

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ633257>

Оригинальное исследование | УДК 578.834.1: 612.112.94: 577.2



Апоптоз лимфоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Х.С. Хаертынов, С.В. Бойчук, В.А. Анохин, А.Р. Галембикова, А.Э. Евдокимова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Лимфопения у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 ассоциируется с риском развития тяжёлых форм и неблагоприятного исхода. Одна из причин развития лимфопении — апоптоз.

Цель. Оценка выраженности апоптоза лимфоцитов периферической крови у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19.

Материал и методы. Обследованы 42 пациента с COVID-19 в возрасте от 37 до 90 лет, госпитализированных в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова», г. Казань, в период с 24 октября 2021 г. по 1 марта 2022 г. У 13 пациентов объём поражения лёгких составил от 10 до 25% (КТ-1), у 20 — от 25 до 50% (КТ-2), у 9 — от 50 до 75% (КТ-3). Рибонуклеиновая кислота вируса SARS-CoV-2 из носоглотки была выделена у 35 (83%) пациентов. У 14 больных было среднетяжёлое течение COVID-19, у 28 — тяжёлое. Контрольную группу составили 10 условно здоровых людей аналогичного возраста. Оценка апоптоза лимфоцитов осуществляли на основании количественного определения гиподиплоидных клеток по изменению интенсивности их окраски пропидия йодидом с помощью точной цитометрии. Для определения достоверности различий показателей между сравниваемыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни, при сравнении процентных долей — критерий χ^2 . Достоверность различий устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено, что у пациентов с COVID-19 достоверно более высокая активность апоптоза лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Медиана изучаемого показателя у больных COVID-19 составила 39,3%, тогда как в контрольной группе — 15,1% ($p < 0,001$). Выраженность апоптоза лимфоцитов коррелировала с тяжестью заболевания: наиболее высокие показатели зарегистрированы у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 ($p = 0,02$). При этом апоптоз лимфоцитов $>55\%$ ассоциировался с риском летального исхода ($p = 0,03$). Была установлена умеренно выраженная корреляционная связь между показателями апоптоза лимфоцитов и уровнем в крови ферритина (коэффициент Спирмена $r = 0,39$, $p < 0,05$).

Вывод. Коронавирусная инфекция COVID-19 сопровождается повышением активности апоптоза лимфоцитов периферической крови; наиболее высокие показатели апоптоза зарегистрированы у пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19; лимфоциты; апоптоз.

Как цитировать:

Хаертынов Х.С., Бойчук С.В., Анохин В.А., Галембикова А.Р., Евдокимова А.Э. Апоптоз лимфоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 6. С. 926–935. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ633257>

Original Study | DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ633257>

Lymphocyte apoptosis in patients with coronavirus infection COVID-19

Khalit S. Khaertynov, Sergey V. Boichuk, Vladimir A. Anokhin,
Aigul R. Galembikova, Arina E. Evdokimova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Lymphopenia in patients with coronavirus infection COVID-19 is associated with the risk of developing severe forms and unfavorable outcome. One of the reasons for the development of lymphopenia is apoptosis.

AIM: Evaluation of the severity of peripheral blood lymphocytes' apoptosis in patients with moderate and severe COVID-19.

MATERIAL AND METHODS: A total of 42 patients with COVID-19 aged 37 to 90 years were examined. They were hospitalized at the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, from October 24, 2021 to March 1, 2022. In 13 patients, the lung lesion volume ranged from 10 to 25% (CT-1), in 20 — from 25 to 50% (CT-2), in 9 — from 50 to 75% (CT-3). Ribonucleic acid of the SARS-CoV-2 virus was isolated from the nasopharynx in 35 (83%) patients. COVID-19 was moderate in 14 patients, and severe in 28 patients. The control group consisted of 10 conditionally healthy people of the same age. Lymphocyte apoptosis was assessed by quantifying hypodiploid cells by changing the intensity of their staining with propidium iodide using flow cytometry. To determine the reliability of differences in indicators between the compared groups, the Mann–Whitney U-test was used, and when comparing percentages, the χ^2 criterion was used. The reliability of differences was established at $p < 0.05$.

RESULTS: It was found that patients with COVID-19 had significantly higher lymphocyte apoptosis activity compared to the control group. The median of the studied indicator in patients with COVID-19 was 39.3%, while in the control group it was 15.1% ($p < 0.001$). The severity of lymphocyte apoptosis correlated with the severity of the disease: the highest rates were recorded in patients with severe COVID-19 ($p = 0.02$). Moreover, lymphocyte apoptosis $> 55\%$ was associated with the risk of death ($p = 0.03$). A moderate correlation was established between lymphocyte apoptosis rates and blood ferritin levels (Spearman coefficient $\rho = 0.39$, $p < 0.05$).

CONCLUSION: Coronavirus infection COVID-19 was accompanied by an increase in the activity of peripheral blood lymphocyte apoptosis; the highest apoptosis rates were recorded in patients with severe COVID-19.

Keywords: coronavirus infection COVID-19; lymphocytes; apoptosis.

To cite this article:

Khaertynov KhS, Boichuk SV, Anokhin VA, Galembikova AR, Evdokimova AE. Lymphocyte apoptosis in patients with coronavirus infection COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(6):926–935. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ633257>

Received: 06.06.2024

Accepted: 27.08.2024

Published: 27.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисрегуляция иммунной системы играет ведущую роль в патогенезе тяжёлых форм COVID-19 (от англ. COronaVIrusDisease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г.) [1]. Известно, что поражение лёгких при COVID-19 обусловлено гиперовоспалительной реакцией, характеризующейся повышением в крови провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и ферритина [2]. С другой стороны, характерным лабораторным признаком тяжёлых форм COVID-19 бывает выраженная лимфопения [1], с которой ассоциируется риск летального исхода [3].

Будучи клетками адаптивного иммунитета, лимфоциты играют ключевую роль в формировании специфического иммунного ответа и элиминации патогенных микроорганизмов. Лимфопения при COVID-19 может быть обусловлена несколькими причинами: гибелью лимфоцитов, чрезмерным образованием провоспалительных цитокинов, ингибированием лимфопоэза, миграцией лимфоцитов в органы дыхания [4].

Механизм гибели лимфоцитов при COVID-19 может реализоваться несколькими путями: апоптозом, пироптозом, аутофагией, вирус-специфической CD8⁺-Т-лимфоцит-зависимой цитотоксичностью и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью [4].

Учитывая важную роль лимфопении в формировании тяжёлых форм COVID-19, представляется актуальным изучение выраженности апоптоза лимфоцитов у пациентов с COVID-19, что позволит обосновать новые направления патогенетической терапии.

Цель исследования — оценка выраженности апоптоза лимфоцитов периферической крови у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 42 пациента с COVID-19 в возрасте от 37 до 90 лет, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» в период с 24 октября 2021 г. по 1 марта 2022 г. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 13,7$ года.

Критерием включения пациентов в исследование было развитие среднетяжёлого или тяжёлого течения COVID-19, критерием невключения — лёгкое течение заболевания.

Диагностику COVID-19 осуществляли в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 10 от 08.02.2021 [5]. У 14 пациентов было диагностировано среднетяжёлое течение COVID-19, у 28 — тяжёлое.

У всех пациентов при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены изменения в лёгких в виде «матового стекла». У 13 больных объём поражения лёгких составил от 10 до 25% (КТ-1), у 20 — от 25

до 50% (КТ-2), у 9 — от 50 до 75% (КТ-3). В 35 (83%) случаях диагноз COVID-19 был подтверждён выделением рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 — второй коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома) из носоглотки (код заболевания U07.1). В остальных 7 (17%) случаях диагноз заболевания был выставлен на основании клинической картины (лихорадка, кашель, признаки дыхательной недостаточности) и изменений в лёгких в виде «матового стекла», выявленных при проведении КТ органов грудной клетки (код заболевания U07.2).

У 33 (88%) из 42 пациентов установлены коморбидные заболевания, среди которых чаще регистрировали гипертоническую болезнь (71%), сахарный диабет (33%) и ожирение (28%). Абсолютная лимфопения (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) выявлена у 18 (43%) из 48 пациентов. Все больные нуждались в респираторной поддержке, 6 из них находились на искусственной вентиляции лёгких. В 6 случаях заболевание завершилось летальным исходом. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Контрольную группу составили 10 условно здоровых людей аналогичного возраста ($p=0,1$).

Наиболее распространённой коморбидной патологией в данной группе, как и в основной, была гипертоническая болезнь — 60% случаев. Пациенты основной группы и представители контрольной были сравнимы по возрасту, полу и коморбидной патологии (см. табл. 1).

Дана оценка выраженности спонтанного апоптоза лимфоцитов периферической крови в остром периоде COVID-19 по числу гиподиплоидных клеток и изменению интенсивности их окраски пропидия йодидом (Sigma Aldrich, США) на проточной цитофлуориметрии (FACs Canto II, Becton Dickinson, США). Результаты оценивали через 96 ч культивирования лимфоцитов в плоскодонных 24-луночных планшетах (Corning, США) в полной культуральной среде RPMI-1640 с добавлением L-глутамина, антибиотиков (стрептомицина и пенициллина) и 10% эмбриональной телячьей сыворотки (все реагенты ПАНЭКО, Москва, Россия). Забор крови для исследования проводили однократно, в первые 3 дня госпитализации и в среднем на 9-й день заболевания (95% доверительный интервал 8–10). Одновременно с изучением выраженности апоптоза лимфоцитов оценивали количество лимфоцитов периферической крови.

Исследование было обсервационным. Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием статистической программы Statistica for Windows 6.1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличным от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19

Параметр	Пациенты с COVID-19, n=42	Контрольная группа, n=10	Значимость
Возраст, годы, M±SD	67,3±13,7	60,6±8,2	p=0,1
Женский пол, абс. (%)	25 (59,5)	6 (60)	$\chi^2=0,02$; p=0,8
День госпитализации, Me [межквартильный размах]	7 [5–8]	—	—
Выделение РНК SARS-CoV-2, абс. (%)	35 (83)	—	—
Объём поражения лёгких, абс. (%):			
– КТ-1;	13 (31)	—	—
– КТ-2;	20 (48)	—	—
– КТ-3	9 (21)	—	—
Сопутствующие заболевания, абс. (%):	33 (78,5)	8 (80)	$\chi^2=0,12$; p=0,7
– гипертоническая болезнь;	30 (71)	6 (60)	$\chi^2=2,6$; p=0,1
– сахарный диабет	14 (33)	—	—
– ожирение;	12 (28)	2 (20)	$\chi^2=1,7$; p=0,1
– нарушения ритма сердца;	4 (9)	1 (10)	$\chi^2=0,05$; p=0,8
– ХОБЛ;	3 (7)	1 (10)	$\chi^2=0,57$; p=0,4
– ХБП;	2 (4)	—	—
– онкологические заболевания	2 (4)	—	—
Респираторная поддержка, абс. (%):			
– НПО;	31 (74)	—	—
– ВПО;	5 (12)	—	—
– ИВЛ	6 (14)	—	—
Лейкоциты (абс.), $\times 10^9$ /л, Me [межквартильный размах]	7,2 [5,4–10,2]	5,2 [4,5–6,3]	0,01
Лимфоциты (абс.), $\times 10^9$ /л, Me [межквартильный размах]	1,1 [0,6–1,5]	2,5 [2,1–3,4]	0,0002
Лимфоциты $<10^9$ /л, абс. (%)	18 (43)	—	—
C-реактивный белок, Me [межквартильный размах]	37,9 [9,1–70]	0	—
Ферритин, нг/мл, Me [межквартильный размах]	472 [229,8–855]	107,5 [86–121]	0,00003

Примечание: РНК — рибонуклеиновая кислота; SARS-CoV-2 — второй коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома; КТ — компьютерная томография; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ХБП — хроническая болезнь почек; НПО — низкочастотная оксигенация; ВПО — высокочастотная оксигенация; ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких.

размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). Для определения достоверности различий показателей между сравниваемыми группами использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении процентных долей — критерий χ^2 . Достоверность различий устанавливали при значении $p < 0,05$.

Для оценки связи двух признаков (r) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Используя таблицы сопряжённости, рассчитывали чувствительность (Se); специфичность (Sp); прогностическую ценность положительного результата теста (PV+); прогностическую ценность отрицательного результата теста (PV-); показатели отношения правдоподобия (LR) для положительного и отрицательного результатов; относительный риск.

Комитет по этике ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени проф. А.Ф. Агафонова»

одобрил это исследование (протокол №4/4 от 03.06.2021). Письменное информированное согласие было получено от пациентов в соответствии с руководящими принципами, утверждёнными в соответствии с этим протоколом (Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было установлено, что COVID-19 протекает на фоне усиления активности апоптоза лимфоцитов периферической крови (рис. 1). Медиана изучаемого показателя у пациентов с COVID-19 составила 39,3%, тогда как в контрольной группе — 15,1% ($p < 0,001$). При этом выраженность апоптоза лимфоцитов коррелировала с тяжестью заболевания: самые высокие показатели были у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (табл. 2). Абсолютное количество

Таблица 2. Показатели лимфоцитов крови у пациентов с COVID-19 (медиана [межквартильный размах])**Table 2.** Blood lymphocyte counts in COVID-19 patients (median [interquartile range])

Показатель	Среднетяжёлое течение COVID-19 (n=14)	Тяжёлое течение COVID-19 (n=28)	p
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,43 [0,97–1,9]	0,93 [0,58–1,35]	0,1
Апоптоз лимфоцитов, %	28,8 [20,6–42,4]	40,8 [32,4–49,4]	0,02

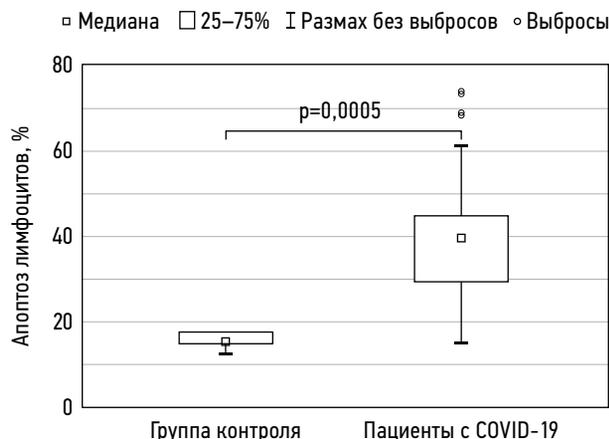
Таблица 3. Показатели лимфоцитов крови у выживших и умерших пациентов (медиана [межквартильный размах])**Table 3.** Blood lymphocyte counts in surviving and deceased patients (median [interquartile range])

Показатели	Выжившие пациенты (n=36)	Умершие пациенты (n=6)	p
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,23 [0,8–1,6]	0,58 [0,48–0,7]	0,007
Апоптоз лимфоцитов, %	37,6 [28,8–43,6]	47,9 [28–57,8]	0,3

Таблица 4. Апоптоз лимфоцитов и риск летальности при COVID-19**Table 4.** Lymphocyte apoptosis and mortality risk in COVID-19

Апоптоз лимфоцитов, %	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR–	RR	p
Порог отсечения 55%	50	86	0,37	0,08	3,8	0,5	4,2 [1,0–17,2]	0,03

Примечание: Se — чувствительность теста; Sp — специфичность теста; PPV — прогностическое значение положительного результата теста; NPV — прогностическое значение отрицательного результата теста; LR+ — отношение правдоподобия положительного результата теста; LR– — отношение правдоподобия отрицательного результата теста; RR — относительный риск; p — уровень статистической значимости.

**Рис. 1.** Апоптоз лимфоцитов крови у пациентов с COVID-19 и в группе контроля**Fig. 1.** Apoptosis of blood lymphocytes in patients with COVID-19 and in the control group

лимфоцитов в крови больных с тяжёлым течением COVID-19 было ниже по сравнению с пациентами, у которых заболевание протекало в среднетяжёлой форме, однако это различие не было статистически значимым ($p=0,1$).

Учитывая возможную связь воспалительной реакции с апоптозом лимфоцитов, нами был проведён корреляционный анализ выраженности апоптоза лимфоцитов с ключевыми маркерами воспаления — С-реактивным белком и ферритином, значения которых у пациентов с COVID-19 были достоверно выше по сравнению с показателями контрольной группы (см. табл. 1). Установлена умеренно

выраженная прямая корреляционная связь показателя апоптоза лимфоцитов с уровнем в крови ферритина (коэффициент Спирмена $r=0,39$, $p < 0,05$). Связи степени апоптоза с уровнем С-реактивного белка не выявлено.

Оценка изучаемых показателей с учётом исхода заболевания показала, что в группе умерших пациентов количество лимфоцитов в крови было в 2,1 раза ниже по сравнению с выжившими (табл. 3). При этом активность апоптоза лимфоцитов хотя и была выше в группе умерших больных, однако это различие не было статистически значимым.

Далее проведена оценка операционных характеристик диагностического теста «апоптоз лимфоцитов» в оценке риска летального исхода. Данные представлены в табл. 4. Было установлено, что апоптоз лимфоцитов выше 55% у пациентов с COVID-19 ассоциируется с риском летального исхода ($p=0,03$). При этом положительный результат теста на апоптоз клеток был максимально правдоподобен ($LR+=3,8$), что позволяет рассматривать его как достаточно надёжный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфопения — один из ключевых лабораторных показателей, определяющих тяжесть состояния и прогноз у пациентов с COVID-19. Лимфопения развивается у 63% пациентов с COVID-19 [6]. В нашем исследовании количество лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано у 43% пациентов. При этом выраженность лимфопении была в 2,1 раза больше в группе умерших пациентов.

Наиболее вероятными причинами лимфопении при COVID-19 могут быть вирус-индуцированный апоптоз, чрезмерный синтез провоспалительных цитокинов и секвестрация лимфоцитов в лёгочной ткани [4, 7].

Предположение о вирус-индуцированной лимфопении при COVID-19 наиболее привлекательно, учитывая способность SARS-CoV-2 инфицировать лимфоциты. В исследовании X. Ren и соавт. было показано, что РНК SARS-CoV-2 присутствует в клетках иммунной системы — нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах (Т-, В- и NK-клетки) [8].

При этом РНК-SARS-CoV-2-позитивные иммунные клетки не экспрессировали рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2), который, как известно, является ключевым белком для проникновения вируса внутрь клеток [9]. Другими авторами установлено очень низкая экспрессия АПФ2 на лимфоцитах [10]. Таким образом, рецепторы АПФ2 не могут играть значимой роли для SARS-CoV-2 в инфицировании лимфоцитов, в отличие от эпителиальных клеток органов дыхания, пищеварительного тракта и других систем.

Тогда каковы реальные механизмы проникновения SARS-CoV-2 в лимфоциты? Ещё в начале пандемии COVID-19 рядом исследователей был доказан альтернативный, АПФ2-независимый путь инфицирования лимфоцитов, происходящий через гликопротеин CD147, экспрессирующийся на различных клетках, в том числе на Т-лимфоцитах [11]. Позднее в исследовании X.-R. Shen и соавт. (2022) было установлено, что для инфицирования лимфоцитов входной молекулой для SARS-CoV-2 может быть белок LFA-1 (от англ. Leukocyte function-associated antigen-1), экспрессирующийся исключительно на лейкоцитах, в том числе лимфоцитах [12].

Однако, несмотря на способность SARS-CoV-2 проникать в лимфоциты, доказательств репликации в них вируса нет. При этом различными исследователями был установлен факт SARS-CoV-2-индуцированного апоптоза лимфоцитов [3, 12, 13]. Апоптозу при COVID-19 наиболее подвержены CD4-лимфоциты [14]. Сообщают, что выраженность апоптоза Т-лимфоцитов при COVID-19 коррелировала с тяжестью заболевания [15].

В нашем исследовании медиана показателя апоптоза лимфоцитов у пациентов с COVID-19 была в 2,6 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и статистически значимо выше у пациентов с тяжёлым течением заболевания ($p = 0,02$). Причём апоптоз лимфоцитов более 55% у пациентов с COVID-19 ассоциировался с риском летального исхода, что указывает на высокую прогностическую ценность данного показателя.

Известно, активация апоптоза клеток может происходить как по внешнему пути (через экспрессию Fas-рецепторов плазматической мембраны), так и по внутреннему (путём снижения мембранного потенциала митохондрий) [14]. Внешний путь апоптоза опосредован каспазой-8, внутренний — каспазой-9. В завершающей стадии ключевая роль принадлежит каспазе-3,

в активации которой участвуют как каспаза-8, так и каспаза-9 [16]. В исследовании Y. Ren и соавт. было показано, что при COVID-19 апоптоз клеток происходит по внешнему пути — с помощью индукции активации каспазы-8 белком ORF3a SARS-CoV-2 [17].

Клиническое значение апоптоза лимфоцитов при COVID-19, с одной стороны, ассоциируется с элиминацией вируса, с другой — развивающаяся апоптоз-индуцированная лимфопения может стать причиной формирования иммуносупрессии и прогрессирования заболевания. Это подтверждается результатами патоморфологических исследований умерших от COVID-19 пациентов, демонстрирующих истощение лимфоидной ткани [18, 19].

Активация апоптоза лимфоцитов и лимфопения при тяжёлых формах COVID-19 могут быть обусловлены избыточно выраженной воспалительной реакцией, характеризующейся повышением в крови концентрации различных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-1, -6, -8) и других белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, ферритина и фибриногена) [6, 20].

Ещё в 2002 г. в эксперименте *in vitro* было показано, что фактор некроза опухоли α может индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов человека [21]. Кроме того, интерлейкины-1 β и -6 могут способствовать активации проапоптотического Fas-рецептора [22]. Эти факты позволяют рассматривать «цитокиновый шторм» как одну из ключевых причин SARS-CoV-2-индуцированного апоптоза лимфоцитов.

Установлено, что у пациентов с COVID-19 существует обратная корреляционная связь между концентрацией интерлейкина-6 и абсолютным количеством лимфоцитов в крови [23]. В реальной клинической практике для оценки выраженности воспалительной реакции традиционно проводят определение в крови белков острой фазы воспаления — С-реактивного белка, ферритина, синтез которых, как известно, индуцируется интерлейкином-6 [24]. Было показано, что высокие значения этих маркеров воспаления коррелируют с тяжестью COVID-19 и плохим прогнозом [25].

Нами установлена умеренно выраженная прямая корреляционная связь выраженности апоптоза лимфоцитов с уровнем ферритина крови у пациентов с COVID-19 (коэффициент Спирмена $r = 0,39$, $p < 0,05$).

Данный факт указывает на значимость проведения противовоспалительной терапии как одного из возможных направлений подавления избыточного апоптоза лимфоцитов. В ряде исследований было показано, что введение тоцилизумаба сопровождается увеличением в крови количества лимфоцитов [23, 26].

Апоптозу при COVID-19 подвержены не только лимфоциты, но и эпителиальные клетки органов дыхания, а также эндотелиальные клетки [27]. При этом в тканях умерших от COVID-19 пациентов выявляют не только признаки апоптоза, но и пироптоза — формы клеточной гибели, сочетающей как признаки апоптоза, так и воспаления [28]. Эти патоморфологические изменения указывают

на ключевую роль гиперовоспаления в инициации гибели клеток и развитии органной дисфункции у пациентов с COVID-19, в частности острого респираторного дистресс-синдрома. По этой причине именно противовоспалительная терапия имеет решающее значение для купирования как COVID-19-ассоциированного «цитокинового шторма», так и лимфопении, что может улучшить прогноз заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется усилением активности апоптоза лимфоцитов периферической крови.

2. Выраженность апоптоза лимфоцитов коррелирует с тяжестью заболевания — наиболее высокие значения зарегистрированы у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, а показатель апоптоза клеток >55% ассоциировался с летальным исходом.

3. Установленная прямая корреляционная связь между выраженностью апоптоза лимфоцитов и уровнем ферритина в крови служит основанием для проведения противовоспалительной терапии среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marik P.E., Iglesias J., Varon J., et al. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19 // *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021. Vol. 35. P. 1–16. doi: 10.1177/20587384211048026
2. Castelli V., Cimini A., Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: “When you come out of the storm, you won’t be the same person who walked in” // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 2132. doi: 10.3389/fimmu.2020.02132
3. Cizmecioglu A., Akay Cizmecioglu H., Goktepe M.H., et al. T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity // *J Medical Virol*. 2021. Vol. 93, N. 5. P. 2867–2874. doi: 10.1002/jmv.2674211
4. Guo Z., Zhang Z., Prajapati M., et al. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 1876. doi: 10.3390/v13091876
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf Дата обращения: 08.02.2021.
6. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Nature*. 2020. Vol. 395, N. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Chu H., Zhou J., Wong B.H., et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways // *J Infect Dis*. 2016. Vol. 213, N. 6. P. 904–914. doi: 10.1093/infdis/jiv380
8. Ren X., Wen W., Fan X., et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas // *Cell*. 2021. Vol. 184, N. 7. P. 1895–1913. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.053
9. Jackson C.B., Farzan M., Chen B., et al. Mechanisms of SARS-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Х.С.Х. — концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство; С.В.Б. — методология, валидация; В.А.А. — редактирование рукописи; А.Р.Г. — исследование, создание черновика; А.Э.Е. — исследование, создание черновика.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors’ contribution. Kh.S.Kh. — conceptualization, formal analysis, writing —review and editing, supervision; S.V.B. — methodology, validation; V.A.A. — writing —review and editing; A.R.G. — investigation, writing —original draft; A.E.E. — investigation, writing —original draft.

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

CoV-2 entry into cells // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022. Vol. 23, N. 1. P. 3–20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x

10. Shen X.R., Geng R., Li Q., et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2 // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7. P. 83. doi: 10.1038/s41392-022-00919-x

11. Wang K., Chen W., Zhang Z., et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells // *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5, N. 1. P. 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x

12. Taghiloo S., Aliyali M., Abedi S., et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics // *J Med Virol*. 2021. Vol. 93, N. 3. P. 1589–1598. doi: 10.1002/jmv.26505

13. Квасников А.М., Боровкова Н.В., Петриков С.С., и др. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных больных с COVID-19 // *Анестезиология и реаниматология*. 2023. № 1. С. 49–55. doi: 10.17116/anaesthesiology202301149

14. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death // *Toxicol Pathol*. 2007. Vol. 35, N. 4. P. 495–516. doi: 10.1080/01926230701320337

15. André S., Picard M., Cezar R., et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease // *Cell Death Differ*. 2022. Vol. 29, N. 8. P. 1486–1499. doi: 10.1038/s41418-022-00936-x

16. Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., Karl I.E. Prevention of lymphocyte apoptosis — a potential treatment of sepsis? // *Clin Inf Diseases*. 2005. Vol. 41, N. 7. P. 465–469. doi: 10.1086/431998

17. Ren Y., Shu T., Wu D., et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells // *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17. P. 881–883. doi: 10.1038/s41423-020-0485-9

18. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Судеб-*

ная медицина. 2020. Т. 6, № 2. С. 8–30. doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

19. Xiang Q., Feng Z., Diao B., et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 661052. doi: 10.3389/fimmu.2021.661052

20. Hu Ch.-A.A., Murphy I., Klimaj S., et al. SARS-CoV-2, inflammatory apoptosis, and cytokine storm syndrome // *Open COVID Journal.* 2021. Vol. 1. P. 22–31. doi: 10.2174/2666958702101010022

21. Gupta S. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in T cells from aged humans: A role of TNFR-I and downstream signaling molecules // *Exp Gerontol.* 2002. Vol. 37, N. 2–3. P. 293–299. doi: 10.1016/s0531-5565(01)00195-4

22. Choi C., Park J.Y., Lee J., et al. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL-6, TNF- α , or IFN- γ // *J Immunol.* 1999. Vol. 162. P. 1889–1895. doi: 10.4049/jimmunol.162.4.1889

23. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // *Cell Host Microbe.* 2020. Vol. 27. P. 992–1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009

REFERENCES

1. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:1–16. doi: 10.1177/20587384211048026

2. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: “When you come out of the storm, you won’t be the same person who walked in”. *Front Immunol.* 2020;11:2132. doi: 10.3389/fimmu.2020.02132

3. Cizmecioglu A, Akay Cizmecioglu H, Goktepe MH, Emsen A, Korkmaz C, Esenkaya Tasbent F, Colkesen F, Artac H. T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity. *J Medical Virol.* 2021;93(5):2867–2874. doi: 10.1002/jmv.2674211

4. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. *Viruses.* 2021;13:1876. doi: 10.3390/v13091876

5. *Prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection.* Temporary methodical recommendations. Version 10 (08.02.2021). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf Accessed: Feb 8, 2021.

6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Nature.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

7. Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Chan JF, Cheng ZS, Yang D, Wang D, Lee AC, Li C, Yeung ML, Cai JP, Chan IH, Ho WK, To KK, Zheng BJ, Yao Y, Qin C, Yuen KY. Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis.* 2016;213(6):904–914. doi: 10.1093/infdis/jiv380

8. Ren X, Wen W, Fan X, Hou W, Su B, Cai P, Li J, Liu Y, Tang F, Zhang F, Yang Y, He J, Ma W, He J, Wang P, Cao Q, Chen F, Chen Y, Cheng X, Deng G, Deng X, Ding W, Feng Y, Gan R, Guo C, Guo W, He S, Jiang C, Liang J, Li YM, Lin J, Ling Y, Liu H, Liu J, Liu N, Liu SQ, Luo M, Ma Q,

24. Kushner I, Rzewnicki D.L. The acute phase response: general aspects // *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994. Vol. 8, N. 3. P. 513–530. doi: 10.1016/s0950-3579(05)80113-x

25. Huang I., Pranata R., Lim M.A., et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: A meta-analysis // *Ther Adv Respir Dis.* 2020. Vol. 14. P. 1–14. doi: 10.1177/175346662093717

26. Zhang C., Wu Z., Li J.W., et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality // *Inter J Antimicrob Agents.* 2020. Vol. 55, N. 5. P. 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954

27. Liu Y., Garron T.M., Chang Q., et al. Cell-type apoptosis in lung during SARS-CoV-2 infection // *Pathogens.* 2021. Vol. 10. P. 509. doi: 10.3390/pathogens10050509

28. Tong X., Ping H., Gong X., et al. Pyroptosis in the lung and spleen of patients died from COVID-19 // *European Journal of Inflammation.* 2022. Vol. 20. P. 1–12. doi: 10.1177/1721727X221140661

Song Q, Sun W, Wang G, Wang F, Wang Y, Wen X, Wu Q, Xu G, Xie X, Xiong X, Xing X, Xu H, Yin C, Yu D, Yu K, Yuan J, Zhang B, Zhang P, Zhang T, Zhao J, Zhao P, Zhou J, Zhou W, Zhong S, Zhong X, Zhang S, Zhu L, Zhu P, Zou B, Zou J, Zuo Z, Bai F, Huang X, Zhou P, Jiang Q, Huang Z, Bei JX, Wei L, Bian XW, Liu X, Cheng T, Li X, Zhao P, Wang FS, Wang H, Su B, Zhang Z, Qu K, Wang X, Chen J, Jin R, Zhang Z. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. *Cell.* 2021;184(7):1895–1913. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.053

9. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(1):3–20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x

10. Shen XR, Geng R, Li Q, Chen Y, Li SF, Wang Q, Min J, Yang Y, Li B, Jiang RD, Wang X, Zheng XS, Zhu Y, Jia JK, Yang XL, Liu MQ, Gong QC, Zhang YL, Guan ZQ, Li HL, Zheng ZH, Shi ZL, Zhang HL, Peng K, Zhou P. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:83. doi: 10.1038/s41392-022-00919-x

11. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, Wei D, Zhang Y, Sun XX, Gong L, Yang X, He L, Zhang L, Yang Z, Geng JJ, Chen R, Zhang H, Wang B, Zhu YM, Nan G, Jiang JL, Li L, Wu J, Lin P, Huang W, Xie L, Zheng ZH, Zhang K, Miao JL, Cui HY, Huang M, Zhang J, Fu L, Yang XM, Zhao Z, Sun S, Gu H, Wang Z, Wang CF, Lu Y, Liu YY, Wang QY, Bian H, Zhu P, Chen ZN. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x

12. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, Mehravaran H, Sharifpour A, Zabolli E, Eslami-Jouybari M, Ghasemian R, Vahedi-Larijani L, Hossein-Nattaj H, Amjadi O, Rezazadeh H, Ajami A, Asgarian-Omran H. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. *J Med Virol.* 2021;93(3):1589–1598. doi: 10.1002/jmv.26505

13. Kvasnikov AM, Borovkova NV, Petrikov SS, Godkov MA, Andreev YuV, Storozheva MV, Poluektova VB, Kasholkina EA, Lebedev DA, Popugaev KA. Regulation of lymphocyte apoptosis in intensive care patients with COVID-19. *Russian Journal of Anesthesiology*

- and Reanimatology. 2023;1:49–55. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202301149
14. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495–516. doi: 10.1080/01926230701320337
15. André S, Picard M, Cezar R, Roux-Dalvai F, Alleaume-Butaux A, Soundaramourty C, Cruz AS, Mendes-Frias A, Gotti C, Leclercq M, Nicolas A, Tauzin A, Carvalho A, Capela C, Pedrosa J, Castro AG, Kundura L, Loubet P, Sotto A, Muller L, Lefrant JY, Roger C, Claret PG, Duvnjak S, Tran TA, Racine G, Zghidi-Abouzid O, Nioche P, Silvestre R, Droit A, Mammano F, Corbeau P, Estaquier J. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. *Cell Death Differ.* 2022;29(8):1486–1499. doi: 10.1038/s41418-022-00936-x
16. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, Karl IE. Prevention of lymphocyte apoptosis — a potential treatment of sepsis? *Clin Inf Diseases.* 2005;41(7):465–469. doi: 10.1086/431998
17. Ren Y, Shu T, Wu D, Mu J, Wang C, Huang M, Han Y, Zhang XY, Zhou W, Qiu Y, Zhou X. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:881–883. doi: 10.1038/s41423-020-0485-9
18. Kogan EA, Berezovsky YuS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, Demyashkin GA, Kalinin DV, Kukleva AD, Kurilina EV, Nekrasova TP, Paramonova NB, Ponomarev AB, Radenska-Lopovok SG, Semyonova LA, Tertychny AS. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020;6(2):8–30. (In Russ.) doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
19. Xiang Q, Feng Z, Diao B, Tu C, Qiao Q, Yang H, Zhang Y, Wang G, Wang H, Wang C, Liu L, Wang C, Liu L, Chen R, Wu Y, Chen Y. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. *Front Immunol.* 2021;12:661052. doi: 10.3389/fimmu.2021.661052
20. Hu Ch-AA, Murphy I, Klimaj S, Reece J, Chand HS. SARS-CoV-2, inflammatory apoptosis, and cytokine storm syndrome. *Open COVID Journal.* 2021;1:22–31. doi: 10.2174/2666958702101010022
21. Gupta S. Tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in T cells from aged humans: A role of TNFR-I and downstream signaling molecules. *Exp Gerontol.* 2002;37(2–3):293–299. doi: 10.1016/s0531-5565(01)00195-4
22. Choi C, Park JY, Lee J, Lim JH, Shin EC, Ahn YS, Kim CH, Kim SJ, Kim JD, Choi IS, Choi IH. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL-6, TNF- α , or IFN- γ . *J Immunol.* 1999;162:1889–1895. doi: 10.4049/jimmunol.162.4.1889
23. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, Adami ME, Katsaounou P, Ntaganou M, Kyriakopoulou M, Dimopoulos G, Koutsodimitropoulos I, Velissaris D, Koufargyris P, Karageorgos A, Katrini K, Lekakis V, Lupse M, Kotsaki A, Renieris G, Theodoulou D, Panou V, Koukaki E, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27:992–1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
24. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(3):513–530. doi: 10.1016/s0950-3579(05)80113-x
25. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: A meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1–14. doi: 10.1177/175346662093717
26. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Inter J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
27. Liu Y, Garron TM, Chang Q, Su Z, Zhou C, Qiu Y, Gong EC, Zheng J, Yin YW, Ksiazek T, Brasel T, Jin Y, Boor P, Comer JE, Gong B. Cell-type apoptosis in lung during SARS-CoV-2 infection. *Pathogens.* 2021;10:509. doi: 10.3390/pathogens10050509
28. Tong X, Ping H, Gong X, Zhang K, Chen Z, Cai C, Lu Z, Yang R, Gao S, Wang Y, Wang X, Liu L, Ke H. Pyroptosis in the lung and spleen of patients died from COVID-19. *European Journal of Inflammation.* 2022; 20:1–12. doi: 10.1177/1721727X221140661

ОБ АВТОРАХ

***Хайртынов Халит Саубанович**, д-р мед. наук, доц.,
каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0002-9013-4402;
eLibrary SPIN: 7602-2918;
e-mail: khalit65@yandex.ru

Бойчук Сергей Васильевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф.,
каф. общей патологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0003-2415-1084;
eLibrary SPIN: 8058-6246;
e-mail: boichuksergei@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич, д-р мед. наук, проф.,
зав. каф., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0003-1050-9081;
eLibrary SPIN: 5291-7172;
e-mail: anokhin56@mail.ru

Галембикова Айгуль Рафиковна, асс., каф. общей патологии,
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0002-0293-2974;
eLibrary SPIN: 9985-9062;
e-mail: ailuk000@mail.ru

Евдокимова Арина Эдуардовна, асп., каф. детских
инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0001-9851-2386;
eLibrary SPIN: 8011-3837;
e-mail: tilai.ar@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Khalit S. Khaertynov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Depart. of Children's Infections, Kazan State Medical University,
Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-9013-4402;
eLibrary SPIN: 7602-2918;
e-mail: khalit65@yandex.ru

Sergey V. Boichuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart.,
Depart. of General Pathology, Kazan State Medical University,
Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0003-2415-1084;
eLibrary SPIN: 8058-6246;
e-mail: boichuksergei@mail.ru

Vladimir A. Anokhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart.,
Depart. of Children's Infections, Kazan State Medical University,
Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0003-1050-9081;
eLibrary SPIN: 5291-7172;
e-mail: anokhin56@mail.ru

Aigul R. Galembikova, Assistant, Depart. of General Pathology,
Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-0293-2974;
eLibrary SPIN: 9985-9062;
e-mail: ailuk000@mail.ru

Arina E. Evdokimova, Graduate Student, Depart. of Children's
Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0001-9851-2386;
eLibrary SPIN: 8011-3837;
e-mail: tilai.ar@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author