

УДК 612.017.1:[616.988:578.834.1]

DOI:10.14427/jipai.2023.3.41

Особенности иммунного ответа у пациентов с COVID-19

Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза

Peculiarities of immune response in patients with COVID-19

N.I. Baranova, L.A. Aschina, A.I. Bolgova

PIUV – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of the Russian Ministry of Health, Penza, Russia

Аннотация

Цель исследования: анализ особенностей иммунного ответа у пациентов с COVID-19 по сравнению с показателями здоровых лиц.

Методы. Объектом исследования явились 96 больных с COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течения. Иммунологическое исследование включало хемилюминесцентную оценку фагоцитарной активности клеток, изучение цитокинов (IL-18, FNO- α , IL-4, IL-10, IFN- γ) в супернатантах, субпопуляции T- и B-лимфоцитов, функциональную активность T-лимфоцитов.

Результаты. Были отмечены иммунологические дефекты у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой: высоким уровнем лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и снижением нормированной максимальной интенсивности свечения нейтрофилов (Imax). Отклонения в системе гуморальных факторов иммунитета включали: повышение уровня IgA и IgG, снижение показателей IgM; в системе цитокинов – повышение спонтанной и индуцированной продукции IL-18, снижение индуцированной FNO- α , повышение спонтанного IL-4. Со стороны T-системы иммунитета выявлено статистически достоверное снижение функциональных и количественных показателей T-клеток и цитотоксических CD3+CD8+ лимфоцитов у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Выявленные иммунные дефекты в системах врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с COVID-19 расширяют сведения в области иммунопатогенеза заболевания и указывают на необходимость поиска новых способов решения проблемы восстановления иммунной системы после перенесённой инфекции.

Ключевые слова

Иммунологические маркеры, цитокины, иммунопатогенез, COVID-19, SARS-CoV-2.

Summary

Aim of the study: analysis of peculiarities of immune response in patients with COVID-19 in comparison with such in healthy subjects.

Methods. Subjects of the study were 96 patients with moderate and severe COVID-19 infection. Immunological analysis included chemiluminescence evaluation of phagocytic activity of cells, study of cytokines (IL-18, FNO- α , IL-4, IL-10, IFN- γ) in supernatants, subpopulations of T and B lymphocytes, functional activity of T lymphocytes.

Results. Immunological defects found in patients with COVID-19 in comparison with the control group were: an elevated level of leukocytes, neutrophils, monocytes and decrease of normalized maximum intensity of neutrophils luminescence (Imax). Prominent deviations in humoral immunity factors discovered were: an increased levels of IgA and IgG, reduced IgM; in the system of cytokines – increased spontaneous and induced production of IL-18, decreased induced FNO- α , increased spontaneous IL-4. As for the immune T-system, we revealed a statistically significant decrease of functional and quantitative indices of T cells and CD3+CD8+ cytotoxic lymphocytes in the patients with COVID-19 compared to the control group.

Conclusion. The revealed immune defects in the systems of innate and adaptive immunity of patients with COVID-19 contribute to the understanding of immunopathogenesis of the disease and render the necessity of further research into the immune mechanisms of recovery after primary infection.

Keywords

Immunological markers, cytokines, immunopathogenesis, COVID-19, SARS-CoV-2.

Введение

Коронавирусная инфекция вызвала пандемию в 2020 году, и за истёкший период накоплено много научных сообщений о свойствах вируса SARS-CoV-2, однако всегда находятся малоизученные стороны иммунопатогенеза заболевания [1]. Наблюдаемая клиническая картина COVID-19 протекает различно у разных категорий пациентов от бессимптомного течения вплоть до летального исхода [2]. За прошедшие 3 года с начала пандемии было доказано, что заболевание протекает с низким уровнем интерферонов в начале заболевания и с максимальным выбросом провоспалительных цитокинов к концу инфекционного процесса. Проведённое исследование, выполненное на модели лёгочной ткани человека *ex vivo*, доказало, что под влиянием SARS-CoV-2 индукции известных нам интерферонов (IFN) типа I, II или III в поражённых тканях лёгких человека не происходило [3]. Был сделан вывод о том, что отсутствие продукции IFN, как следствие, может препятствовать ранним врождённым реакциям иммунной системы на инфекцию SARS-CoV-2 у пациентов. Вместе с тем SARS-CoV-2, возможно, способен дезактивировать микроцидную функцию макрофагов, что может привести пациентов с SARS-CoV-2 к вторичным лёгочным инфекциям [4].

Из имеющихся данных известно, что в начале развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, констатируется увеличение концентрации IL-1 β , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP10, MCP1, MIP1A/CCL3, MIP1B/CCL4 [5]. Проведённые клинические исследования находят связь между уровнем цитокинов и хемокинов и формой заболевания у пациентов с COVID-19. Так, лёгкое течение заболевания сопровождалось высоким уровнем IL-1 β , IFN- γ , CXCL10/IP-10 и CCL2/MCP-1 [6]. У пациентов, поступивших в реанимационное отделение в критическом состоянии, были выявлены максимально высокие уровни FNO- α , IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A [7]. Авторами делается вывод, что повышенная концентрация IL-10 может служить независимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Доказано, что IL-10 обладает выраженным противовоспалительным эффектом, опосредуя иммуностимулирующие свойства, которые помогают устранять инфекционные и неинфекционные частицы с ограничением воспаления. Также высокий уровень IL-10 является фактором риска развития генерализации инфекционного процесса. Кроме того, IL-10 обладает ингибирующим эффектом на IFN- γ , TNF- α , IL-1 β [8]. В проведённых исследованиях было по-

казано, что снижение показателей CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, а также повышение нейтрофилов с одновременным падением моноцитов, эозинофилов и базофилов, чаще наблюдается у тяжёлых больных с COVID-19. Вместе с тем, у данной категории больных были выявлены максимальные уровни ключевых провоспалительных цитокинов в крови: TNF- α , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, которые, как известно, могут вызывать гиперовоспалительную реакцию в лёгких и, как следствие, полиорганную недостаточность и летальный исход заболевания [9].

Формирование реакций адаптивного иммунитета у пациентов с COVID-19, как правило, опаздывает, и начинают формироваться вторичные воспалительные реакции. Функция антител при COVID-19 не несёт защиту, а является свидетелем воспалительного процесса. Так, проведённые исследования констатируют, что у тяжёлых больных COVID-19 отмечены максимальные показатели антител IgG к SARS-CoV-2, что коррелировало с неблагоприятным прогнозом заболевания [10].

Всё вышесказанное лишней раз побуждает нас к продолжению изучения ключевых особенностей иммунопатогенеза COVID-19, которое будет иметь решающее значение для прогнозирования течения инфекции и способствовать разработке протоколов диагностики и терапии заболевания, вызванного Sars-Cov-2.

Цель исследования: анализ особенностей иммунного ответа у пациентов с COVID-19 по сравнению с показателями здоровых лиц.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 96 больных с COVID-19 в возрасте от 32 до 68 лет среднетяжёлого и тяжёлого течения. Постановку диагноза проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями [11] и положительным результатом лабораторного тестирования на наличие РНК SARS-CoV-2. Среди пациентов было 50 женщин и 46 мужчин. Средний возраст больных составил 46 \pm 15 лет. Проведённая компьютерная томография (КТ) у всех пациентов выявила пневмонию (КТ3, КТ4), что соответствовало среднетяжелому и тяжёлому течению болезни. Контрольную группу составили 30 человек практически здоровых людей (40 \pm 11). Было проведено клиническое, открытое, проспективное, рандомизированное исследование. Все больные были в боксированном отделении в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи». Критериями включения больных в исследование явились: под-

тверждённый диагноз COVID-19, возраст от 32 до 68 лет, информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не были включены беременные женщины, пациенты с психическими, онкологическими заболеваниями.

Исследования были проведены в лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей – филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с ноября 2020 по март 2021 года. Клинический анализ крови был выполнен на гематологическом анализаторе Sysmex XR 300 (Япония). Хемилюминесценцию (ХЛ) нейтрофилов проводили согласно методике Образцова И.В. с соавт. [12] на аппарате Lum1200 (Россия) с активатором люминолом (США). В исследовании были изучена максимальная интенсивность свечения нейтрофилов (Imax), единицы свечения выражали в PPs в секунду времени. Показатели иммуноглобулинов классов А, М, G проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Multiskan® FC (Финляндия) наборами (Вектор-Бест, Россия). Спонтанную и индуцированную продукцию IL-18, FNO- α , IL-4, IL-10, IFN- γ исследовали в гепаринизированной крови по методике, изложенной в руководстве по клинической иммунологии [13]. Концентрацию интерлейкинов в супернатантах определяли методом ИФА с помощью тест-систем (Вектор-Бест, Россия). Функциональное состояние Т-лимфоцитов по реакции бластной трансформации (РБТЛ) определяли методом проточной цитофлюориметрии. В качестве индуктора трансформации использовали фитогемагглютинин-М (ФГА, Sigma) [13]. Субпопуляционный состав Т- и В-лимфоцитов был определён методом проточной цитофлюориметрии в соответствии с рекомендациями Зурочки А.В. с соавт. [14] на приборе BD FACS Calibur (США). Статистическая обработка результатов проводилась программой STATISTICA 12.0. Была рассчитана медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей. Применяли критерии Манна-Уитни и Вилкоксона при сравнительном анализе в группах. Различия при $p \leq 0,05$ считали достоверно значимыми.

Результаты и обсуждение

При изучении иммунологических показателей у пациентов с COVID-19 были получены следующие результаты (таблица 1). В ходе исследования было констатировано достоверное повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов у больных по сравнению с контрольной группой. Как было показано в других источниках, более высокий уровень нейтрофилов у больных с COVID-19 коррелировал с тяжестью заболевания [15]. Вместе

с тем, известно, что нейтрофилы способны к привлечению и активации моноцитов и Т-лимфоцитов, которые усиливают иммунные реакции при COVID-19 [10]. Проведённый анализ хемилюминесценции нейтрофилов выявил достоверное снижение нормированной максимальной интенсивности свечения нейтрофилов (Imax) у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Доказано, что нейтрофилы являются самыми подвижными клетками системы фагоцитоза, которые устремляются в очаг воспаления [16]. Вместе с тем, кислородзависимый механизм киллинга с участием нейтрофилов генерирует активные формы кислорода. Под действием люминола нейтрофилы активируются, приводя к окислительному взрыву. Поэтому ХЛ показывает функциональные резервы активации нейтрофилов [17], которые оказались снижены у пациентов с COVID-19.

При изучении гуморальных факторов иммунитета в группе больных с COVID-19 наблюдалось повышение уровня IgA и IgG в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что говорит об их активации и согласуется с данными других авторов [18]. Однако наблюдалось достоверное снижение уровня IgM в сыворотке крови в группе больных с COVID-19 по сравнению с контролем. Аналогичные данные были получены в работе [15]. При изучении продукции ключевых цитокинов было выявлено повышение как спонтанной, так и индуцированной продукции IL-18. Доказано, что IL-18 является одним из главных представителей провоспалительных цитокинов, играющим ключевое значение в защите от инфекций [19]. Кроме того, известно, что IL-18 участвует наряду с другими цитокинами в инициации начальных стадий иммунного ответа, с привлечением клеток адаптивного иммунитета, где основными являются CD4+ Т-хелперы и CD8+Т-цитотоксические лимфоциты. Воспалительная роль IL-18 проявляется увеличением подвижности нейтрофилов, стимуляцией активности клеток в очаге воспаления, повышением активности других цитокинов и интерферонов [19]. Однако в проведённом исследовании по показателям IFN- γ в спонтанной и индуцированной продукции в группе больных с COVID-19 не было выявлено достоверных отклонений по сравнению с группой здоровых лиц. Изучение уровня FNO- α показало достоверное снижение индуцированной продукции данного цитокина, что, возможно, является одной из многих причин низкой активности воспаления, индуцируемого данным цитокином у больных с COVID-19. Вместе с тем, доказана активирующая роль FNO- α в отношении клеток фагоцитарного

Таблица 1. Показатели иммунологического обследования больных с COVID-19 и лиц контрольной группы

Показатель	Контрольная группа (n=30) Медиана [LQ-UQ]	Больные с COVID-19 (n=96) Медиана [LQ-UQ]	Уровень достоверности (p)
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,70 (5,30-6,30)	9,28 (6,1-1,650)*	0,0169
Лимфоциты (%)	28 (19,0-37,0)	26,0 (13,0-33,0)	0,4120
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,98 (1,85-2,29)	2,42 (1,85-3,49)	0,0343
Нейтрофилы (%)	60,0 (54,0-60,0)	63,0 (52,0-75,5)	0,1231
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,07 (2,74-3,79)	5,11 (2,96-7,89)*	0,0045
Моноциты (%)	4,0 (4,0-5,0)	10,8 (7,0-13,5)*	0,0000
Моноциты (10 ⁹ /л)	0,28 (0,22-0,34)	0,76 (0,64-0,83)*	0,0000
ХЛ (Imax), (PPs)	0,48 (0,32-0,61)	0,13 (0,07-0,22)*	0,0283
IgA, г/л	2,0 (1,8-2,3)	2,8 (2,0-4,0)*	0,0107
IgM, г/л	1,8 (1,4-2,0)	1,2 (0,85-1,9)*	0,0112
IgG, г/л	10,3 (8,8-12,3)	12,0 (11,0-15,0)*	0,0037
IL-18 (сп.), пг/мл	49,0 (50,0-51,0)	80,8 (58,8-132,8)*	0,0007
IL-18 (инд.), пг/мл	50,0 (12,0-120,0)	90,3 (60,0-130,0)*	0,0198
FNO-α (сп), пг/мл	5,0 (5,0-5,0)	7,7 (4,3-49,9)	0,0538
FNO-α (инд), пг/мл	1150 (1000,0-1300,0)	569,4 (487,7-570,4)*	0,0000
IL-4 (сп.), пг/мл	0 (0-0)	0,55 (0,0-2,5)*	0,0086
IL-4 (инд.), пг/мл	8,9 (2,4-16,0)	9,3 (5,8-20,8)	0,3516
IL-10 (сп.), пг/мл	3,2 (2,4-7,5)	4,0 (3,1-13,3)	0,2138
IL-10 (инд.), пг/мл	130,3 (105,6-145,2)	100,3 (63,1-169,0)	0,3516
IFN-γ (сп.), пг/мл	2,0 (0,000-4,0)	3,0 (0,2-7,6)	0,4329
IFN-γ (инд.), пг/мл	867,0 (867,0-998,0)	692,2 (237,0-1406,0)	0,5658
РБТЛ (%)	60,0 (60,0-65,0)	37,0 (26,0-52,0)*	0,0000
CD3+ CD4+ (%)	41,6 (39,1-43,9)	42,5 (32,0-50,0)	0,6870
CD3+ CD8+ (%)	23,0 (19,5-26,7)	14,0 (11,0-20,0)*	0,00003
CD3-CD5+ CD19+ (%)	12,0 (11,0-15,0)	8,5 (6,0-13,0)	0,0528

Примечание: p – различия группы больных с COVID-19 и контрольной группы (p<0,05); ХЛ – хемилюминесценция нейтрофилов.

ряда, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, а также способность к адгезии в местах воспаления [19].

При изучении функционального состояния лимфоцитов по реакции бластной трансформации с ФГА наблюдалось снижение показателей в группе больных с COVID-19 по сравнению с группой здоровых, что согласуется с данными научной литературы. Так, в проведенных исследованиях было показано, что снижение функциональной активности лимфоцитов у больных COVID-19 коррелировало с тяжестью заболевания и свидетельствовало об истощении клеток, которые утрачивают способность поглощать поражённые вирусом клетки-мишени [20]. Анализ количественных показателей клеточного иммунитета у пациентов с COVID-19 показал достоверное падение CD3+CD8+ субпопуляции лимфоцитов в 1,6 раза по сравнению с группой здоровых. Известно, что CD8+ популяция лимфоцитов обладает цитотоксической функцией, что имеет первостепенное значение в патогенезе инфекционных заболеваний. В исследованиях было показано,

что у 80% пациентов с COVID-19 развивается иммунное истощение, которое, прежде всего, касается CD8+ и в меньшей степени – CD4+ Т-лимфоцитов [5,21,22]. Кроме того, авторы предполагают, что SARS-CoV-2 может снижать уровень лимфоцитов, что приводит к размножению и распространению вируса на ранней стадии болезни [23]. Однако в недавно проведенных исследованиях Т-клеточного звена иммунитета авторами не было продемонстрировано отклонений в данных показателях [24].

Выводы

1. Отличительной чертой иммунологических дефектов у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой является: повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и снижение нормированной максимальной интенсивности свечения нейтрофилов (Imax).
2. Отклонения в системе гуморальных факторов иммунитета сопровождаются: повышением уровня IgA и IgG, снижением показателей IgM; в системе

- цитокинов – повышением спонтанной и индуцированной продукции IL-18, снижением индуцированной FNO-α, повышением спонтанного IL-4.
3. Со стороны Т-системы иммунитета выявлено статистически достоверное снижение функциональных и количественных показателей Т-клеток и цитотоксических CD3+CD8+ лимфоцитов у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

4. Выявленные иммунные дефекты в системах врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с COVID-19 расширяют сведения в области иммунопатогенеза заболевания и указывают на необходимость поиска новых способов решения проблемы восстановления иммунной системы после перенесённой инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Wu F, Zhao S, Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579 (7798): 265-269. doi:10.1038/s41586-020-2008-3
2. Barnabas R.V, Brown E.R, Bershteyn A. et al. Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021; 174 (3): 344-352. doi:10.7326/M20-6519
3. Manry J, Bastard P, Gervais A. et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(21):e2200413119. doi:10.1073/pnas.2200413119
4. Tseng C.T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N. et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*. 2012;7(4): e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421
5. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12(4):7-22. doi:10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22
6. Griffith J.W, Sokol C.L, Luster A.D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu. Rev. Immunol*. 2014;32:659-702. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120145
7. Sharif P.M, Nematizadeh M, Saghadzadeh M. et al. Computed tomography scan in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pol J Radiol*. 2022; 5(87):1-23. doi:10.5114/pjr.2022.112613
8. Джафаров Ч.М., Абдуллаев И.А. Влияние озонированного перфторана на показатели иммунного статуса и цитокинового профиля при распространенных перитонитах. *Цитокины и воспаление*. 2013; 1(4): 87-91.
9. Li G, Fan Y, Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92(4):424-432. doi:10.1002/jmv.25685
10. Абакушина У.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2. *Гены and клетки*. 2020; XV(3):14-21. doi:10.23868/202011002
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Version 10 от 08.02.2021.
12. Образцов И.В., Годков М.А., Полимова А.М. и соавт. Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемилюминесцентному анализу. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(4): 418-425.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 352 с.
14. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В. и соавт. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: «РИО Уро РАН», 2018, 720 с.
15. Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.В. и соавт. Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. *Проблемы медицинской микологии*. 2021; 23(1):3-13. doi:10.24412/1999-6780-2021-1-3-13
16. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Арутюнян С.С. и соавт. Взаимосвязь содержания Th- и T-регуляторных клеток в крови и хемилюминесцентной активности нейтрофилов у больных хроническим эндометритом и аднекситом. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(1): 61-72. doi:10.15789/1563-0625-2018-1-61-72
17. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(4): 327-340. doi:10.15789/2220-7619-2017-4-327-340
18. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(5):237-244. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244
19. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018, 512 с.
20. Diao B, Wang C, Tan Y. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. 2020; 11: 827. doi:10.3389/fimmu.2020.00827
21. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; 369:718-724. doi:10.1126/science.abc6027
22. Saeidi A, Zandi K, Cheok Y.Y. et al. T-Cell Exhaustion in Chronic Infections: Reversing the State of Exhaustion and Reinvigorating Optimal Protective Immune Responses. *Front Immunol*. 2018; 9:2569. doi:10.3389/fimmu.2018.02569
23. Cao Q, Chen Y.C, Chen C.L. et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020; 119 (3):670-673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
24. Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Драпкина Ю.С. и соавт. Клеточный и гуморальный иммунный ответ после введения комбинированной векторной вакцины Гам-Ковид-Вак. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(6): 1051-1060. doi:10.15789/2220-7619-PCV-1975

Сведения об авторах

Баранова Надежда Ивановна – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник Пензенского института усовершенствования врачей. 440060, г. Пенза, Стасова, 8А. E-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru.

Ащина Людмила Андреевна Ащина – Пензенский институт усовершенствования врачей. E-mail: pushino2008@yandex.ru.

Болгова Александра Игоревна – зав. инфекционным отделением Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи. 440052, г. Пенза, ул. Куйбышева/Красная, 33а/23. E-mail: albolgova@mail.ru.

Поступила 21.03.2023.