

УДК 378.018

Л. М. ВЕЛИЧКО¹, С. М. ГУСЕВ¹, А. В. БОГДАНОВА¹, Н. В. КОНОВАЛОВА¹, Н. І. ХРАМЕНКО¹, М. Б. МАКАРОВА¹,
А. Л. МОЛОДАЯ¹, М. І. БОРИСОВА¹, Ю. В. КОЗОРЕЗ¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В. П. Філатова НАН України», Одеса, Україна²КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10», Запоріжжя, Україна

Порівняння концентрацій IgG до вірусу SARS-CoV-2, їхньої кореляції з маркерами активації лімфоцитів CD25, CD54 (ICAM-1) та CD95 у пацієнтів з COVID-19 та з сезонними вірусними захворюваннями. Можливості корекції порушеної імунної відповіді за допомогою препарату Меркурід

Резюме

Існує парадокс, коли захисні антитіла IgG до вірусу SARS-CoV-2 визначаються тільки у частини пацієнтів, які переохворіли на COVID-19. Водночас, деякі особи, які перебували в контакті з інфікованими, але не захворіли на COVID-19 (без симптомів хвороби, ПЛР негативна), все ж продукують антитіла IgG до вірусу SARS-CoV-2. Наявність IgG до вірусу SARS-CoV-2 корелює зі зміненою імунною відповіддю при інфікуванні сезонними вірусними захворюваннями – зокрема, зменшується здатність продукувати захисні антитіла.

Усе це визначає різний клінічний перебіг захворювання та особливості пост-COVID стану (post-COVID conditions/PCC) пацієнта.

Для вивчення різноманітних імунних відповідей пацієнтів та безсимптомних носіїв COVID-19 було обстежено 414 осіб. Новизна дослідження в тому, що вперше визначали не тільки рівні титрів захисних антитіл IgG до вірусу SARS-CoV-2, а й їх кореляцію з маркерами активації лімфоцитів CD25, CD54 (ICAM-1) і CD95 у пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, переохворіли на COVID-19 і щойно перенесли ГРЗ.

Дослідження має наукові та практичні цілі, включаючи пошук нових терапевтичних можливостей. Нашу увагу привернув вітчизняний препарат мультитаргетної імунотерапії Меркурід (РП UA6098/01/01). Досліджено його здатність керувати активаційними молекулами Т-лімфоцитів та модулювати їх активність. Терапевтична ефективність Меркуріду становила 75,6 %.

Ключові слова: COVID-19, пост-COVID стан, Меркурід

Коронавірусна інфекція є глобальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Лабораторна діагностика інфікованих пацієнтів та оцінка імунного статусу є наріжним каменем у боротьбі з пандемією. Проведене багатьма авторами вивчення вірусу SARS-CoV-2, його структури та походження, жодною мірою не відповідає на питання про поліморфізм клінічної картини захворювання, включаючи абсолютно безсимптомне носійство, і не пояснює різні варіанти формування імунної відповіді [1]. Навіть при ускладненому перебігу коронавірусної хвороби розвиток адекватної специфічної імунної відповіді може і не відбутися [2]. Оцінка імунітету пацієнтів, інфікованих коронавірусом, є найважливішим завданням світової охорони здоров'я, оскільки формування імунної відповіді після взаємодії з вірусом SARS-CoV-2 не завжди прогнозоване.

Мета дослідження – аналіз рівня IgG до вірусу SARS-CoV-2 та молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD25, CD54 (ICAM-1) і CD95 у пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, переохворіли на COVID-19 і щойно перенесли ГРЗ. Вивчення можливості корекції активності лімфоцитів за допомогою препарату мультитаргетної імунотерапії – Меркурід.

Матеріали та методи дослідження

На базі лабораторій мікробіології та імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені академіка В. П. Філатова НАН України» було обстежено 414 осіб – 181 (43,7 %) чоловік та 233 (56,3 %) жінки. Середній вік пацієнтів-чоловіків становив 46,43±10,2 років, жінок – 58,19±16,4 років. Усіх обстежуваних поділили на три групи:

1) здорові особи, які не мали ознак COVID-19 та ГРЗ (контрольна група) – 171 особа (41,3 %).

2) особи, які захворіли на COVID-19, мають клінічні симптоми захворювання, що підтверджені позитивним ПЛР-тестом – 90 осіб (21,7 %).

3) пацієнти з діагностованим ГРЗ та негативним результатом ПЛР РНК SARS-CoV-2 – 153 особи (37,0 %).

Рівень IgG до вірусу SARS-CoV-2 визначали у всіх досліджуваних стандартним методом імуноферментного аналізу на апараті Staffax (Awareness Technology, USA), в обох досліджуваних групах його оцінювали на 18–20 день після ПЛР-тестування.

Маркери активації лімфоцитів CD25, CD54 (ICAM-1) і CD95 визначили в той самий термін у 54 хворих, що перенесли COVID-

19 (середній вік $53,2 \pm 8,1$ років), і у 60 осіб контрольної групи (середній вік $51,4 \pm 11,3$ років). Вивчення експресії перерахованих маркерів активації лімфоцитів проводили імуноцитохімічним методом з використанням панелі моноклональних антитіл (ПАП-метод з імунином комплексом пероксидаза – антипероксидаза) [3].

Одразу після визначення IgG до SARS-CoV-2 та імунофенотипування лімфоцитів пацієнтам, залученим до цієї частини дослідження, призначали лікарський препарат мультитаргетної імунотерапії – Меркурід – за рекомендованою схемою: по 7 гранул тричі на добу сублінгвально протягом 2 місяців. Після завершення курсу лікування було проведено повторне дослідження титру IgG до SARS-CoV-2 та маркерів активації лімфоцитів CD25, CD54 (ICAM-1) і CD95 за тими ж самими методиками.

Дослідження отримало схвалення етичного комітету. У роботі передбачено заходи щодо забезпечення безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їхніх прав, людської гідності та моральних норм відповідно до принципів Гельсінської Декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і законів України.

Статистичний аналіз

Статистичну обробку виконано з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. Накопичення, систематизацію вихідної інформації, візуалізацію отриманих результатів та статистичний аналіз проводили в електронних таблицях програми STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc). Різницю між порівнюваними величинами визначали за параметричним t-критерієм Стьюдента або непараметричним U-критерієм Манна – Уїтні. Номінальні дані описували з використанням абсолютних значень та відсоткових часток. Відмінності показників вважали статистично значущими за рівня значущості $p < 0,05$. Силу кореляційних зв'язків досліджували за коефіцієнтами Спірмена та Пірсона.

Дослідження рівня IgG до вірусу SARS-CoV-2

Наші дослідження показали, що в групі хворих на COVID-19 IgG до вірусу SARS-CoV-2 визначався у 90 % пацієнтів (81 людина) і становив в середньому $1,64 \pm 0,47$ (рис. 1). У 10 % хворих (9 осіб), незважаючи на клінічні прояви захворювання та підтверджений ПЛР-тестом діагноз, імуноферментний аналіз не виявив IgG до вірусу SARS-CoV-2 (табл. 1, рис. 1).

У контрольній групі, що складалася зі 171 здорової особи, антитіла IgG до вірусу SARS-CoV-2 виявлено у 52 випадках (30,4 %).

Ймовірно, це пов'язано із раніше перенесеною безсимптомною формою COVID-19. Середній титр IgG у імунопозитивних осіб контрольної групи дорівнював $0,54 \pm 0,26$, він виявився достовірно нижчим від показника у групі хворих на COVID-19 ($t=2,05$; $p=0,044$). Натомість, негативний результат за IgG зафіксовано у 119 осіб контрольної групи (69,6 %).

Особливий інтерес становить група пацієнтів, які захворіли на ГРЗ. У 66 % з них (101 людина) визначався IgG до вірусу SARS-CoV-2; середній титр антитіл склав $0,87 \pm 0,34$, що достовірно менше, ніж аналогічний показник у групі хворих на COVID-19. У 34 % пацієнтів з ГРЗ (52 особи) IgG до вірусу SARS-CoV-2 не визначався (рис. 1).

Рівень IgG до SARS-CoV-2 у різних груп пацієнтів

Позитивний результат дослідження IgG до SARS-CoV-2 передбачає, що людина потенційно зазнавала впливу цього вірусу. Однак не завжди це пов'язано із хворобою. Проведені нами дослідження показали наявність IgG до SARS-CoV-2 у 30,4 % осіб контрольної групи, які не захворіли на COVID-19, у яких взагалі не було жодних проявів респіраторного захворювання. Пояснити цей феномен можна ймовірністю того, що тест на антитіла до коронавірусу може помилково давати позитивний результат за рахунок так званої крос-реакції, коли тест-система реагує на схожі за формою антитіла, що залишилися після звичайного ГРЗ (Meyer et al., 2014, Okba et al., 2020, Patrick et al., 2006, Lv et al., 2020). Таким чином, передбачити ступінь імунного захисту на підставі лише рівня антитіл IgG до вірусу SARS-CoV-2 складно.

Pradenas E. зі співавторами виявили, що в осіб із легкою або безсимптомною інфекцією SARS-CoV-2 спостерігалось незначне зниження нейтралізуючої активності антитіл, яке зберігалось через 6 місяців після появи симптомів або встановлення діагнозу

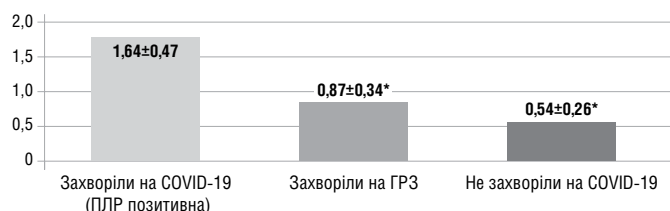


Рис. 1. Кількісне співвідношення рівнів IgG до вірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, перехворіли на COVID-19 і перенесли ГРЗ

Примітка. * – p (групи I – II) відмінності статистично значущі, $p < 0,05$.

Таблиця 1. Кількість (n), відсоткове співвідношення (%) та показники IgG SARS-CoV-2 обстежених пацієнтів

Досліджуваний показник	Стат. показники	Група I: контрольна, пацієнти, що не захворіли на COVID-19 (n=171)	Група II: пацієнти, що захворіли на COVID-19 (n=90)	Група III: пацієнти, що захворіли на ГРЗ (n=153)
IgG позитивний тест	n M±m %	52 $0,54 \pm 0,26^*$ 30,4	81 $1,64 \pm 0,47^*$ 90	101 $0,87 \pm 0,34$ 66
IgG негативний тест	n %	119 69,6	9 10	52 34

Примітка. * – p (групи I – II) відмінності статистично значущі, $p < 0,05$.

[5]. Рівні імуноглобулінів з часом знижуються, проте кількість клітин пам'яті, які необхідні для вироблення антитіл при повторному зараженні, залишається незмінною навіть через 6 місяців після перенесеного COVID-19 [6]. Автори виявили, що титри IgM та IgG проти рецепторів зв'язувального домена (RBD) шипоподібного білка SARS-CoV-2 значно знижуються за цей період часу. Натомість, кількість RBD-специфічних клітин пам'яті залишається незмінною через 6 місяців після інфікування. Клітини пам'яті після закінчення цього терміну демонструють клональну проліферацію і диференціювання, а антитіла, які вони експресують, мають здатність до гіпермутації, що вказує на еволюцію імунної відповіді, що триває [6].

Визначення маркерів активації лімфоцитів

CD25 – рецептор IL-2, трансмембранний глікопротеїд, молекулярна маса 55 кДа. Експресований на активованих Т та В-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах. Як раніше було встановлено [7], підвищення рівня CD25 найчастіше викликане недостатньою противірусною Т-клітинною імунною відповіддю, і, як наслідок, експансією PD-1⁺ CD8⁺ Т-клітин, які беруть участь у прозапальній відповіді та визначають тяжкість захворювання.

Дослідження рівня експресії молекулярного маркера активації лімфоцитів CD25 (рецептора IL-2) показало, що його кількість у групі осіб, хворих на COVID-19, становить $16,7 \pm 1,8$ %, тобто достовірно нижча, ніж у пацієнтів контрольної групи, де вона склала $26,3 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні). Більш високі рівні CD25 у контрольній групі корелювали з більш низькими значеннями IgG до вірусу SARS-CoV-2. І, навпаки, у хворих, що перенесли COVID-19, спостерігалися менший рівень CD25 та вищі титри IgG до SARS-CoV-2.

Таким чином, є можливим існування компенсаторного механізму Т-клітинної активації, завдяки якому в осіб із низькими антитілами IgG до вірусу SARS-CoV-2 або їх відсутністю є можливість захисту від вірусу.

Крім того, дана дослідницька знахідка дозволяє припустити, що CD25 має важливу роль у підтримці імунної толерантності та імунного балансу по відношенню до антигену вірусу після інфікування [8].

CD54 (ICAM-1) – молекула міжклітинної адгезії (intercellular adhesion molecule-1), належить до суперродини імуноглобулінових білків (IgSF, молекулярна маса 90 кДа). Має високий рівень експресії на клітинній поверхні лейкоцитів, на активованих ендотеліальних клітинах, регулює міграцію лейкоцитів у місця запалення. Експресія CD54 (ICAM-1) індукується на клітинній поверхні лейкоцитів, нейтрофілів, макрофагів, епітеліальних, ендотеліальних клітинах та фібробластах і збільшується при дії цитокінів (TNF- α , IL-1, IFN γ).

Інфікування ендотеліальних клітин, спричинене SARS-CoV-2, викликає судинні зміни та підвищує експресію ICAM-1 у пацієнтів з COVID-19 і може використовуватися як біомаркер тяжкості захворювання або одужання [9]. Крім того, підвищена експресія CD54 (ICAM-1) може сприяти дисфункції згортання крові [10]. Виразність експресії CD54 показує залучення у запальний процес ендотелію

судинної стінки, як одного з механізмів патогенезу постковідного синдрому [11]. Інші автори виявили, що ICAM-1 може зв'язуватися з альвеолярними макрофагами та посилювати продукцію запальних цитокінів [12].

Нами відзначено високий рівень експресії молекулярного маркера міжклітинної адгезії CD54 (ICAM-1) у хворих, які перенесли COVID-19 – $34,3 \pm 5,6$ %. У пацієнтів контрольної групи, які не захворіли на COVID-19, цей показник був достовірно нижчим – $25,2 \pm 2,4$ % ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні).

CD95 – антиген апоптозу, або Fas-антиген, з молекулярною масою 45 кДа. Трансмембранна молекула, що належить до суперродини рецепторів TNF- α , має високий рівень експресії на суперродини рецепторів TNF- α , має високий рівень експресії на активованих Т-і В-клітинах. Опосередковує сигнали, що індукують апоптоз.

Висока експресія CD95 (Fas) також пов'язана з підвищеною активацією маркера PD-1. PD-1 є білком контрольної точки на імунних клітинах. Він діє як свого роду «вимикач», який «забороняє» Т-клітинам атакувати інші клітини в організмі, у тому числі уражені вірусом або пухлиною. Гіперактивація CD95 підвищує схильність імунних клітин до апоптозу та призводить до їх функціонального виснаження під час інфекції COVID-19, що, у свою чергу, порушує елімінацію вірусу з організму [13].

Наше дослідження рівня експресії молекулярного маркера апоптозу CD95 показало, що його показники у тих, хто перехворів на COVID-19, є дещо вищими, порівняно з пацієнтами контрольної групи, які не захворіли – $29,2 \pm 3,7$ % та $23,4 \pm 2,5$ % відповідно.

Результати лікування препаратом Меркурід

Після визначення рівнів IgG до SARS-CoV-2 та імунофенотипування лімфоцитів пацієнтам, що увійшли до даної частини дослідження, було призначено лікування препаратом мульти-таргетної імунотерапії – Меркурідом – за рекомендованою схемою: по 7 гранул тричі на добу сублінгвально протягом 2 місяців (будь-які інші ліки пацієнти не отримували). Сублінгвальне введення має певні переваги перед пероральним прийомом, оскільки у цьому випадку діюча речовина до надходження в кровотік вступає у контакт тільки з ферментами слини. Сублінгвальна доставка особливо ефективна для імуноактивних молекул Меркурід через присутність імунних рецепторів клітин поблизу під'язикової ділянки. Крім того, на цій ділянці язика висока щільність кровоносних судин, тому молекули препарату швидко потрапляють у кровообіг.

За результатами 2-місячного прийому препарату Меркурід ми можемо зазначити, що у групі I (контрольна) рівень IgG до вірусу SARS-CoV-2 незначно знизився, з $0,45 \pm 0,28$ до $0,44 \pm 0,31$, що може свідчити про адекватну продукцію довготривалих захисних антитіл до SARS-CoV-2 (рис. 2).

У групі II (хворі, що перенесли COVID-19, підтверджений методом ПЛР) рівень IgG після проведеного лікування збільшився з $1,71 \pm 0,54$ до $1,92 \pm 0,47$. Це може свідчити про посилення імунологічного захисту після інфікування та формування довготривалих клітин пам'яті до SARS-CoV-2 (рис. 2).

На тлі терапії Меркурідом CD25 у групі I знизився до $23,4 \pm 2,4$, тоді як у групі II відмічено його збільшення до $20,4 \pm 2,3$ ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні) (рис. 3). Це може вказувати на формування високого рівня імунної відповіді в найближчий час після одужання внаслідок подолання фенотипу виснажених Т-лімфоцитів (exhausted T-lymphocytes).

У результаті проведеного лікування CD54 у групі I знизився до $21,8 \pm 2,1$, у групі II – до $28,3 \pm 4,3$ ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні) (рис. 4). Зниження CD54 (ICAM-1) свідчить про зменшення вироблення прозапальних цитокінів, сприяє захисту ендотелію та формує оптимістичну тенденцію одужання пацієнтів.

Після 2-місячного курсу прийому препарату Меркурід CD95 знизився в групі I до $21,5 \pm 2,3$, у групі II – до $25,3 \pm 4,2$ ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні) (рис. 5).

Усі зазначені цифрові дані наведено у таблиці 2.

З одного боку, підвищення рівня експресії молекулярних маркерів апоптозу CD95 і міжклітинної адгезії CD54 на лімфоцитах крові у хворих, які перенесли COVID-19, вказує на високий рівень імунної відповіді, що зберігається в найближчі терміни після одужання [14].

З іншого боку, тривала гіперактивація імунних механізмів може сприяти розвитку запалення ендотелію судин, порушенню згортання крові, розвитку тромбозів та виснаженню протівірусної активності лімфоцитів з подальшою лімфопенією. Тому тактика таргетної імунотерапії, спрямованої на нормалізацію цих показників, є необхідною для зниження ризику розвитку несприятливих наслідків post-COVID стану (post-COVID conditions/PCC).

Висновки

Пацієнти, які перенесли COVID-19, стикаються з дисфункцією імунної реактивності, порушенням імунного гомеостазу, що може у post-COVID періоді підвищити ризики розвитку небезпечних для життя патологій, таких як інсульти, проблеми з пам'яттю, депресія, занепокоєння та мігрені. Крім того, можуть бути рухові розлади, від тремору та мимовільних м'язових скорочень до епілептичних нападів, порушення слуху та зору (згідно з аналізом федеральних даних, проведених дослідниками з Медичної школи Вашингтонського університету в Сент-Луїсі, USA. Published Sept. 22 in Nature Medicine, 2022).

Тому пошук лікарських засобів, здатних відновити порушений баланс активаційних маркерів Т-лімфоцитів, є терапевтичною необхідністю для зниження ризику розвитку цих проблем [17].

Таблиця 2. Показники експресії молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD25, CD54 (ICAM-1) та CD95 у пацієнтів, які не захворіли та захворіли на COVID-19, до та після лікування препаратом Меркурід

Групи хворих		IgG до вірусу SARS-CoV-2	CD 25 (%)	CD 54 (%)	CD 95 (%)
Група I: пацієнти, які не захворіли на COVID-19 (n=60)	до лікування	0,45±0,28	26,3±2,3*	25,2±2,4*	23,4±2,5
	після лікування	0,44±0,31	23,4±2,4**	21,8±2,1**	21,5±2,3
Група II: пацієнти, які захворіли на COVID-19 (n=54)	до лікування	1,71±0,54*	16,7±1,8*	34,3±5,6*	29,2±3,7
	після лікування	1,92±0,47	20,4±2,3**	28,3±4,3**	25,3±4,2

Примітка. * – статистично значущі відмінності між групами I та II до початку лікування ($p < 0,05$). ** – статистично значущі відмінності в межах однієї досліджуваної групи на тлі лікування Меркурідом ($p < 0,05$).

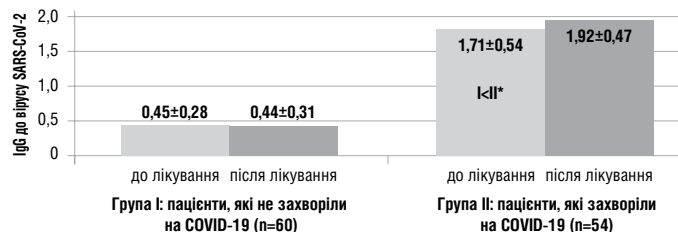


Рис. 2. Діаграма за рівнями імуноглобуліну IgG до вірусу SARS-CoV-2 ($p < 0,05$)

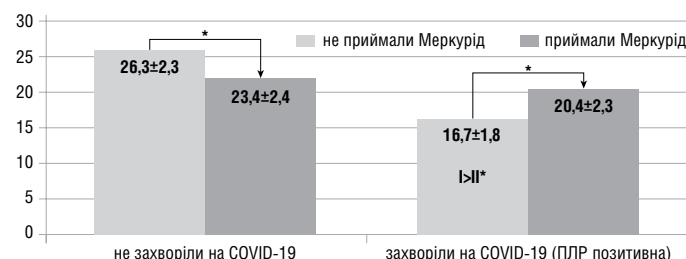


Рис. 3. Показники молекулярного маркера активації імунокомпетентних клітин CD25 (рецептор IL-2) у пацієнтів, які захворіли і не захворіли на COVID-19, що приймали і не приймали препарат Меркурід ($p < 0,05$)

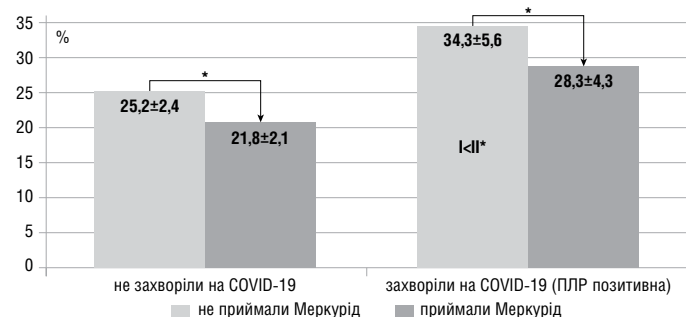


Рис. 4. Показники молекулярного маркера міжклітинної адгезії CD54 у пацієнтів, які захворіли і не захворіли на COVID-19, що приймали і не приймали препарат Меркурід ($p < 0,05$)

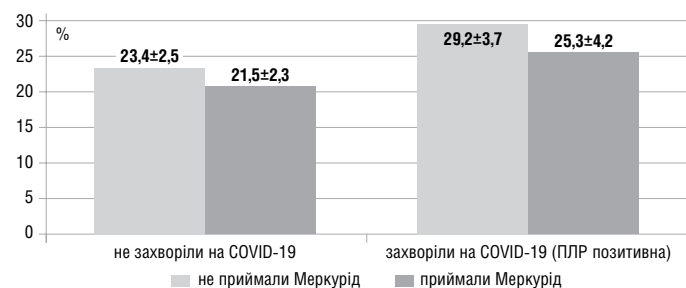


Рис. 5. Показники молекулярного маркера CD95 (апоптоз) у пацієнтів, які захворіли і не захворіли на COVID-19, що приймали і не приймали препарат Меркурід ($p < 0,05$)

При призначенні лікарського препарату Меркурід відмічено SMART ефект [18] (SMART – метод дії «розумних» ліків, який нормалізує лише порушені показники імунної відповіді. Такий підхід покращує терапевтичний ефект препарату та зводить до мінімуму побічні ефекти). Це дозволило збільшити експресію CD25 у групі II зі зниженим показником та збільшити до норми у групі I зі спочатку підвищеним рівнем CD25. У той же час, препарат Меркурід знизив високі рівні CD54 (ICAM-1) і CD95 в обох групах.

Така різноспрямована дія препарату Меркурід, ймовірно, пов'язана з тим, що його молекули мають властивості змішаних агоністів-антагоністів. Це дозволило збільшити експресію маркерів активації лімфоцитів, які були спочатку знижені, та зменшити ті, що були патологічно підвищені.

Селективність та різноспрямованість впливу вигідно відрізняє Меркурід від інших імуноотропних препаратів і дозволяє з високим ступенем ефективності, а головне – безпеки, повернути втрачений імунний гомеостаз [16]. Ця терапія необхідна як для ефективного формування довгоживучих клітин пам'яті, що здатні забезпечувати захисний титр IgG до вірусу SARS-CoV-2, так і для зниження ризику розвитку несприятливих для пацієнта наслідків post-COVID стану (post-COVID conditions/PCC). Для поліпшення результатів лікування доцільно використовувати Меркурід у превентивному режимі особам, що мають підвищений ризик інфікування SARS-CoV-2, особливо в період пандемії COVID-19, а також пацієнтам із хронічними соматичними захворюваннями, здатними викликати або посилювати імунну дисфункцію.

Загальна терапевтична ефективність препарату Меркурід становила 75,6%. Препарат переносився добре, даних про його непереносимість або розвиток значних побічних ефектів немає.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019 / H. Hou, T. Wang, B. Zhang [et al.] // Clin. Transl. Immunol. – 2020. – No. 9. – P. 1–8.

- Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections / Q. X. Long, X. J. Tang, Q. L. Shi [et al.] // Nat. Med. – 2020. – No. 26. – P. 1200–1204.
- Диагностическая иммуноцистохимия опухолей / Д. Ф. Глузман, Л. М. Складенко, В. А. Нодгорная, И. А. Крячок. – К.: Морион, 2003. – 155 с.
- Сидоренко С. П. Поверхностные антигены клеток человека, систематизированные международными рабочими совещаниями по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека / С. П. Сидоренко // Иммунология і алергологія – 1998. – № 3 – С. 16–38.
- Stable neutralizing antibody levels 6 months after mild and severe COVID-19 episodes / E. Pradenas, B. Trinit, V. Urrea [et al.] // Med (New York, NY). – 2021. – No. 2. – P. 313–320.
- Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J. C. C. Lorenzi [et al.] // Nature. – 2021. – No. 591. – P. 639–644.
- High levels of soluble CD25 in COVID-19 severity suggest a divergence between anti-viral and pro-inflammatory T-cell responses / M. Xie [et al.] // Clin. Transl. Immunology. – 2021. – No. 10 (2). – P. e1251. DOI: 10.1002/cti2.1251.
- CD25 signaling regulates the function and stability of peripheral Foxp3+ regulatory T cells derived from the spleen and lymph nodes of mice / K. Wang, J. Gu, X. Ni [et al.] // Mol. Immunol. – 2016. – No. 76. – P. 35–40. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.06.007.
- Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Levels in Convalescent COVID-19 Serum: A Case Report / T. A. Smith-Norowitz [et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2021. – No. 51 (5). – P. 730–734.
- Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients / M. Tong, Y. Jiang, D. Xia [et al.] // J. Infect. Dis. – 2020. – No. 222 (6). – P. 894–898.
- Меркурід Gives New Opportunities for Treatment and Prevention of Complications Caused by COVID-19 in Patients with Ophthalmic Pathologies / S. N. Gusev [et al.] // J. Ophthalmol. Adv. Res. – 2021. – No. 2(3). – P. 1–17.
- Soluble ICAM-1 activates lung macrophages and enhances lung injury / H. Schmal, B. J. Czermak, A. B. Lentsch [et al.] // J. Immunol. – 1998. – No. 161(7). – P. 3685–3693.
- Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients / S. Bellesi [et al.] // Br. J. Haematol. – 2020. – No. 191 (2). – P. 207–211. DOI: 10.1111/bjh.17034.
- Analysis Study of Visual and Physiological Functions, Expression of Various CD Markers of the Immune System, Clinical Course and Treatment of Complications in Patients with COVID-19 When Using Drug Меркурід / S. N. Gusev [et al.] // J. Clin. Immunol. Microbiol. – 2021. – No. 2 (3). – P. 1–29.
- Mahajan A. Pain Value and Validity of Coronavirus Antibody Testing / A. Mahajan, L. Manchikanti // Physician. – 2020. – No. 23 (4S). – S. 381–S390.
- Сучасні можливості терапевтичної корекції гіперекспресії маркерів апоптозу (CD95) та міжклітинної адгезії (CD54) у осіб, що перенесли COVID-19. Коронавірусна хвороба: підходи до ведення пацієнтів: навч.-наук. посіб. / Л. М. Величко, А. В. Богданова, Н. І. Храменко, Н. В. Коновалова; за ред. проф. Л. С. Бабінець. – Тернопіль, 2021. – С. 721–728 с.
- Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 / M-H. Lee [et al.] // Brain. – 2022.
- The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential / D. Liu, F. Yang, F. Xiong, N. Gu // Theranostics. – 2016. – № 6 (9). – P. 1306–1323.

Резюме

Сравнение концентраций IgG к вирусу SARS-CoV-2, их корреляции с маркерами активации лимфоцитов CD25, CD54 (ICAM-1) и CD95 у пациентов с COVID-19 и сезонными вирусными заболеваниями.

Возможности коррекции нарушенного иммунного ответа с помощью препарата Меркурід

Л. М. Величко¹, С. М. Гусев¹, А. В. Богданова¹, Н. В. Коновалова¹, Н. И. Храменко¹, М. Б. Макарова¹, А. Л. Молодая¹, М. И. Борисова¹, Ю. В. Козорез¹, М. А. Калининко²

¹ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАН Украины», Одесса, Украина

²КНП «Центр первичной медико-санитарной помощи №10», Запорожье, Украина

Существует парадокс, когда защитные антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 определяются только у части пациентов, переболевших COVID-19. В то же время, некоторые лица, находившиеся в контакте с инфицированными, но не заболевшие COVID-19 (без симптомов болезни, ПЦР отрицательная), все же продуцируют антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2. Наличие IgG к вирусу SARS-CoV-2 коррелирует с измененным иммунным ответом при инфицировании сезонными вирусными заболеваниями – в частности, уменьшается способность продуцировать защитные антитела.

Все это определяет разное клиническое течение заболевания и особенности пост-COVID состояния (post-COVID conditions/PCC) пациента.

Для изучения различных иммунных ответов пациентов и бессимптомных носителей COVID-19 было обследовано 414 человек. Новизна исследования в том, что впервые определяли не только уровни титров защитных антител IgG к вирусу SARS-CoV-2, но и их корреляцию с маркерами активации лимфоцитов CD25, CD54 (ICAM-1) и CD95 у пациентов, не болевших COVID-19, переболевших COVID-19 и перенесших только ОРЗ.

Исследование имеет научные и практические цели, включая поиск новых терапевтических возможностей. Наше внимание привлек отечественный препарат мультитаргетной иммунотерапии Меркурід (РП UA6098/01/01). Исследована его способность управлять активационными молекулами T-лимфоцитов и модулировать их активность. Терапевтическая эффективность Меркуріда составила 75,6%.

Ключевые слова: COVID-19, пост-COVID состояние, Меркурід

Summary

Comparison of IgG concentrations to SARS-CoV-2 virus, their correlation with lymphocyte activation markers CD25, CD54 (ICAM-1) and CD95 in patients with COVID-19 and with seasonal viral diseases.

Possibilities of correcting a disturbed immune response with the help of the drug Mercurid

L. M. Velichko¹, S. M. Gusev¹, A. V. Bogdanova¹, N. V. Konovalova¹, N. I. Khramenko¹, M. B. Makarova¹, A. L. Molodaya¹, M. I. Borisova¹, Yu. V. Kozorez¹, M. A. Kalinichenko²

¹Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Sciences of Ukraine», Odesa, Ukraine

²KNP «Center for Primary Health Care No. 10», Zaporizhzhia, Ukraine

There is a paradox when protective IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus are detected only in a part of patients who have contracted COVID-19. At the same time, some persons who were in contact with the infected, but did not get sick with COVID-19 (without disease symptoms, PCR negative), still produce IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus. The presence of IgG to the SARS-CoV-2 virus correlates with a changed immune response when infected with seasonal viral diseases - in particular, the ability to produce protective antibodies decreases.

All this determines the different clinical course of the disease and the features of the patient's post-COVID conditions (PCC).

To study various immune responses of patients and asymptomatic carriers of COVID-19, 414 people were examined. The novelty of the study is that, for the first time, not only the levels of protective IgG antibody titers to the SARS-CoV-2 virus were determined, but also their correlation with the markers of lymphocyte activation CD25, CD54 (ICAM-1) and CD95 in patients who did not suffer from COVID-19, got sick with COVID-19 and just had a heart attack.

Research has scientific and practical goals, including the search for new therapeutic opportunities. Our attention was drawn to the domestic multitarget immunotherapy drug Mercurid (RP UA6098/01/01). Its ability to control T-lymphocyte activation molecules and modulate their activity was studied. The therapeutic efficiency of Mercurid was 75.6 %.

Key words: COVID-19, post-COVID condition, Mercurid