

СТАТЬЯ

УДК 578.834.1:612.017.1

**ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ НА SARS-COV-2
С УЧЕТОМ ПОЛОВЫХ ПРИЗНАКОВ**

¹Серда Т.Г., ¹⁻³Костарев С.Н.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет
имени академика Д.Н. Прянишникова», Пермь, e-mail: iums@dom.raid.ru;

²ФКОУ ВО «Пермский институт Федеральной службы исполнения наказаний», Пермь;

³ФГАУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Пермь

Стремительное распространение по всему миру имела новая коронавирусная инфекция COVID-19. Цель исследования – выявить зависимости иммунного ответа у детей и подростков с учетом возраста и половой принадлежности. Исследование включало 277 иммунограмм детей в возрасте от 0,5 до 17 лет. Иммунограммы по отклонению иммуноглобулинов М и G были распределены на три группы: без отклонений, в состоянии болезни и переболевшие. По возрастам сформировано 3 массива: 0,5–3 года, 4–9 лет, 10–17 лет. В каждой группе было сделано деление по полу. Для иммунного теста выбраны три показателя: циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), лейкоциты и Т-хелперы. Полученные результаты исследований показали, что, при нахождении иммуноглобулинов в референтном интервале, изменения при отклонениях в циркулирующих иммунных комплексах и Т-хелперах были незначительны для обоих полов при превышении показателей от референтного интервала. Лейкоциты у девочек имели пик младшей группы при превышении референтного интервала, у мальчиков плавно возрастали. В стадии болезни у мальчиков при превышении референтного интервала иммунный статус имел колебательный характер. Повышение Т-хелперов было одинаково для обеих половых групп. Лейкоциты достигали большого превышения у младшей группы мальчиков, а у девочек непрерывно возрастали. В состоянии выздоровления отклонения иммунного статуса и Т-хелперов имели небольшие отличия. Лейкоциты у мальчиков имели пик у младшей группы, а у девочек – у средней группы при повышенных иммуноглобулинах. В контрольной группе отличие по полу характерно для циркулирующих иммунных комплексов, в состоянии болезни большие отклонения характерны для мальчиков по циркулирующим иммунным комплексам лейкоцитам. В состоянии выздоровления графики изменений показателей иммунограмм имели небольшие отличия относительно пола детей.

Ключевые слова: иммунограмма, иммуноглобулины, иммунный статус, проточный цито-фотометрический анализ, педиатрия

**IMMUNE RESPONSE TO SARS-COV-2 BASED
ON SEXUAL CHARACTERISTICS**

¹Sereda T.G., ¹⁻³Kostarev S.N.

¹Perm State Agrarian-Technological University named after
academician D.N. Pryanishnikov, Perm, e-mail: iums@dom.raid.ru;

²Perm Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia, Perm;

³Perm National Research Polytechnic University, Perm

A new coronavirus infection, COVID-19, has spread rapidly worldwide. The aim of the study was to identify the dependencies of the immune response in children and adolescents regarding age and sex. The study included 277 immunograms of children aged from six months to 17 years. The immunograms were divided into 3 groups according to the deviation of immunoglobulins M and G: without deviations, in the state of illness and overdisseminated. By age – 3 arrays were formed: 0.5-3 years, 4-9 years, 10-17 years. In each group, division by sex was made. Three indicators were chosen for immune test: circulating immune complexes (CIC), leukocytes and T-helpers. The obtained results showed that when immunoglobulins were within the reference interval, the changes in circulating immune complexes and T-helpers were insignificant for both sexes when the indicators exceeded the reference interval. Leukocytes in girls had a peak of the younger group when exceeding the reference interval, in boys smoothly increased. In the stage of the disease in boys when the reference interval was exceeded, the immune status was oscillatory. The increase of T-helper cells was the same for both sex groups. Leukocytes reached a large excess in the younger group of boys, and in girls continuously increased. In the convalescent state, the abnormalities of immune status and T-helpers had small differences. Leukocytes in boys had a peak in the younger group and in girls in the middle group with increased immunoglobulins. In the control group the difference by sex is characteristic for circulating immune complexes, in the state of illness large deviations are characteristic for boys for circulating immune complexes leukocytes. In the state of recovery, the graphs of changes in immunogram indicators had small differences in relation to the sex of children.

Keywords: immunogram, immunoglobulins, immune status, flow cyto-photometric analysis, paediatrics

Введение

Изучению протекания патологий и развития последствий, вызванных новой коронавирусной инфекцией, посвящено множество научных работ. Патофизиология разви-

тия инфекции COVID-19 может характеризоваться развитием пневмонии, сердечной недостаточностью, воспалительной реакцией пищевого тракта [1–3]. Зависимость иммунной реакции организма и тяжести

заболевания от возраста и пола пациента описана в работах [4–6]. Иммунный ответ отражается на показателях иммунограммы, включающей поле проточного цитофотометрического анализа (ПЦФМ), поле фагоцитарной группы (иммунный статус), а также на отклонениях иммуноглобулинов А, М, G, по которым можно определить стадию болезни [7–9]. У части пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией, была выявлена тяжелая легочная или системная патология [10, 11]. Результаты, полученные исследованиями О.П. Ковтун, О.М. Оленьковой и Я.Б. Бейкина [1], показывают, что у взрослых пациентов выявлены большие отклонения у параметров ПЦФМ, а у детей выявлены изменения в фагоцитарной группе [12, 13]. Превышение референтного интервала у циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и Т-лимфоцитов наблюдалось у всех больных, независимо от пола и возраста [14].

Цель исследования – выявить закономерности изменения иммунного ответа при COVID-19 у детей и подростков с учетом возраста и половой принадлежности.

Материалы и методы исследования

По состоянию иммуноглобулинов было выделено три группы иммунограмм: первая группа – здоровых детей, вторая группа описывала пациентов в состоянии болезни и третья – переболевших. В каждой группе дети были поделены на три возрастных интервала и далее по половому признаку. Показатели иммунограмм также поделены на три подгруппы относительно референтного интервала. Во второй и третьей группах относительно состояний иммуноглобулинов также формировались три подгруппы (рис. 1).

Материалом исследования служили иммунограммы пациентов в возрасте до 17 лет, проживающих в Пермском крае.

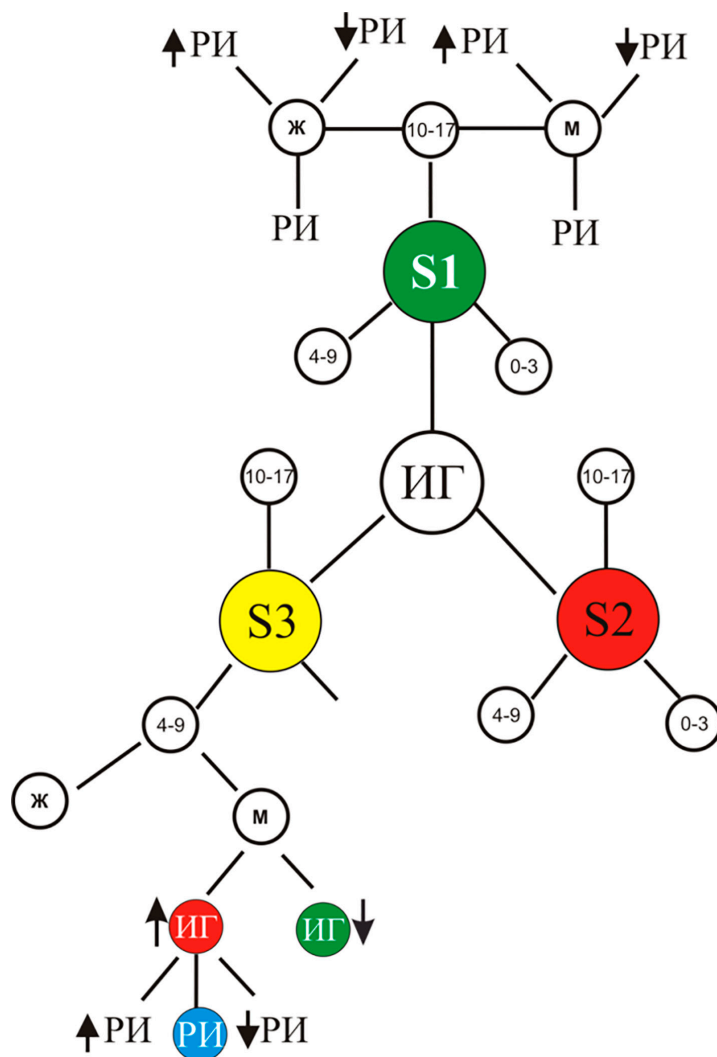


Рис. 1. План эксперимента (для упрощения рисунка некоторые ветки не показаны)

План проведения эксперимента показан на рис. 1 и состоял в следующем: иммунограммы детей и подростков были предварительно сгруппированы на три возрастные интервала: 0,5–3 года, 4–9 лет и 10–17 лет. Далее, в зависимости от состояния иммуноглобулинов, иммунограммы разделены на больных (S2), здоровых (S1) и переболевших детей (S3). В каждой возрастной группе пациенты были рассортированы по полу.

В состоянии S1 изучалось отклонение параметров иммунограмм от референтного интервала. Отличие измерений в состояниях S2 и S3 состояло в предварительной сортировке иммунограмм по отклонению иммуноглобулинов, таким образом форми-

ровались два массива, учитывающие повышение или понижение от референтного интервала. Исследования были проведены на базе медицинского учреждения «Философия красоты и здоровья». Иммунограммы получены с помощью прибора Iab Taurus. Было проанализировано 277 иммунограмм.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Кодировка параметров модели иммунограммы

Иммунограмма в основном содержала три поля [15]: поле иммуноглобулинов, поле иммунного статуса и поле ПЦФМ. Сформируем множества массивов (табл. 1).

Таблица 1

Формирование показателей иммунограммы

Массив	Элементы массива
ИМ = {x ₁ , x ₂ , x ₃ }	Показатели иммунограммы
ИГ = {y ₁ , y ₂ }	Иммуноглобулины
Пол = {м, ж}	Пол пациента
S = {S ₁ , S ₂ , S ₃ }	Множество категорий иммунограмм: S ₁ – здоровый пациент; S ₂ – стадия болезни; S ₃ – стадия выздоровления пациента

Таблица 2

Мнемоника показателей иммунограммы

Группа	Параметры	Единицы измерения	Мнемоника
Иммуноглобулины (ИГ)	M	г/л	y1
	G	г/л	y2
Иммунный статус (ИС)	Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)	%	x1
Проточная цитометрия (ПЦФМ)	Лейкоциты	10 ⁹ /л	x2
	T-хелперы	10 ⁹ /л	x3

Таблица 3

Формирование групп иммунограмм

Возраст	Состояния пациента										Кол-во
	S ₁		S ₂				S ₃				
	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	
0–3	28	20	4	6	8	3	6	4	2	3	84
%	33,33	23,81	4,76	7,14	9,52	3,57	7,14	4,76	2,38	3,57	100
4–9	22	32	12	10	8	6	5	3	2	2	102
%	21,57	31,37	11,76	9,80	7,84	5,88	4,90	2,94	1,96	1,96	100
10–17	16	14	14	16	9	7	2	3	4	6	91
%	17,58	15,38	15,38	17,58	9,89	7,69	2,20	3,30	4,40	6,59	100
Всего	66	66	30	32	25	16	13	10	8	11	277

Примечание: отклонения иммуноглобулинов M и G от референтного интервала в стороны ↑ повышения и ↓ понижения.

Для проведения эксперимента выберем некоторые элементы иммунограммы (табл. 2).

2. Лабораторные исследования

Исследовались иммунограммы для детского и подросткового возраста. В соответ-

ствии с законом Вебера – Фехнера и для уменьшения расчетов иммунограммы были сгруппированы на три интервала с увеличением шага. Состояние здоровья определялось по отклонению иммуноглобулинов (табл. 3).

Таблица 4

Исследование показателей в состоянии S_1

Пол	Показатель	Отклонение	Возрастные группы					
			0–3		4–9		10–17	
			РИ	%	РИ	%	РИ	%
ж	x1	РИ	9	32,14	12	54,55	13	81,25
		↑	19	67,86	6	27,27	2	12,50
		↓		0,00	4	18,18	3	18,75
м	x1	РИ	5	25,00	18	56,25	8	57,14
		↑	15	75,00	8	25,00	4	28,57
		↓		0,00	6	18,75	2	14,29
ж	x2	РИ	8	28,57	16	72,73	11	68,75
		↑	20	71,43	4	18,18	2	12,50
		↓		0,00	2	9,09	3	18,75
м	x2	РИ	20	100,00	27	84,38	12	85,71
		↑		0,00	3	9,38	1	7,14
		↓		0,00	2	6,25	1	7,14
ж	x3	РИ	8	28,57	15	68,18	11	68,75
		↑	20	71,43	5	22,73	3	18,75
		↓		0,00	2	9,09	2	12,50
м	x3	РИ	4	20,00	25	78,13	9	64,29
		↑	16	80,00	5	15,63	2	14,29
		↓			2	6,25	3	21,43

Таблица 5

Исследование показателей для состояния S_2

пол		РИ	Возрастные диапазоны											
			0–3				4–9				10–17			
			↓	%	↑	%	↓	%	↑	%	↓	%	↑	%
ж	x1	РИ	3	75,00	6	75,00	8	66,67	6	75,00	4	28,57	2	22,22
		↑	1	25,00	2	25,00	4	33,33		0,00	8	57,14	7	77,78
		↓				0,00		0,00	2	25,00	2	14,29		0,00
м	x1	РИ	2	33,33	3	100,00	4	40,00	2	33,33	10	62,50	2	28,57
		↑	4	66,67		0,00	4	40,00	4	66,67		0,00	5	71,43
		↓				0,00	2	20,00		0,00	6	37,50		0,00
ж	x2	РИ	4	100,00	4	50,00	2	16,67	2	25,00	3	21,43	1	11,11
		↑		0,00	2	25,00	6	50,00	4	50,00	9	64,29	8	88,89
		↓			2	25,00	4	33,33	4	50,00	2	14,29		0,00
м	x2	РИ	3	50,00		0,00	2	20,00	3	50,00	3	18,75	3	42,86
		↑		0,00	3	100,00	8	80,00	3	50,00	9	56,25	4	57,14
		↓	3	50,00		0,00		0,00		0,00	4	25,00		0,00
ж	x3	РИ	1	25,00	2	25,00	2	16,67	1	12,50	2	14,29	3	33,33
		↑	3	75,00	6	75,00	8	66,67	5	62,50	10	71,43	6	66,67
		↓				0,00	2	16,67	2	25,00	2	14,29		0,00
м	x3	РИ	2	33,33	1	33,33	2	20,00	1	16,67	4	25,00	2	28,57
		↑	4	66,67	2	66,67	6	60,00	4	66,67	10	62,50	5	71,43
		↓					2	20,00	1	16,67	2	12,50		0,00

Таблица 6

Исследование показателей для состояния S_3

пол		РИ	Возрастные диапазоны											
			0–3				4–9				10–18			
			↓	%	↑	%	↓	%	↑	%	↓	%	↑	%
ж	x1	РИ	4	66,67	2	100	3	60,00	2	100,00	2	100,00	3	75,00
		↑	2	33,33		0	2	40,00		0,00		0,00		0,00
		↓		0,00		0		0,00		0,00		0,00	1	25,00
м	x1	РИ	3	75,00	3	100	3	100,00	2	100,00	2	66,67	3	50,00
		↑	1	25,00		0		0,00		0,00		0,00	1	16,67
		↓		0,00		0		0,00		0,00	1	33,33	2	33,33
ж	x2	РИ	4	66,67	2	100	4	80,00	1	50,00	1	50,00	3	75,00
		↑		0,00		0		0,00	1	50,00		0,00	1	25,00
		↓	2	33,33		0	1	20,00		0,00	1	50,00		0,00
м	x2	РИ	3	75,00		0	2	66,67	2	100,00	3	100,00	4	66,67
		↑		0,00	3	100	1	33,33		0,00		0,00	1	16,67
		↓	1	25,00		0		0,00		0,00		0,00	1	16,67
ж	x3	РИ	3	50,00	2	100	4	80,00	2	100,00	2	100,00	3	75,00
		↑	2	33,33		0		0,00		0,00		0,00		0,00
		↓	1	16,67		0	1	20,00		0,00		0,00	1	25,00
м	x3	РИ	4	100,00	3	100	2	66,67	2	100,00	3	100,00	5	83,33
		↑						0,00					1	16,67
		↓					1	33,33						

Сделан анализ отклонения показателей иммунограмм для состояний иммунной системы S_1 , S_2 и S_3 (табл. 4–6).

На рис. 2 представлены графики изменения показателей иммунограмм для состояния иммунной системы S_1 .

На рис. 3 представлены графики изменения показателей иммунограмм для состояния иммунной системы S_2 .

На рис. 4 представлены графики изменения показателей иммунограмм для состояния иммунной системы S_3 .

3. Анализ показателей иммунограмм

В состоянии S_1 (отсутствие заболевания) отклонения в изменениях иммунного статуса у мальчиков и девочек были незначительны. У старшей группы мальчиков наблюдалось расхождение показателей при отклонении от референтного интервала, а у девочек – схождение.

При превышении РИ лейкоциты у девочек возрастали до 70% у младшей группы, снижались до 20% у средней и затем плавно понижались до 10%. У мальчиков отклонение лейкоцитов при отклонении от РИ было незначительно и достигало 10% у средней группы. При понижении РИ лейкоциты у девочек плавно возрастали до 20% у старшей группы.

Т-хелперы у обеих половых групп отличались незначительно.

В состоянии S_2 отклонения в изменениях иммунного статуса у мальчиков при превышении РИ имели три пика, которые доходили до 70%: у младшей группы при пониженном отклонении ИГ, у средней и старшей группы – при повышенном, у девочек наблюдалось повышение у старшей группы при повышенных ИГ до 80%, а также понижение у средней группы при завышенных ИГ. При понижении РИ отличие было у мальчиков у средней и старшей группы при пониженных ИГ.

Лейкоциты при превышении РИ у девочек имели плавный рост до 90%, а у мальчиков пик у младшей группы при повышенном состоянии ИГ. При понижении РИ пик наблюдался у девочек у средней группы при превышении РИ, у мальчиков пик до 20% был у старшей группы.

Т-хелперы при повышении РИ у обоих полов различались незначительно. При понижении РИ пик наблюдался у девочек у средней группы при повышении РИ, у мальчиков наблюдалось плавное понижение от 30%.

При состоянии S_3 (выздоровление пациента) было обнаружено:

– что у девочек иммунный статус имел 2 пика превышения РИ до 39% при зани-

женном уровне ИГ у средней и младшей группы. У мальчиков в младшей возрастной группе превышения РИ был однотипны, как и у девочек с небольшим занижением, а также наблюдалось превышение у старшей группы при завышенном состоянии ИГ. Занижение РИ отмечалось у старшей группы (в отличие от девочек, независимо от состояния ИГ с небольшим завышением);

– уровень лейкоцитов у девочек имел пик превышения у средней и старшей групп при повышенном состоянии ИГ. Понижение РИ было отмечено у всех групп при пониженном состоянии ИГ. У маль-

чиков большое превышение (до 100%) отмечено у младшей возрастной группы при повышенном состоянии ИГ. Небольшое занижение РИ было отмечено у младшей группы (так же как и у девочек при пониженных ИГ).

– Т-хелперы у девочек имели превышение у младшей группы при пониженном состоянии ИГ. Понижение РИ наблюдалось во всех возрастных группах (у младшей и средней при пониженном состоянии ИГ, у старшей – при повышенном). У мальчиков отмечен пик занижения РИ, так же как у девочек в средней группе.

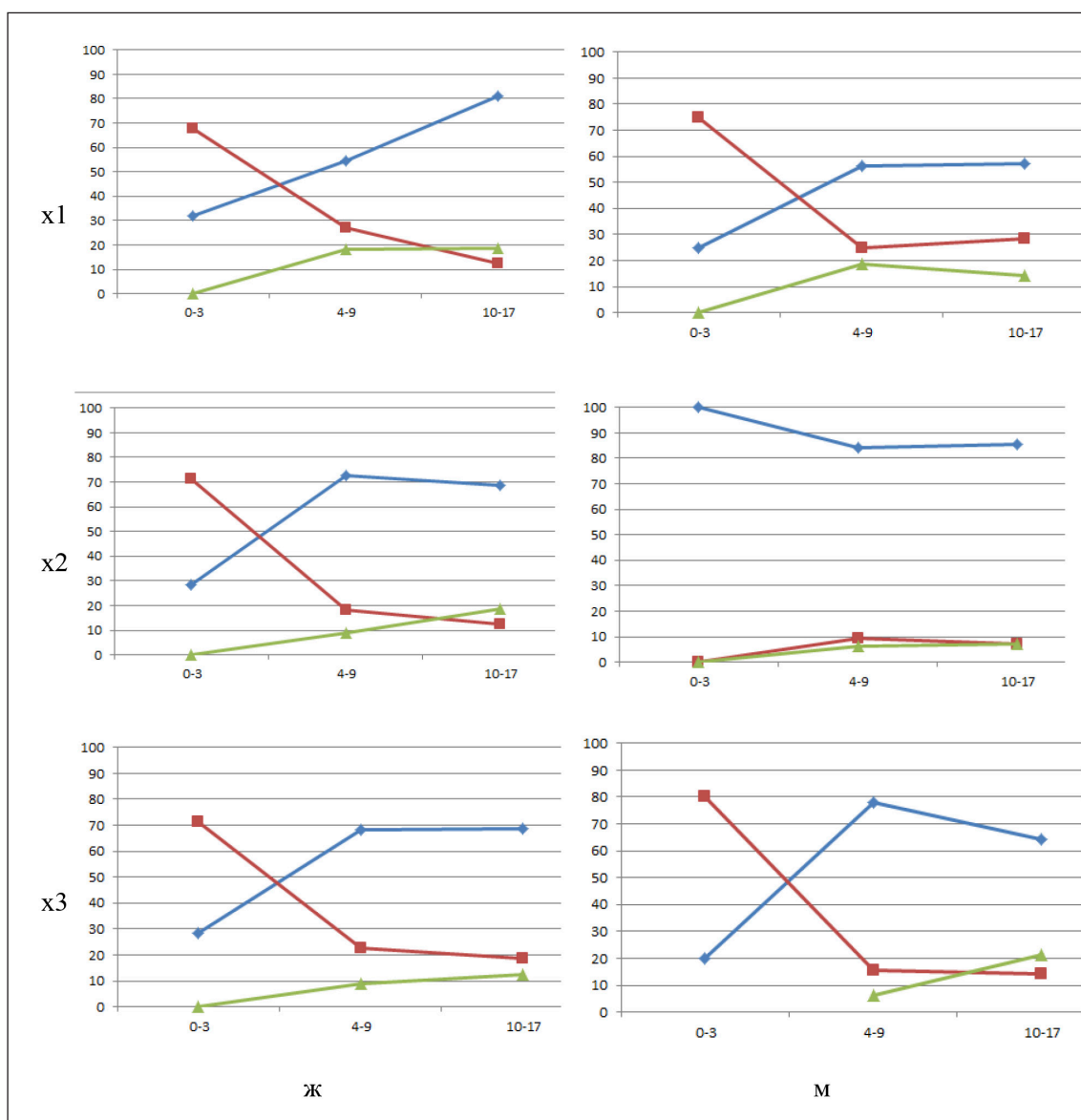


Рис. 2. Графики изменения показателей иммунограмм для состояния иммунной системы S_1 , — референтный интервал, — превышение референтного интервала, — понижение референтного интервала



Рис. 3. Графики изменения показателей иммунограмм для состояния иммунной системы S_2 , — референтный интервал, — (>) превышение референтного интервала, — (<) понижение референтного интервала при повышенном (>) или пониженном (<) состоянии иммуноглобулинов G, M при выходе за границы референтного интервала

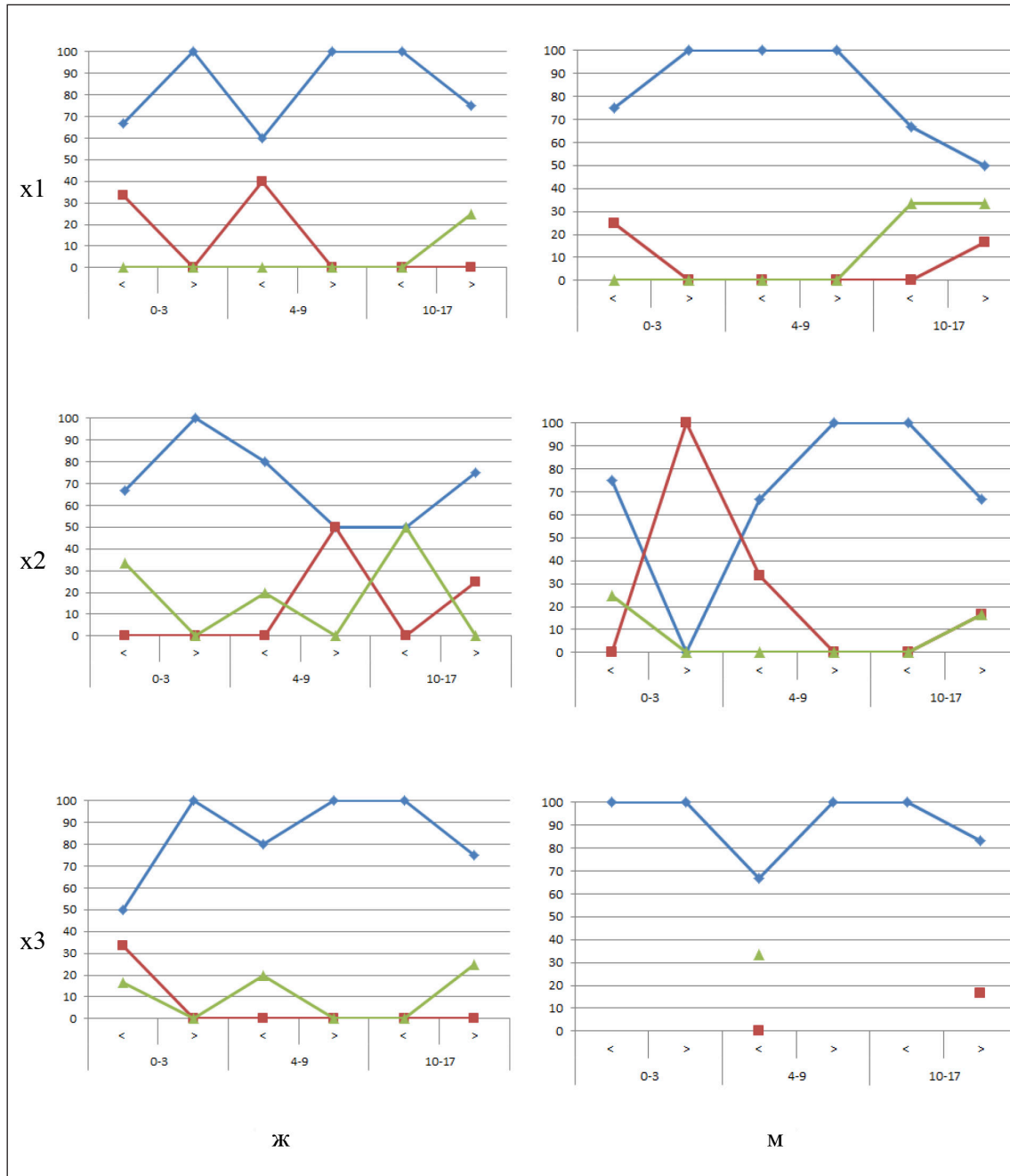


Рис. 4. Графики изменения показателей иммунограмм для состояния иммунной системы S_3 , — референтный интервал, — (>) превышение референтного интервала, — (<) понижение референтного интервала при повышенном (>) или пониженном (<) состоянии иммуноглобулинов G, M при выходе за границы референтного интервала

Заключение

Было проведено изучение влияния новой коронавирусной инфекции на детей и подростков с учетом половой принадлежности для Пермского края. Исследовались некоторые параметры иммунного статуса и проточной цитофотометрии. В стадии болезни у мальчиков наблюдаются большие отклонения при превышении референтного интервала у иммунного статуса и по лейкоцитам. Для девочек характерно повышение иммунного статуса и лейкоцитов в подростковом возрасте. В здоровом состоянии изменения при отклонениях параметров иммунограмм были незначительны для обеих половых групп. При выздоровлении лейкоциты у мальчиков имели завышение у младшей группы, а у девочек у средней группы при завышенных иммуноглобулинах.

Список литературы

1. Ковтун О.П., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б. Иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых // Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 12–17. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17.
2. Wong C.K., Lam C.W.K., Wu A.K.L., Ip W.K., Lee N.L.S., Chan I.H.S., Lit L.C.W., Hui D.S.C., Chan M.H.M., Chung S.S.C., Sung J.J.Y. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // *Clinical and Experimental Immunology*. 2004. Vol. 136, Is. 1. P. 95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
3. Ge H., Wang X., Yuan X., Xiao G., Wang Ch., Deng T., Yuan Q., Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19 // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020. Vol. 39, Is. 6. P. 1011–1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
4. El-Subbagh N.H., Mahfouz A.A., Aboelsuod K.M., Elshabrawy M.Y., Abdelaleem H.M., Elhammady B.E., Abosaleh W., Salama L.A., Elgaml A., Rabie R., Badreldeen S., YASSER M. Characteristic features of coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic: Attention to the management and control in Egypt // *Journal of Disaster Research*. 2021. Vol. 16, Is. 1. P. 70–83. DOI: 10.20965/jdr.2021.p0070.
5. Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Ивашкин В.Т. SARS-CoV-2: иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии // *Экология человека*. 2021. № 1. С. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-1-4-10.
6. Костарев С.Н., Серeda Т.Г. Иммунодисперсионный анализ фагоцитарной группы иммунограммы // *Вестник Новгородского государственного университета*. 2024. № 2 (136). С. 275–283. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).275-283.
7. Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Ивашкин В.Т. SARS-CoV-2: иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии // *Экология человека*. 2021. № 1. С. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-1-4-10.
8. Солопова Г.Г., Осипова Е.Ю., Ефименко М.В., Николаев Р.В., Бегунова С.В., Твердышева Е.А. Исследование гуморального и Т-клеточного иммунных ответов в динамике после вакцинации от SARS-CoV-2 // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022. Т. 21, № 2. С. 54–60. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-54-60.
9. Русина В.В., Бобрукевич Д.В., Пилюткина О.Ю., Владыко А.С., Григорьева Е.Е., Фомина Е.Г. Характеристика иммунного ответа к спектру вирусных антигенов SARS-CoV-2 в динамике // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2022. Т. 11, № 4. С. 393–403. DOI: 10.34883/PL.2022.11.4.001.
10. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, contagiозность и возможные иммунные коллизии // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. Т. 19, № 2. С. 13–30. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
11. Шамшаева О.В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) // *Детские инфекции*. 2020. № 19 (1). С. 5–6. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-5-6.
12. Kostarev S., Komyagina O., Fayzrakhmanov R., Kurushin D., Tatarnikova N., Novikova (Kochetova) O., Sereda T. Impact of the New Coronavirus Infection on the Immune System of Children and Adolescents in the Region of the Russian Federation // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Vol. 19, Is. 20. P. 13669. DOI: 10.3390/ijerph192013669.
13. Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов детского возраста // *Педиатр*. 2021. Т. 12, № 6. С. 63–76. DOI: 10.17816/PED12663-76.
14. Цыганков А.М., Янченко В.В. Ответы адаптивной системы иммунитета на SARS-COV-2 // *Военная медицина*. 2021. № 4 (61). С. 121–128. DOI: 10.51922/2074-5044.2021.4.121.
15. Костарев С.Н., Новиков А.В. Исследование параметров иммунодиффузионного теста // *Естественные и технические науки*. 2023. № 5 (180). С. 92–99.