto:safronovaeleonora68@gmail.com)

**Abstract. Objective:** to evaluate the dynamics of the T- and B-cell immunity in patients with acute coronary syndrome (ACS) who have and have not had COVID-19, depending on the number of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes. **Materials and methods:** 65 men with ACS who underwent coronary artery stenting were examined. Immunological parameters were studied using flow cytometry, a complete blood count at baseline and 28 days after admission. **Results:** The maximum troponin level was observed in individuals with ACS who had recovered from COVID-19 and had a normal level of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T cells. Stent thromboses and deaths occurred only among patients with a history of COVID-19, mainly with reduced CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T- cells, for which indicators of immune status were determined over time. The absolute numbers of T lymphocytes, T helper cells, late activated T lymphocytes, B lymphocytes (CD3-CD19+CD5+), B lymphocytes (CD45+CD3-CD19+) were minimal in individuals with low CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T lymphocytes who had previously suffered from COVID-19, and significantly increased in their dynamics after 28 days. Natural killer cells significantly increased in dynamics in patients with initially low and normal CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes who suffered from COVID-19. **Conclusions:** after stenting of the coronary arteries over time, in people with reduced CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes and patients with COVID-19, T-lymphocytes (CD45+CD3+CD19-), T-helper cells, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes significantly increased, T-NK lymphocytes, NK lymphocytes, late-activated T-lymphocytes, T-regulatory lymphocytes and late-activated T-regulatory cells, B-lymphocytes, immunoglobulin G and complement fragment C3a decreased. T-regulatory lymphocytes and late-activated T-regulatory cells were significantly reduced in patients without prior COVID-19 with baseline low CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes. In individuals with normal CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes who recovered from COVID-19, T-lymphocytes (CD45+CD3+CD19-), NK-lymphocytes, and late-activated T-lymphocytes increased over time.

**Keywords:** COVID-19, acute coronary syndrome, coronary artery stenting, T lymphocytes, humoral immunity.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Safronova E.A., Ryabova L.V., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zadorina E.V. Dynamic assessment of T-lymphocytes and humoral immunity in patients with acute coronary syndrome, with and without COVID-19, depending on the content of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-lymphocytes. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(1):148-158. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-1-148-158.

### Введение

Острый инфаркт миокарда является одной из наиболее серьёзных причин смертности в мире и огромным бременем для мировой экономики. В процессе ишемии/реперфузионного повреждения миокарда важную роль играет модулирующая иммунных клеток. Как известно, Т-клетки привлекаются к повреждению миокарда и одновременно высвобождают провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Т-клетки и макрофаги играют важную роль в поддержании сердечного гомеостаза и организации восстановления тканей [1]. COVID-19 повреждает многие звенья иммунной системы и особенно Т-лимфоциты [2,3]. Тяжёлый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2, может поражать сердечно-сосудистую систему, вызывая широкий спектр осложнений, включая острое повреждение миокарда. Миокард может быть повреждён прямой вирусной инвазией или косвенными механизмами, поддерживаемыми системным воспалением, иммуноопосредованным ответом и нарушением регуляции ренин-ангиотензиновой системы. Повреждение миокарда поражает около четверти пациентов с COVID-19, может проявляться даже при отсутствии предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и связано с более высокими показателями смертности и долгосрочными последствиями [4,5]. Патофизиологические механизмы отсроченных осложнений до сих пор плохо изучены, при этом наблюдается диссоциация между текущими симптомами и объективными показателями сердечно-лёгочного здоровья. Ожидается, что COVID-19 изменит долгосрочную траекторию многих хронических заболеваний сердца, которыми часто страдают люди, подверженные риску тяжёлого заболевания [6]. В обзоре Zuin M. et al. [7] показано, что перенесённый COVID-19 повышает риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) [8]. Патофизиология тяжёлого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV-2) характеризуется перепроизводством воспалительных цитокинов (IL-6 и TNF-α), что

приводит к системному воспалению и синдрому полиорганной дисфункции, остро поражая сердечно-сосудистую систему. Повышенный риск инфаркта миокарда, молниеносный миокардит, быстро развивающийся с угнетением систолической функции левого желудочка, аритмии, венозная тромбоэмболия и кардиомиопатии, имитирующие проявления ОИМ с подъёмом сегмента ST (пST), являются наиболее распространёнными сердечно-сосудистыми осложнениями, описанными у пациентов с COVID-19. Более того, тропизм SARS-CoV-2 и взаимодействие с ренин-ангиотензиновой системой через рецептор АПФ 2, возможно, усиливают воспалительную реакцию и повреждение сердца. Нарушения Т-клеточного иммунитета у пациентов с постковидным синдромом проиллюстрировано в работах К.С. Савчук и др. [9,10]. CD8<sup>+</sup> Т-клетки накапливаются в некротическом миокарде при ОИМ. На данный момент остается неясным, способствуют ли CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-клетки, составляя субпопуляцию CD8<sup>+</sup> Т-клеток, повреждению миокарда. В исследовании Zang et al. [11] приняли участие 92 пациента с ОИМ и 28 здоровых субъектов контрольной группы. Уровень CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-клеток в образцах периферической крови определяли методом проточной цитометрии. Также выявляли плазменный сердечный тропонин I и фракцию выброса левого желудочка. Долгосрочный прогноз пациентов оценивали по основным неблагоприятным сердечным и цереброваскулярным событиям в течение 12-месячного периода наблюдения. Наши результаты также показали, что у пациентов с ОИМ, у которых было обнаружено большое количество CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> Т-клеток, был увеличен размер инфаркта и ухудшена функция желудочков. Авторы предположили, что цитотоксический CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>Т-клеточный некроз миокарда может действовать как новый и альтернативный путь развития ОИМ. На сегодняшний день до конца не исследованы Т-клеточные и гуморальные звенья иммунитета, играющие роль в возникновении острого коронарного синдрома (ОКС), в том числе у лиц, перенёвших

COVID-19, что определяет актуальность проводимого исследования.

**Цель исследования** — оценить динамику Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с острым коронарным синдромом, перенёсших и не перенёсших COVID-19, в зависимости от количества CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов.

#### Материалы и методы

Обследованы 65 пациентов мужского пола с острым коронарным синдромом (ОКС) (нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ОИМ)) в возрасте от 40 до 65 лет, которым по результатам коронароангиографии потребовалось проведение стентирования коронарных артерий. Перед обследованием все пациенты подписывали информированное согласие (протокол Этического комитета ЮУГМУ Минздрава России №9 от 11.09.2006 и протокол этического комитета ГАЗУ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска №12 от 10.10.2022).

Всем больным проводилась оценка иммунологических показателей методом проточной цитометрии [12]. В зависимости от количества CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (отдельно для болевших и не болевших COVID-19) выделены следующие группы: с пониженным числом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клеток, нормальным и повышенным. Показатели Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета регистрировали при поступлении в стационар и в динамике через 28 дней с момента поступления.

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

Методом проточной цитометрии гейтировали по панлейкоцитарному маркеру CD45<sup>+</sup>: CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоциты общие), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (хелперы индукторы), CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (ТНК-клетки) CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (натуральные киллеры), CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> (подгруппа В-лимфоцитов), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup> (Т-регуляторные клетки/супрессоры), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (активированные хелперы, ранняя активация лимфоцитов), CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>HLA-DR (активированные Т-лимфоциты — поздняя активация лимфоцитов), В-клеток памяти CD27<sup>+</sup>, «БекманКультер», «Биолегенда» (США). Оценку иммунного статуса осуществляли методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «Navios» (Beckman Coulter, США) по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [12, 13].

Оценка фагоцитарной активности частиц латекса диаметром 1,7 мкм нейтрофилами (активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число), спонтанная и индуцированная НСТ-активность нейтрофилов морфологическим методом (световая микроскопия с использованием микроскопов Olimpus (Япония) [14,15,16]. Исследование проводится общепринятыми методами оценки функциональной активности фагоцитов.

Уровни общих IgA, IgG, IgM, специфические IgM, IgA, IgG, к коронавирусу COVID-19, С1-ингибитора, С3а и С5а компонентов комплемента (ВекторБест, Россия, ООО «Цитокин», Россия) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Multiscan FC ThermoScientific (Китай). Исследование проводилось общепринятыми

стандартизованными методами иммуноферментного анализа согласно протоколам производителей тест систем.

Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью автоматизированной программы Statplus 2005. Так как распределение в количественных данных было нормальным, использованные статистические критерии были параметрическими [17].

#### Результаты

Следует отметить, что повышение CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов наблюдалось только у лиц, перенёсших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). У всех пациентов с высокими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетками был ОИМ, из них у 2 — с подъёмом сегмента ST (пСТ) и у 2 — без подъёма ST (бп ST). У лиц с пониженными и нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, не болевшими COVID-19, преобладали больные с нестабильной стенокардией. Наибольшие баллы риска по GRACE наблюдались у пациентов с нормальными и повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетками, переболевших COVID-19. Продолжительность госпитализации была максимальной у больных с повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетками с COVID-19 в анамнезе, а минимальной — у лиц с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, не болевших COVID-19. Тромбозы стентов были у 3 (12,5%) больных, перенёсших COVID-19, и нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетками. Наибольшее количество стентов (в среднем 2) в настоящую госпитализацию было имплантировано пациентам с повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами. Максимальные цифры тропонина регистрировались у лиц с нормальными и повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, болевших COVID-19 ранее (10,61±2,57 и 8,96±6,98 нг/мл соответственно). Морфин для купирования коронарных болей чаще применялся в этих же группах: у 9 (37,5%) с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетками и у 3 (75%) — с повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами. Таким образом, наиболее клинически тяжёлыми были пациенты, перенёсшие COVID-19 и имевшие нормальные или повышенные CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетки.

Исходя из данных, представленных в таблице 1, можно отметить, что по возрасту между группами не было различий. Диагноз нестабильной стенокардии преобладал у лиц без COVID-19 в анамнезе, в большей степени с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетками. У пациентов с повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетками и перенёсших COVID-19, в 100% случаев был ОИМ как с пСТ (50%), так и без пСТ (50%). Среди лиц с нормальными CD8-лимфоцитами и не болевших COVID-19, не было больных с ОИМ с пСТ. По количеству пациентов с ОИМ с пСТ лидировали лица, перенёсшие COVID-19 и имеющие нормальные или повышенные CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетки. В прошлом ОИМ из числа повторно обследованных пациентов перенесли в большей мере больные, не болевшие COVID-19. Большой риск по GRACE имели лица с COVID-19 ранее и повышенными, и нормальными CD8-лимфоцитами. Наибольшее количество стентов из числа обследованных дважды (исходно и в динамике) пациентов было установлено лицам со сниженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетками, перенёсших COVID-19.

У больных с ОКС, перенёсших COVID-19, были более выраженные изменения в клинико-иммунологических показателях по сравнению с таковыми, не болевшими COVID-19. В частности, была выше продолжительность госпитализации — максимальная у лиц с повышенными



CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-клетками, на втором месте больные с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Также коэффициент атерогенности и тропонин были больше у пациентов с ОКС, перенёсших COVID-19. Максимальный уровень тропонина отмечался у лиц с ОКС, переболевших COVID-19 и имеющих нормальный уровень CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Тромбозы стентов и умершие были только среди пациентов, имевших в анамнезе COVID-19, в большей степени со сниженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетками, но которым определялись показатели иммунного статуса в динамике. Как отмечено в наших предыдущих работах, большая смертность и увеличение тромбозов стентов были у лиц с нормальными и повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, но им не всем брались иммунные показатели в динамике вследствие быстрого летального исхода. Максимальное использование морфина для купирования коронарных болей было у больных с ОКС с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, переболевших COVID-19.

В таблице 1 представлена сравнительная оценка Т-лимфоцитов и гуморального звена иммунитета у лиц с ОКС.

Исходя из данных таблицы, обращает на себя внимание наименьший % Т-лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>) у пациентов с исходно высокими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетками, болевших COVID-19, и этот показатель достоверно отличался от других групп. В то же время абсолютное число Т-лимфоцитов было минимальным в группе лиц, болевших ранее COVID-19 и имевших низкие CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, и оно статистически значимо было ниже в сопоставлении с другими группами. В динамике через 28 дней количество Т-лимфоцитов значимо ( $p < 0,0001$ ) повысилось только у больных с исходно низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Также у данной категории лиц исходно регистрировалось наименьшее число Т-хелперов, в динамике произошло статистически значимое их увеличение ( $p < 0,001$ ), как и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов ( $p < 0,0001$ ). Достоверное повышение иммунорегуляторного индекса в динамике произошло у больных с повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами ( $p < 0,05$ ). У пациентов с высокими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетками исходно отмечался минимальный индекс соотношения CD4/CD8 и достоверно отличался от других групп.

Наименьшие уровни Т-NK-лимфоцитов наблюдались у лиц с пониженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, как болевших, так и не болевших COVID-19, и достоверно отличались от других групп.

В динамике имелась тенденция к повышению Т-NK-лимфоцитов, за исключением пациентов с высокими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, у которых отмечалась склонность к снижению Т-NK-клеток. Что касается натуральных киллеров, то следует отметить, что достоверное повышение этого показателя в динамике наблюдалось у больных с исходно низкими и нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, болевших COVID-19. Максимальное значение NK-лимфоцитов было у лиц с высокими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и имело тенденцию к снижению в динамике в отличие от других групп.

Т-лимфоциты ранней активации в относительном плане достоверно ( $p < 0,05$ ) снизились у больных с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, перенёсших COVID-19. Т-лимфоциты поздней активации были минимальными у лиц с низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и достоверно повысились в динамике. Максимальное число Т-лимфоцитов поздней активации отмечалось

у пациентов с высокими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, переболевших COVID-19. Т-регуляторные лимфоциты и Т-регуляторные клетки поздней активации значимо ( $p < 0,01$ ) выросли в динамике у больных с исходно низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетками, болевших COVID-19, и достоверно снизились у пациентов без COVID-19 в анамнезе.

В таблице 2 представлены данные гуморального иммунитета исходно и в динамике у пациентов с ОКС, перенёсших и не болевших COVID-19.

Минимальное значение В-лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) отмечалось у больных с низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, болевших ранее COVID-19, статистически значимо отличавшихся от других групп, и в динамике достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось. Наименьшее количество Ig A регистрировалось у пациентов с повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Максимальное значение Ig G отмечалось у больных с низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, перенёсших COVID-19, и в динамике статистически значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшилось. Наиболее высокие уровни C5a фрагмента комплемента регистрировались у больных со сниженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, болевших COVID-19, и достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось в динамике. В-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>) имели наименьшие значения у лиц с пониженными цитотоксическими клетками и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выросли у больных со сниженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, перенёсших COVID-19. Минимальный уровень В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>) фиксировался у пациентов с низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами.

### Обсуждение

Несмотря на раннюю реперфузию, у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) может наблюдаться обширный некроз миокарда и значительное нарушение функции желудочков. Исследование Casarotti A.C.A. et al. [18] было направлено на оценку роли подтипов В-лимфоцитов и родственных цитокинов в инфарктной массе и фракции выброса левого желудочка, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, выполненной через 30 дней ОИМ с пST. В это проспективное исследование были включены 120 пациентов с ИМпST, которым применяли фармакоинвазивную стратегию. Образцы крови были собраны у субъектов в первый и 30-й дни после ОИМ с пST. Количество CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-лимфоцитов (клеток/мл) в 1-й день было связано с инфарктной массой, измеренной с помощью МРТ сердца на 30-й день. CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-клетки были связаны с CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами на 1-й и 30-й дни, тогда как классические лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup> на 30-й день были связаны с фракцией выброса левого желудочка. После множественного линейного регрессионного анализа высокочувствительные тропонин Т и IL-6, собранные в первый день, были независимыми предикторами инфарктной массы, а на 30-й день — только уровень холестерина ЛПВП. Что касается ФВЛЖ, то высокочувствительный тропонин Т и высокочувствительный С-реактивный белок были независимыми предикторами на 1-й день, а классические лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup> на 30-й день. У пациентов с ИМпST, несмотря на раннюю реперфузию, количество инфарктной массы и работоспособность желудочков были связаны с воспалительными реакциями, запускаемыми циркулирующими В-лимфоцитами.

Таблица/ Table 1

**Сравнительная оценка Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с острым коронарным синдромом, болевших и не болевших COVID-19, в зависимости от содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов исходно и в динамике**

*Comparative assessment of T-cell and humoral immunity in patients with acute coronary syndrome who have and have not had COVID-19, depending on the content of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes initially and over time*

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells	Группа I – исходно CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки пониженные (n=22) Group 1 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells downgraded (n=22)		Группа II – в динамике пациенты с исходно пониженными CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетками (n=22) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells (n=22)		Группа III – исходно CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки пониженные (n=7) Group 1 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells downgraded (n=7)		Группа IV – в динамике пациенты с исходно пониженными CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетками (n=7) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells (n=7)		Группа V – исходно нормальные CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки (n=24) Group 5 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells normal (n=24)	
Т-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), % T-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), %	69,94 ±1,73 p1,9= 0,037	70,30 ±1,81 p2,9= 0,035	72,31 ±2,99	66,86 ±2,02	73,09 ±1,61 p5,9= 0,007	72,49 ±1,81	71,36 ±2,81 p7,9= 0,042	73,17 ±3,67	61,60 ±4,54	67,97 ±4,34
Т-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л T-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/l	958,41 ±101,49 p1,2= 0,0001 p1,5= 0,0001 p1,7= 0,0001 p1,9= 0,0000	1697,27 ±107,37	1184,75 ±173,91 p3,5= 0,022 p3,9= 0,0006	1470,5 ±225,28	1647,33 ±112,98 p5,6= 0,043 p5,9= 0,010	1927,67 ±113,69	1780,62 ±155,95 p7,9= 0,018	2099,62 ±306,91	2348,75 ±102,25	2246,5 ±303,65
Т-хелперы (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), % T-helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %	49,59 ±2,03	45,76 ±1,92	50,44 ±3,31 P3,9= 0,005	44,66 ±3,11	46,46± 2,03 p5,9= 0,006	45,57 ±2,20	44,36 ±2,99 p7,9= 0,023	45,83 ±2,62	32,20 ±4,67	39,95 ±4,87
Т-хелперы (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л T-helpers (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/l	701,64 ±94,21 p1,2= 0,0008 p1,7= 0,013 p1,9= 0,018	1108,09 ±75,95	862,00 ±160,40	988,37 ±160,57	1075,17 ±98,30	1215,29 ±92,51	1100,25 ±111,3	1330,87 ±222,23	1213,75 ±126,46	1301,5 ±195,80
Т-цитотоксические (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), % T-cytotoxic (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), %	18,83 ±1,42 p1,5= 0,001 p1,7= 0,014 p1,9= 0,001	21,45 ±1,94	20,24 ±3,92 P3,9= 0,049	19,36 ±2,29	25,55 ±1,51	24,74 ±1,91	24,76 ±1,67 p7,9= 0,033	25,48 ±3,58	30,45 ±2,00	27,23 ±3,29

Таблица / Table 1 (продолжение)

Показатель <i>Index</i>	Болевшие COVID-19 <i>Sick with COVID-19</i>		Не болевшие COVID-19 <i>Not sick with COVID-19</i>		Болевшие COVID-19 <i>Sick with COVID-19</i>		Не болевшие COVID-19 <i>Not sick with COVID-19</i>		Болевшие COVID-19 <i>Sick with COVID-19</i>	
Т-цитотоксические (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л <i>T-cytotoxic (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> cells/l</i>	238,36 ±18,81 p1,2= 0,0001 p1,5= 0,0001 p1,7= 0,0001 p1,9= 0,0001	517,45 ±64,72	286,00 ±27,59 p3,5= 0,0001 p3,7= 0,0002 p3,9= 0,0001	419,5 ±79,6	566,04 ±36,24 p5,9= 0,0001	653,37 ±55,43	616,75 ±65,00 p7,9= 0,0001	695,25 ±147,78	1163,25 ±51,256	923,75 ±184,44
Индекс соотношения CD4/CD8 усл. ед. <i>Index ratios CD4/CD8 cond. units</i>	3,30 ±0,45 p1,5= 0,004 p1,7= 0,038 p1,9= 0,024	2,80 ±0,44	3,20 ±0,61 p3,5= 0,005 p3,7= 0,031 p3,9= 0,018	2,69 ±0,47	2,00 ±0,16 p5,9= 0,013	2,07 ±0,20	1,89 ±0,21 p7,9= 0,010	2,23 ±0,48	1,05 ±0,09 p9,10= 0,049	1,55 ±0,26
Т-NK лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), % <i>T-NK lymphocytes (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>), %</i>	5,95 ±1,21	7,34 ±1,07	3,44 ±1,17 p3,5= 0,028 p3,7= 0,041 p3,9= 0,021	7,16 ±2,89	6,32 ±0,74	6,14 ±0,78	6,45 ±1,11	8,05 ±2,21	9,80 ±3,22	8,13 ±1,22
Т-NK лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л <i>T-NK lymphocytes (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> cells/l</i>	61,52 ±12,47 p1,2= 0,0006 p1,5= 0,0004 p1,7= 0,0001 p1,9= 0,0000	175,59 ±30,08	44,87 ±10,45 p3,5= 0,001 p3,7= 0,0008 p3,9= 0,001	150,50 ±60,99	132,63 ±15,07 p5,9= 0,0002	154,46 ±17,53	156,38 ±26,50 p7,9= 0,02	186,00 ±32,92	370,75 ±122,43	264,00 ±46,28
NK-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> 16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ), % <i>NK-lymphocytes (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), %</i>	12,56 ±1,56 p1,9= 0,009	15,68 ±1,91	8,38 ±3,05 p3,9= 0,009	12,05 ±2,58	10,93 ±1,48 p5,9= 0,003	12,35 ±1,41	9,08 ±1,60 p7,9= 0,001	9,75 ±2,19	22,78 ±3,90	16,53 ±3,42
NK-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> 16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л <i>NK-lymphocytes (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> cells/l</i>	186,64 ±37,61 p1,2= 0,006 p1,9= 0,0001	413,32 ±77,25	134,75 ±47,91 p3,5= 0,047 p3,9= 0,0002	263,75 ±63,04	223,63 ±25,16 p5,6= 0,028 p5,9= 0,0001	360,08 ±64,87	222,25 ±44,48 p7,9= 0,004	307,13 ±125,38	900,50 ±197,99	571,75 ±175,78
Т-лимфоциты CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (ранняя акти- вация), % <i>T-lymphocytes CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (early activation), %</i>	8,37 ±0,56	7,97 ±0,62	8,35 ±0,68	11,55 ±2,00	8,0 ±0,68 p5,6= 0,049	6,87 ±0,48	6,83 ±0,74	5,25 ±1,17	6,70 ±0,92	7,18 ±1,00
Т-лимфоциты CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (ранняя акти- вация), 10 <sup>6</sup> кл/л <i>T-lymphocytes CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (early activation), 10<sup>6</sup> cells/l</i>	56,09 ±6,45	86,05 ±7,86	69,88 ±11,80	96,75 ±11,81	85,38 ±10,02	87,048 ±10,22	72,75 ±7,45	63,12 ±15,81	79,75 ±8,60	95,50 ±18,12

Таблица / Table 1 (окончание)

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19	
Т-лимфоциты CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (поздняя активация), % <i>T-lymphocytes CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> (late activation), %</i>	6,10 ±0,56	5,51 ±0,68	7,58 ±0,92	5,23 ±1,20	6,68 ±0,44	5,65 ±0,82	5,00 ±1,61	4,44 ±1,37	10,28 ±2,86	10,58 ±0,85
Т-лимфоциты CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (поздняя активация), 10 <sup>6</sup> кл/л <i>T-lymphocytes CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> (late activation), 10<sup>6</sup> cells/l</i>	39,18 ±4,34 p1,2= 0,016 p1,3= 0,022 p1,5= 0,0001 p1,9= 0,0001	58,27 ±7,42	56,00 ±5,59 p3,9= 0,007	44,88 ±10,09	66,00 ±4,71 p5,9= 0,0009	71,38 ±13,43	55,25 ±18,89 p7,9= 0,039	56,88 ±20,44	122,75 ±30,99	137,25 ±20,25
Т-регуляторные клетки (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> ), % <i>T-regulatory cells (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>), %</i>	3,27 ±0,39 p1,3= 0,004 p1,7= 0,026	4,01 ±0,51	5,49 ±0,72 p3,4= 0,048 p3,5= 0,0006 p3,7= 0,0002 p3,9= 0,003	3,18 ±1,15	3,10 ±0,31 p5,7= 0,020 p5,9= 0,048	2,76 ±0,41	1,90 ±0,29	1,51 ±0,41	1,75 ±0,50	2,20 ±0,29
Т-регуляторные клетки (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л <i>T-regulatory cells (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>), 10<sup>6</sup> cells/l</i>	22,64 ±3,56 p1,2= 0,001 p1,3= 0,006	41,55 ±4,60	42,75 ±7,97 p3,4= 0,020 p3,7= 0,008 p3,9= 0,045	22,13 ±4,35	31,96 ±4,73	33,92 ±6,43	19,7 ±2,37	17,88 ±4,24	20,25 ±4,75	29,50 ±7,63
Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ), % <i>T-regulatory cells late activation (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), %</i>	1,13 ±0,21 p1,3= 0,004	1,09 ±0,15	2,29 ±0,31 p3,4= 0,013 p3,5= 0,0001 p3,7= 0,0004 p3,9= 0,0016	0,91 ±0,46	1,09 ±0,13 p5,7= 0,049 p5,9= 0,049	0,98 ±0,21	0,66 ±0,22	0,45 ±0,16	0,53 ±0,06	0,75 ±0,18
Т-регуляторные клетки поздняя активация (CD45 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) абс. <i>T-regulatory cells late activation (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) 10<sup>6</sup> cells/l</i>	6,95 ±1,19 p1,2= 0,010 p1,3= 0,0002 h1,5= 0,025	12,41 ±1,92	17,38 ±2,71 p3,4= 0,0009 p3,5= 0,006 p3,7= 0,004 p3,9= 0,01	5,63 ±1,37	10,38 ±1,21	12,83 ±2,63	6,51 ±2,18	5,50 ±2,14	6,50 ±0,65	11,25 ±3,97

**Примечание:** p — достоверность различий, первая и вторая цифра после p обозначают, какие группы сравнивались  
**Note:** p — significance of differences, the first and second digit after p indicate which groups were compared

Таблица/ Table 2

Динамические показатели гуморального звена иммунитета у больных с острым коронарным синдромом  
в зависимости от числа CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, болевших и не болевших COVID-19

*Dynamic indicators of humoral immunity in patients with acute coronary syndrome depending on the number  
of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes who have and have not had COVID-19*

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells	Группа I – исходно CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки пониженные (n=22) Group 1 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells downgraded (n=22)	Группа II – в динамике пациенты с исходно пониженными CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетками (n=22) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells (n=22)	Группа III – исходно CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки пониженные (n=7) Group 1 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells downgraded (n=7)	Группа IV – в динамике пациенты с исходно пониженными CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетками (n=7) Group 2 – in dynamics patients with initially low CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells (n=7)	Группа V – исходно нормальные CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки (n=24) Group 5 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells normal (n=24)	Группа VI – в динамике пациенты с исходно нормальными CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетками (n=24) Group 6 – in dynamics patients with initially normal CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells (n=24)	Группа VII – исходно CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки нормальные (n=8) Group 5 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells normal (n=8)	Группа VIII – в динамике пациенты с исходно нормальными CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетками (n=8) Group 8 – in dynamics patients with initially normal CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells (n=8)	Группа IX – исходно CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетки повышенные (n=4) Group 9 – initially CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells elevated (n=4)	Группа X – в динамике пациенты с исходно повышенными CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Т-клетками (n=4) Group 10 – in dynamics patients with initially elevated CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T-cells (n=4)
В-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3-CD19 <sup>+</sup> ), % B-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3-CD19 <sup>+</sup> ), %	12,5 ±1,21 p1,2= 0,022	9,24 ±0,99	15,1 ±2,44	16,38 ±4,01	12,45 ±1,11 p5,7= 0,049	10,95 ±1,05	16,85 ±3,13	13,2 ±2,96	10,08 ±3,41	10,68 ±4,01
В-лимфоциты (CD45 <sup>+</sup> CD3- CD19 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л B-lymphocytes (CD45 <sup>+</sup> CD3-CD19 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/l	161,95 ±23,49 p1,2= 0,049 p1,3= 0,021 p1,5= 0,002 p1,7= 0,0002 p1,9= 0,003	218,05 ±24,03	283,87 ±70,43	332,25 ±96,05	279,04 ±29,92 p5,7= 0,019	292,58 ±32,74	446,63 ±102,99	364,25 ±102,97	390,5 ±133,92	307,75 ±65,99
Иммуноглобулин А общий, г/л Immunoglobulin A, total, g/l	1,76 ±0,23	1,40 ±0,19	1,17 ±0,21 p3,5= 0,042 p3,7= 0,049	1,59 ±0,40	1,89 ±0,22 p5,9= 0,044	1,83 ±0,21	2,06 ±0,47	1,63 ±0,29	0,91 ±0,13 p9,10= 0,017	1,84 ±0,31
Иммуноглобулин М общий, г/л Immunoglobulin M, total, g/l	0,63 ±0,16 p1,7= 0,044	0,67 ±0,21	0,61 ±0,19	0,98 ±0,39	0,53 ±0,10 p5,7= 0,024	0,59 ±0,08	1,52 ±0,72	2,16 ±1,35	0,52 ±0,24 p9,10= 0,041	1,11 ±0,39
Иммуноглобулин G общий, г/л Immunoglobulin G, total, g/l	14,37 ±1,15 p1,2= 0,015 p1,3= 0,016 p1,9= 0,021	10,80 ±1,11	9,77 ±1,12 p3,5= 0,049	10,94 ±1,56	13,37 ±1,23 p5,9= 0,049	13,11 ±0,98	11,40 ±0,97	10,46 ±0,89	8,21 ±2,20	16,03 ±3,06
C1 ингибитор C1 inhibitor	227,81 ±30,72	224,65 ±16,98	226,18 ±17,03	294,39 ±38,16	190,98 ±15,75	214,81 ±15,96	243,79 ±67,84	326,86 ±78,92	246,83 ±56,10	273,12 ±52,81



Таблица / Table 2 (окончание)

Показатель Index	Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19		Не болевшие COVID-19 Not sick with COVID-19		Болевшие COVID-19 Sick with COVID-19	
С3а фрагмент компле- мента, нг/мл C3a complement frag- ment, ng/ml	154,11 ±10,13 p1,5= 0,037	155,82 ±6,21	142,32 ±14,35	152,59 ±13,47	131,43 ±7,36	145,11 ±7,32	148,47 ±14,64	144,94 ±13,54	144,33 ±9,20	144,45 ±20,64
С5а фрагмент компле- мента, нг/мл C5a complement frag- ment, ng/ml	54,91 ±4,18 p1,2= 0,032	44,58 ±3,50	44,34 ±7,39	62,01 ±9,48	44,52 ±5,05	43,93 ±4,30	42,86 ±11,85	45,04 ±6,52	38,20 ±8,12	35,70 ±5,29
В-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> ), % B-lymphocytes, (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> ), %	2,07 ±0,39 p1,7= 0,021	1,92 ±0,47	2,33 ±0,55	3,43 ±1,08	2,60 ±0,56	3,11 ±0,53	4,54 ±1,63	4,93 ±2,16	1,95 ±1,20	4,38 ±3,64
В-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л B-lymphocytes, (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/l	23,59 ±3,77 p1,2= 0,026 p1,3= 0,027 p1,5= 0,015 p1,7= 0,002 p1,9= 0,008	42,86 ±8,88	47,00 ±16,80	66,88 ±22,51	61,21 ±15,71 p5,7= 0,048	80,63 ±12,81	133,75 ±57,59	167,75 ±83,71	74,75 ±45,73	104,25 ±76,69
В-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> ), % B-lymphocytes, (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> ), %	10,43 ±1,04 p1,2= 0,016	7,32 ±0,93	12,78 ±2,08	12,95 ±3,63	9,85 ±1,03	7,85 ±0,98	12,34 ±2,98	8,27 ±2,09	8,13 ±2,38	6,33 ±0,64
В-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> ), 10 <sup>6</sup> кл/л B-lymphocytes, (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> ), 10 <sup>6</sup> cells/l	138,32 ±21,00 p1,3= 0,024 p1,5= 0,012 p1,7= 0,005 p1,9= 0,004	173,95 ±109,42	236,87 ±55,33	265,38 ±90,18	217,87 ±26,41	212,13 ±29,94	313,63 ±88,76	196,0 ±34,13	316,25 ±96,71	204,75 ±26,51

**Примечание:** p — достоверность различий, первая и вторая цифра после p обозначают, какие группы сравнивались.  
**Note:** p — significance of differences, the first and second digit after p indicate which groups were compared.

Наиболее тяжёлая клиническая группа в нашем исследовании была болевшие ранее COVID-19 с повышенным содержанием CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Это согласуется с работой Santos-Zas I et al. [19]. После острого инфаркта миокарда у мышей CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты рекрутируются и активируются в ишемизированной ткани сердца и высвобождают гранзим В, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов, неблагоприятному ремоделированию желудочков и ухудшению функции миокарда. Истощение CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов уменьшает апоптоз в ишемизированном миокарде, препятствует воспалительной реакции, ограничивает повреждение миокарда и улучшает функцию сердца. Эти эффекты повторяются у мышей с дефицитом гранзима В CD8<sup>+</sup> Т-клетках. Защитный эффект истощения CD8<sup>+</sup> Т-клеток на функцию сердца подтверждён использованием модели ишемии/

реперфузии у свиней. Наконец, мы показываем, что повышенные уровни гранзима В в крови у пациентов с острым инфарктом миокарда предсказывают повышенный риск смерти при 1-летнем наблюдении. Работа раскрывает вредную роль CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов после острой ишемии и предлагает потенциальные терапевтические стратегии, нацеленные на патогенные CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты в условиях острого инфаркта миокарда.

#### Выводы

В большинстве случаев после стентирования коронарных артерий в динамике отмечались статистически значимые изменения большинства иммунологических показателей у лиц со сниженными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, болевших COVID-19: повышение Т-лимфоцитов

(CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>), Т-хелперов, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, Т-НК лимфоцитов, НК-лимфоцитов, Т-лимфоцитов поздней активации, В-лимфоцитов, снижение иммуноглобулина G и C3a фрагмент комплемента.

Т-регуляторные лимфоциты и Т-регуляторные клетки поздней активации значимо ( $p < 0,01$ ) выросли в динамике у больных с исходно низкими CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, болевших COVID-19, и достоверно снизились у пациентов без COVID-19 в анамнезе.

У лиц с нормальными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, переболевших COVID-19, в динамике наблюдалось достоверное повышение Т-лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>), НК-лимфоцитов, Т-лимфоцитов поздней активации, снижение относительного содержания Т-лимфоцитов ранней активации.

У больных с повышенными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами в динамике произошло увеличение иммуноглобулинов А и М, а также индекса соотношения CD4/CD8.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li D, Gao S. The interplay between T lymphocytes and macrophages in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Mol Cell Biochem*. 2023. Epub ahead of print. PMID: 37540399. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04822-z>.
- Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш., Зурочка В.А. и др. Исследование экспрессии CD45<sup>+</sup> и CD46<sup>+</sup> на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(4):431-436. Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V., Lo Sh., Zurochka V.A. et al. Studies of CD45<sup>+</sup> and CD46<sup>+</sup> expression on the peripheral blood lymphocyte subsets of the post-COVID patients. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(4):431-436. (In Russ.). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1160-SOC>
- Добрынина М.А., Ибрагимов Р.В., Крицкий И.С., Верховская М.Д., Мосунов А.А., и др. Постковидный синдром иммунопатологии. Характеристика фенотипических изменений иммунной системы у постковидных пациентов. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):791-796. Dobrynina M.A., Ibragimov R.V., Kritsky I.S., Verkhovskaya M.D., Mosunov A.A., et al. Post-COVID immunopathology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2023;25(4):791-796. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2707>
- Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, Biondi-Zoccai G, De Felice F, et al. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.004>
- Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(3):345-357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>.
- Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
- Zuin M, Rigatelli G, Battisti V, Costola G, Roncon L, Bilato C. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;372:138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.12.032>
- Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
- Савчук К.С. Особенности Т-клеточного звена иммунитета и уровень натуральных киллеров у больных, перенесших COVID-19 с нарушениями углеводного обмена. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):797-802. Savchuk K.S. Characteristics of T-cell immunity and level of the natural killer cells content in COVID-19 convalescents with carbohydrate metabolism disorders. *Medical Immunology (Russia)*. 2023;25(4):797-802. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COT-2848>
- Савчук К.С., Рябова Л.В. Состояние функциональной активности нейтрофилов у больных с различными вариантами нарушений углеводного обмена, перенесших SARS-CoV-2. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2022;3:315-321. Savchuk K.S., Ryabova L.V. The state of functional activity of neutrophils in patients with various types of carbohydrate metabolism disorders who have had SARS-CoV-2. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2022;3:315-321. (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-3-315-321>
- Zhang L, Wang Z, Wang D, Zhu J, Wang Y. CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> T cells might mediate injury of cardiomyocytes in acute myocardial infarction. *Mol Immunol*. 2018;101:74-79. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.015>
- Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2018. Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. *Flow cytometry in biomedical research*. Yekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2018. (In Russ.).
- Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (проект). *Медицинская иммунология*. 2012;14(3):255-268. Khaydukov S., Baidun L., Zurochka A., Totolyan A.A. Methods. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeter analyzers. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(3):255-268. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-255-268>
- Маянский А.Н., Пазюк Е.А., Макарова Т. П., Паршакова Р.А., Пикуза О.И. Механизм и диагностические возможности реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами человека. *Казанский медицинский журнал*. 1981;62(4):64-68. Mayansky A.N., Pazyuk E.A., Makarova T.P., Parshakova R.A., Pikuza O.I. Mechanism and diagnostic capabilities of the reaction of reduction of nitroblue tetrazolium by human neutrophils. *Kazan Medical Journal*. 1981;62(4):64-68. (In Russ.). EDN NGWVRW. eLIBRARY ID: 42423822.
- Маянский, А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993. Mayansky, A.N., Pikuza O.I. *Clinical aspects of phagocytosis*. Kazan: Magarif; 1993. (In Russ.).
- Фрейдлин И. С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: Учеб. пособие. Л.; 1986. Freidlin I. S. *Methods for studying phagocytic cells in assessing the immune human status: Proc. allowance*. Leningrad; 1986. (In Russ.).
- Маркина Н. В., Степнова О. А., Шамаева Т. Н. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных. Челябинск; 2014. Markina N.V., Stepnova O.A., Shamaeva T.N. *Textbook on*

*statistical processing of medical and biological data*. Chelyabinsk; 2014. 107 p. (In Russ.).

18. Casarotti ACA, Teixeira D, Longo-Maugeri IM, Ishimura ME, Coste MER, et al. Role of B lymphocytes in the infarcted mass in patients with acute myocardial infarction. *Biosci Rep*. 2021;41(2):BSR20203413.

#### Информация об авторах

**Сафронова Элеонора Аркадьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1682-2028>, [safronovaeleonora68@gmail.com](mailto:safronovaeleonora68@gmail.com).

**Рябова Лиана Валентиновна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5367-2001>, [lianarabowa@rambler.ru](mailto:lianarabowa@rambler.ru).

**Зурочка Александр Владимирович**, ЗДН РФ, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург; заведующий лабораторией иммунобиотехнологии Российско-Китайского Центра Южно-Уральского Государственного Университета (НИУ), Челябинск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>, [av\\_zurochka@mail.ru](mailto:av_zurochka@mail.ru).

**Добрынина Мария Александровна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург; доцент кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1852-9650>, [mzurochka@mail.ru](mailto:mzurochka@mail.ru).

**Задорина Елена Владимировна**, к.б.н., доцент кафедры спортивного совершенствования Южно-Уральского государственного университета, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7270-2675>, [zadorinaev@susu.ru](mailto:zadorinaev@susu.ru).

#### Вклад авторов

Э.А. Сафронова — получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Л.В. Рябова — существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания статьи;

А.В. Зурочка — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания статьи, окончательное утверждение версии для публикации

М.А. Добрынина — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.В. Задорина — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.1042/BSR20203413>

19. Santos-Zas I, Lemarié J, Zlatanova I, Cachanado M, Seghezzi JC, et al. Cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells promote granzyme B-dependent adverse post-ischemic cardiac remodeling. *Nat Commun*. 2021;12(1):1483.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21737-9>

#### Information about the authors

**Eleonora A. Safronova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1682-2028>, [safronovaeleonora68@gmail.com](mailto:safronovaeleonora68@gmail.com).

**Liana V. Ryabova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety, Disaster Medicine, Emergency Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5367-2001>, [lianarabowa@rambler.ru](mailto:lianarabowa@rambler.ru).

**Aleksandr V. Zurochka**, honored worker of science of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; head of laboratory of immunobiotechnology of the Russian-Chinese Center of South Ural State University (NRU), Chelyabinsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>, [av\\_zurochka@mail.ru](mailto:av_zurochka@mail.ru).

**Maria A. Dobrynina**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, laboratory of immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; assistant professor of the Department of Therapy of the University of Innovation and Continuing Education of the State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1852-9650>, [mzurochka@mail.ru](mailto:mzurochka@mail.ru).

**Elena V. Zadorina**, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor of the Department of Sports Improvement, South Ural State University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7270-2675>, [zadorinaev@susu.ru](mailto:zadorinaev@susu.ru).

#### Authors' contribution

E.A. Safronova — obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the article;

L.V. Ryabova — significant revision of the important scientific and intellectual content of the article;

A.V. Zurochka — significant contribution to the concept and design of the study; significant revision of the important scientific and intellectual content of the article; Final approval of the version to be published

M.A. Dobrynina — review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

E.V. Zadorina — review of publications on the topic of the article, writing the text of the article.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 20.10.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 02.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 22.01.2024