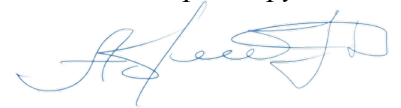


На правах рукописи



Абрамова Наталья Дмитриевна

**Особенности PRR опосредованных механизмов
мукозального иммунитета при вирусной инфекции,
вызванной SARS CoV-2**

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова

Научные руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор РАН

Свитич Оксана Анатольевна

Официальные оппоненты:

Жестков Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Частное учреждение образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», кафедра клинической медицины, заведующий кафедрой

Савлевич Елена Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, врач оториноларингологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

Защита состоится «15» апреля 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Инфекционные болезни остаются значимой причиной заболеваемости и смертности людей, приводя к эпидемиям. Острые респираторные вирусные заболевания ежегодно уносят множество жизней и вызывают миллионы госпитализаций как в развитых странах, так и в развивающихся странах. Поскольку инфекции с эпидемическим и пандемическим потенциалом, преследуют людей с самого начала человеческой истории, появление новых вирусных заболеваний, поражающих дыхательные пути, продолжает угрожать безопасности общественного здравоохранения. Эпидемиологические исследования указывают на то, что респираторные вирусные заболевания занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости и смертности, что в свою очередь приводит к значительной нагрузке на системы здравоохранения [Russell и др., 2020].

Заболевание COVID-19, вызванное вирусом SARS-CoV-2, стало причиной одной из самых серьезных пандемий за последнее столетие. По данным ВОЗ в Российской Федерации с 3 января 2020 г. до 10 мая 2023 г. было зарегистрировано 22 884 493 подтвержденных случая заболевания COVID-19 с 398 578 летальными исходами [Russell и др., 2020]. На сегодняшний день заболевание COVID-19 признано «сезонным заболеванием». Известно, что основная форма передачи от человека к человеку происходит воздушно-капельным путем [Clementi и др., 2021; Rajagopala и др., 2023; Tregoning, Schwarze, 2010]. Следовательно, кашель и чихание переносят вирус SARS-CoV-2 в воздух, подвергая неинфицированных людей риску заражения [Diamond, Kanneganti, 2022]. Таким образом, вирус SARS-CoV-2 проникает в организм в основном через слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Таким образом иммунитет слизистых оболочек является одним из механизмов защиты, который может предотвратить инфекцию на раннем этапе [Kanneganti, 2022].

Исследования иммунитета слизистых оболочек в контексте COVID-19 стали важнейшей областью исследований с самого начала пандемии. Научный интерес к этой теме исходит из понимания того, что SARS-CoV-2 в первую очередь проникает в организм через дыхательные пути, делая иммунную систему слизистых оболочек первой линией защиты от инфекции. Ранние исследования подчеркнули важность врожденного иммунного ответа в дыхательных путях. Исследования показали, что эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути, экспрессируют рецепторы, в частности рецептор ангиотензин превращающего фермента 2 типа (АПФ2), которые вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки [Tregoning,

Schwarze, 2010]. Врожденный иммунитет реагирует на вирусную инвазию посредством высвобождения факторов противовирусной защиты и других эффекторных молекул, а также привлечением иммунных клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги [Diamond, Kanneganti, 2022]. Некоторые исследования указывают на то, что системные уровни антител могут снижаться со временем, в то время как антитела слизистой оболочки могут сохраняться дольше, обеспечивая постоянную защиту от повторного заражения [Tregoning, Schwarze, 2010]. Однако, большинство исследований сосредоточены на антителах и клеточном иммунитете в периферической крови, иммунные реакции слизистых оболочек дыхательных путей играют ключевую роль в раннем ограничении репликации вируса и элиминации SARS-CoV-2. Ко всему прочему, появление новых вариантов вируса SARS-CoV-2 создает проблемы в понимании того, как эти варианты влияют на иммунные реакции слизистых оболочек. Таким образом, продолжительность и эффективность защиты врожденных и адаптивных реакций иммунной системы слизистой оболочки остается предметом исследования.

Степень разработанности темы исследования

Исследования мукозального иммунитета при COVID-19 все еще находятся на ранних стадиях. Большинство исследований сосредоточены исключительно на сывороточных антителах и системном клеточно-опосредованном иммунитете, игнорируя важную роль врожденного компонента мукозального иммунитета. Знания о профиле экспрессии генов участвующих в иммунном ответе при инфекционных заболеваниях, включая COVID-19, обширны. В работах, Adrian Ozinsky (2000 г.), Himanshu Kumar (2009 г.), Xiaowei Li (2020 г.), Maria Clara Saad Menezes (2021 г.) отражена роль рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета, в том числе и в контексте заболевания COVID-19, однако все эти исследования акцентированы на системный иммунный ответ. Экспрессионный профиль рецепторных и эффекторных молекул врожденного мукозального иммунитета изучен недостаточно. Однако комплексное исследование регуляции механизмов иммунитета на уровне экспрессии генов и белковых молекул на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов со среднетяжелой формой заболевания и у пациентов, перенесших заболевание COVID-19, до сих пор не проводилось. Данные, полученные в работе, важны, не только по причине уточнения иммунопатогенеза заболевания, но и ввиду того, что могут являться потенциальными мишенями при диагностике и терапии как самого заболевания COVID-19, так и для купирования длительных симптомов после перенесенной инфекции.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы является изучение иммунологических факторов врожденного и адаптивного мукозального иммунитета у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие **задачи** исследования:

1. Определить экспрессионный профиль рецепторов и эффекторных молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19.

2. Оценить экспрессионный профиль факторов врожденного иммунитета на локальном уровне у лиц, перенесших заболевание COVID-19.

3. Исследовать белковый профиль молекул врожденного и адаптивного иммунитета у лиц со среднетяжелым течением заболевания, а также у лиц, перенесших заболевание COVID-19.

4. Провести корреляционный анализ факторов врожденного иммунитета у лиц со среднетяжелым течением заболевания, а также у лиц, перенесших заболевание COVID-19.

Научная новизна

Впервые был проведен транскриптом факторов врожденного иммунитета у пациентов как со среднетяжелым течением заболевания COVID-19, так и у перенесших исследуемую патологию. Был оценен экспрессионный профиль молекул врожденного иммунитета включая рецепторный аппарат (в частности, Toll-подобных рецепторов, таких как TLR3 и TLR7) и эффекторные молекулы (включая IL1 β , IL18, IL28, TNF α и HBD2) а также ключевых молекул адаптивного иммунного ответа на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Исследование охватывает как пациентов в острой фазе COVID-19 со средней тяжестью заболевания, так и тех, кто уже перенёс инфекцию. Анализировался экспрессионный профиль молекул врожденного мукозального иммунитета в зависимости от вирусного штамма COVID-19. Также были изучены изменения экспрессионного профиля у лиц с отягощённым анамнезом после перенесённого заболевания.

Обнаруженные изменения экспрессии молекул врожденного иммунитета наблюдаются как на локальном, так и на системном уровнях. Исследование роли иммунитета слизистых оболочек обеспечивает новые сведения о механизмах защиты от повторного заражения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные могут служить основой в области разработки и применения новых диагностических подходов и лекарственных средств. Результаты данной

работы могут использоваться для разработки новых подходов, при которых состояние мукозального иммунитета будет учитываться в выборе стратегии лечения, что позволит снизить частоту осложнений и уменьшить количество летальных исходов для различных групп пациентов. Обнаруженные данные изменения экспрессионного профиля молекул врожденного иммунитета могут использоваться в разработке новых биомаркеров, что позволит более эффективно проводить скрининг и мониторинг уязвимых групп населения. В результате исследования разработан алгоритм изменения некоторых эффекторных и рецепторных молекул врожденного иммунитета. Комплексный подход, включающий изучение экспрессии генов иммунных факторов и цитокиновой продукции на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей, позволит применять подходы персонализированной медицины с целью коррекции терапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой данного исследования являлись работы в области изучения молекулярных основ экспрессии генов, вовлеченных в патогенез заболевания COVID-19. Данная работа направлена на изучение молекулярных механизмов молекул врожденного мукозального иммунитета в ответ на заболевание COVID-19.

Методы исследования включали сбор биологического материала (соскобы ротоглотки, носоглотки, отделяемое ротовой полости, сыворотка крови) от пациентов со среднетяжелой формой течения заболевания COVID-19, а также от пациентов, перенесших данное заболевание и необходимых медицинских данных. В работе использовались молекулярно-генетические и иммунодиагностические методы. Результаты, полученные в ходе исследования, регистрировались и подвергались статистической обработке.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие в планировании экспериментальной части исследования, в проведении экспериментов, анализе и интерпретации полученных данных, в том числе и в статистической обработке результатов. Написание обзорной части работы, а также глав собственных исследований по полученным результатам выполнено автором самостоятельно. Подготовка публикаций по проведенной работе, апробация результатов исследования, написание и оформление данной рукописи выполнены автором самостоятельно.

Положения, выносимые на защиту

1. Обнаружен дисбаланс в экспрессионном профиле молекул врожденного иммунитета у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 на уровне слизистых оболочек носоглотки: на фоне снижения экспрессии генов *TLR3* и *TLR7* в первые дни заболевания COVID-19, наблюдается увеличение экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета (*IL1 β* , *IL28*, *TNF α*). В ротоглотке экспрессия факторов врожденного иммунитета снижается.

2. Сохраняется дисбаланс в уровне экспрессии факторов молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых верхних дыхательных путей у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. Детектируется снижение уровня экспрессии генов *TLR3*, *TLR7*, *IL1 β* и *IL28* в ротоглотке через 4 месяца после перенесенного заболевания COVID-19, на фоне общего увеличения этих генов в носоглотке в тот же период.

3. Выявлено увеличение продукции цитокинов, отвечающих за активацию клеточного иммунитета (*IL2* и др.), также как и продукция секреторных sIgA специфичных к вирусу SARS-CoV-2 у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19.

4. Определена взаимосвязь между рецепторным аппаратом и факторами врожденного иммунитета у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 и у лиц, перенесших данную патологию.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Направление диссертационного исследования соответствует п. 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии», п. 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов» паспорта специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов определяется тщательным подходом к выбору лабораторных методов, а также применением статистических подходов обработки полученных результатов. Сформулированные выводы отражают результаты проделанной работы и согласуются с поставленными целью и задачами исследования.

Материалы работы доложены на конференциях с международным участием: Первый международный конгресс Медицинская реабилитация: научные исследования (2022 год, г. Санкт-Петербург), III Национальный конгресс с международным участием по экологии человека,

гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения» (2022 год, г.Москва), международный конгресс 20th European Respiratory Society Lung Science Conference (г.Эшторил, Португалия, 2022), международная научно-практическая конференция «Life after COVID-19» (2022 год, Алмата, Казахстан), и была отмечена первым местом в номинации «конкурс молодых ученых». Материалы работы были доложены на Девятой научно-практической школе-конференции Аллергология, клиническая иммунология и инфектология для практикующих врачей (2023 год, г.Сочи).

Апробация материалов диссертации проведена на заседании Отдела иммунологии и аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» 19 сентября 2024 года (протокол №4).

Публикации по теме диссертации

Результаты работы представлены в 15 печатных работах, в том числе 4 научных работы индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer («Sci Rep», «J Clin Cell Immunol», «Drugs Context»). 1 статья, в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России («Медицинский вестник МВД»); 1 монография (глава в книге «Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID- 19: Лечение и Реабилитация», Издательство «Группа МДВ») и 6 иных публикаций в изданиях «Российский иммунологический журнал», «Терапия», «Терапевтический архив», «Пульмонология», «Инфекция и иммунитет»; 3 тезисов в изданиях «European Respiratory Journal, Supplement», «European Respiratory Journal», «European Respiratory Journal Open Research».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 126 страницах текста, содержит 5 таблиц, 35 рисунков и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы, применение результатов и научных выводов, список цитируемой литературы. Библиографический указатель включает 170 наименований, из них 14 отечественных и 156 иностранных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характеристика клинических групп. В исследовании участвовал 61 пациент с подтверждённым диагнозом COVID-19. Из них 36 пациентов с заболеванием COVID-19 протекающим в среднетяжелой, тяжелой форме (Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации), 25 пациентов перенесших заболевание COVID-19

(ГКБ 57 имени Д.Д. Плетнева). В группу контроля вошли 30 пациентов без подтвержденного ПЦР теста на наличие вируса SARS CoV-2, без клинических проявлений болезни, с отрицательными результатами ИФА на наличие антител к вирусу SARS-CoV-2.

У всех пациентов осуществлялся забор эпителиальных клеток со слизистых оболочек верхних дыхательных путей: носоглотка, ротоглотка, ротовая полость (щека внутренняя поверхность). Забор биологического материала осуществлялся в контрольных точках. Для группы лиц с тяжелым течением заболевания COVID-19 контрольными точками являлись 1-е, 15-е, 30-е сутки с момента поступления стационар. Для группы лиц, перенесших заболевание COVID-19 контрольными точками, являлись 4 месяц, 6 месяц, 8 месяц, после перенесенного заболевания COVID-19. В соответствии с требованиями к диссертационной работе был пройден локальный этический комитет. В ходе заседания был составлен протокол №1(25.01.2023). По документам предоставляем в локальный этический комитет было сделано заключение о том, что проводимое научное исследование обосновано и одобрено.

У всех пациентов забор биоматериала производился цитощеточкой типа А и типа D (Юнона, РФ) и транспортировался в лабораторию в пробирке на 1,5 мл в физиологическом растворе (Панеко, РФ) в закрытом пакете, с последующим хранением при температуре -80°C.

Методы. Выделение общей РНК. Из клеток слизистого эпителия верхних дыхательных путей выделяли общую РНК методом сорбции с помощью коммерческого набора «РИБО-сорб» (Amplisense, Россия) в соответствии с протоколом проведения для данного набора.

Реакция обратной транскрипции. Выделенную РНК из клинического материала пациентов с заболеванием/ перенесших заболевание COVID-19, а также у группы условно здоровых лиц использовали для проведения реакции обратной транскрипции (набор «ОТ-1», Синтол, Россия) строго при прилагаемому протоколу. Полученную кДНК далее использовали для проведения полимеразной цепной реакции.

ПЦР-РВ. Комплементарная ДНК (кДНК), полученная в ходе реакции обратной транскрипции, использовалась для определения экспрессии выбранных генов (TLR3, TLR7, IL1 β , IL28, TNF- α) методом ПЦР-РВ. Для проведения реакции использовали «Набор реагентов для

проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» (Синтол, Россия) в соответствии с прилагаемой методикой. Условия проведения ПЦР: прогрев (95 °С – 5 мин); отжиг и элонгация (40 циклов: 95 °С – 15 сек., 60 (62) °С – 30 сек.); плавление. Обработка полученных данных (Ct) осуществлялась методом $2^{-\Delta\Delta C(t)}$ относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства β -актина [Livak et al., 2001].

Иммуноферментный анализ. Определение уровня концентрации цитокинов в соскобах со слизистых оболочек ВДП проводили с использованием системы мультиплексного анализа MAGPIX (Bio-Rad, США). Для измерения использовали набор реактивов Bio-Plex Pro Human Cytokine Screening Panel (Bio-Rad). Также определяли уровень sIgA специфичных к вирусу SARS CoV-2 с помощью адаптированных под эту задачу наборов реагентов (Вектор-Бест, Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистические методы анализа. Анализ полученных данных проводился в несколько этапов в программах Excel (Microsoft, США), GraphPad Prism (GraphPad Software, США).

В случае анализа экспрессии генов были посчитаны медианы значений $2^{-\Delta\Delta C(t)}$ для каждого ряда данных с учетом группы, типа клинического материала, периода забора клинического материала. В случае мультиплексного и твердофазного ИФА были посчитаны медианы значений концентраций по каждому параметру. На основании этих данных были построены графики медианных значений.

Статистическая достоверность между двумя группами данных была рассчитана при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Оценку корреляционной зависимости для непараметрических ранговых величин проводили по методу Спирмена. [Гланц, 1998].

Результаты работы

Известно, что вирус SARS-CoV-2 поражает слизистые оболочки верхних дыхательных путей, где происходит первичное распознавание патогена. В этом процессе осуществляется идентификация вирусных частиц по принципу «свой-чужой», что активирует механизмы врожденного иммунитета. Запуск механизмов врожденного иммунитета обеспечивают оперативное реагирование на различные патогены и помогают в предотвращении развития инфекции. Тяжесть протекания заболевания COVID-19 напрямую зависит от иммунного ответа. Клиническая картина тяжелых форм течения COVID-19 характеризуется неэффективной гипервоспалительной реакцией с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов. Таким образом, активация рецепторного аппарата врожденного иммунитета приводит к передаче сигнала окружающим клеткам, что в дальнейшем будет приводить к элиминации вирусных

частиц из организма. В работе были получены следующие результаты (Рисунок 1–2) изменения уровня экспрессии генов *TLR3*, *TLR7* на уровне слизистых оболочек ВДП.

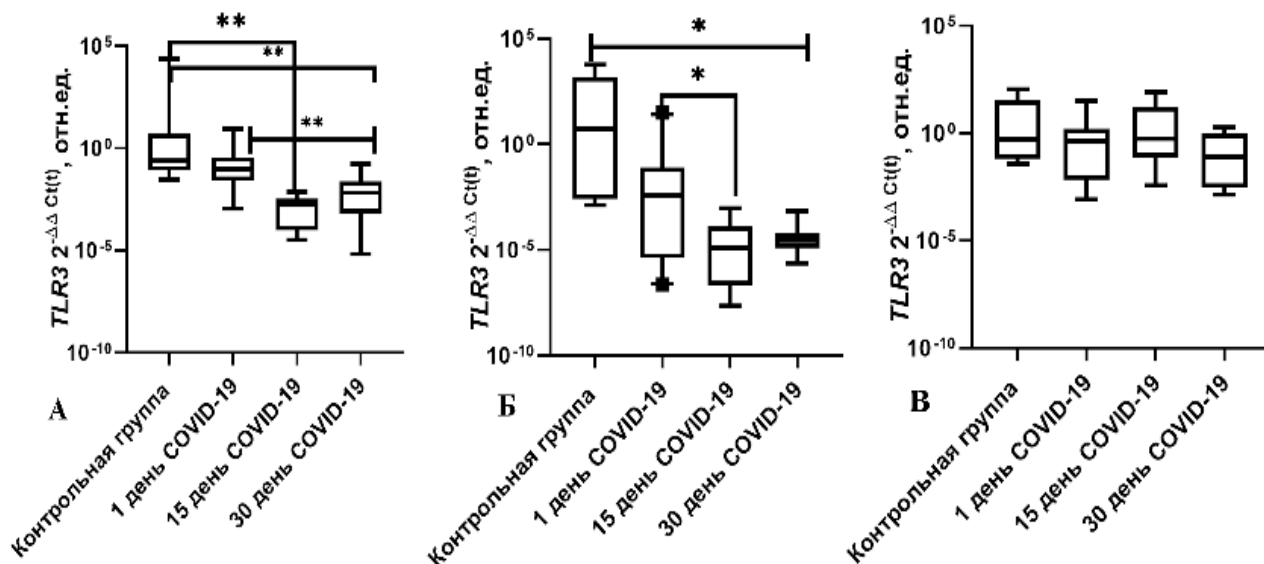


Рисунок 1 – Экспрессии гена *TLR3* на уровне слизистых оболочек: А- носоглотки, Б- ротоглотки В- ротовой полости у лиц с COVID-19, протекающим в среднетяжелой форме

Примечание: По оси ординат Относительные единицы от числа копий β -актина. * - $p \leq 0,05$ по тесту Манна Уитни; ** - $0,001 < p \leq 0,05$ по тесту Манна Уитни; *** - $p < 0,001$ по тесту Манна Уитни;

Выявлено снижение уровня экспрессии гена *TLR3* на уровне слизистых оболочек ВДП у лиц со среднетяжелым течением COVID-19 (Рисунок 1). Достоверно снижен уровень экспрессии гена *TLR3* на 15 и 30-е сутки заболевания COVID-19 на уровне слизистой оболочки носоглотки в 151,7 и 38,03 раз соответственно относительно группы условно здоровых лиц (Рисунок 1). Статистически значимо снижался уровень экспрессии гена *TLR3* на уровне слизистой оболочки ротоглотки в первые сутки, 15-е сутки и 30 суток относительно контрольной группы в 1 365 раз, $4,14 \cdot 10^5$ раз и в $1,88 \cdot 10^5$ раз соответственно. Достоверно снижался уровень экспрессии гена *TLR3* в 303,3 раз на уровне слизистой оболочки ротоглотки в дебюте заболевания относительно 15 дня от начала заболевания.

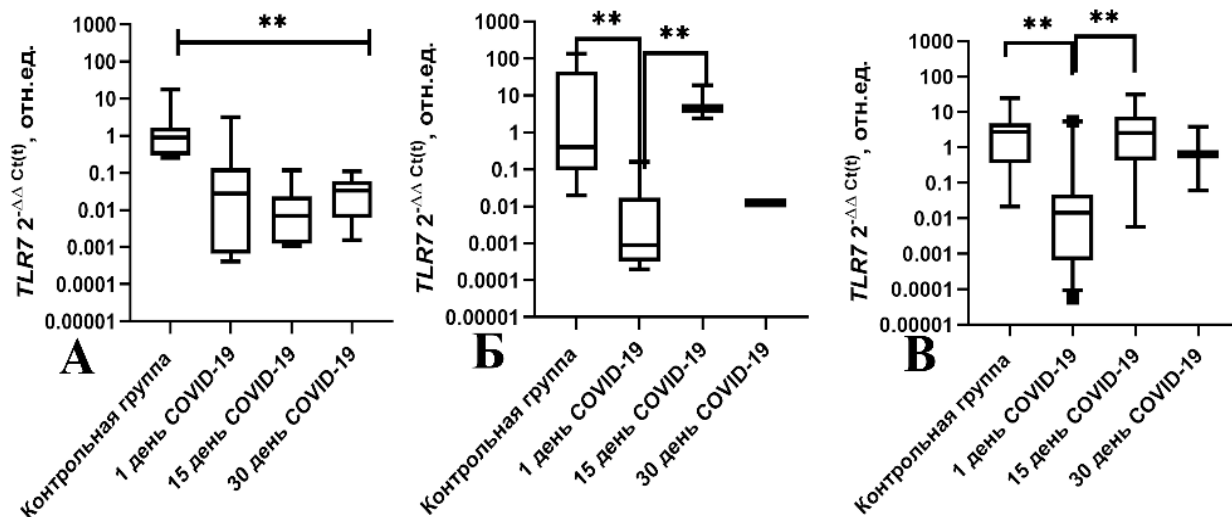


Рисунок 2 – Экспрессии гена *TLR7* на уровне слизистых оболочек: А- носоглотки, Б- ротоглотки В- ротовой полости, у лиц с COVID-19, протекающим в среднетяжелой форме

Примечание: По оси ординат Относительные единицы от числа копий β -актина; * - $p \leq 0,05$ по тесту Манна Уитни; ** - $0,001 < p \leq 0,05$ по тесту Манна Уитни; ***- $p < 0,001$ по тесту Манна Уитни

Было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии гена *TLR7* на уровне слизистой оболочки носоглотки в период протекания заболевания COVID-19 относительно группы условно здоровых лиц (Рисунок 2). Уровень экспрессии рецепторной молекулы *TLR7* врожденного иммунитета относительно группы условно здоровых лиц снижался в 32 (31,99) раза в 128,7 раз, в 26,50 раз в первые сутки, на 15-е сутки и 30-е сутки соответственно. На уровне слизистого эпителия ротоглотки наблюдался сниженный уровень экспрессии гена *TLR7* в 455,05 в дебюте заболевания относительно группы условно здоровых лиц. Однако, на 15-тые сутки инфекции статистически значимо возрастал уровень экспрессии гена *TLR7* в $50 \cdot 102$ раз относительно дебюта заболевания. Схожая картина наблюдалась на уровне слизистого эпителия ротовой полости. Как видно из Рисунка 2 достоверно снижался уровень экспрессии гена *TLR7* в 190,2 раз на 1-е сутки от начала заболевания, однако в последующие дни (15-е, 30-е сутки) уровень экспрессии возрастал. Таким образом, выявлено, что у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдался сниженный уровень экспрессии рецепторного аппарата врожденного иммунитета, что можно объяснить действием вирусного генома. Некоторые гены вируса SARS-CoV-2 блокируют пути передачи от TLRs, что способствует репликации вирусных частиц.

Черезмерная активация эффекторных молекул врожденного иммунитета может привести к иммунологическому повреждению органов и тканей, что в конечном итоге вызывает полиорганную недостаточность организма. В контексте COVID-19 наблюдается гиперпроизводство цитокинов, что, в свою очередь, может приводить к летальным исходам. В

первые дни заболевания COVID-19 характерно замедленное выделение хемокинов и цитокинов клетками респираторного эпителия. Однако по мере прогрессирования заболевания и после вирусной репликации происходит гиперактивация иммунного ответа. Это приводит к гиперпродукции цитокинов, что может усугублять воспалительный процесс и повреждение тканей. Одновременно снижается выработка противовирусных факторов, таких как интерфероны, что еще больше затрудняет борьбу организма с инфекцией.

Поэтому на следующем этапе работы была проведена оценка экспрессии цитокинов (Таблица 1), которые потенциально могут участвовать в развитии воспалительной реакции на уровне слизистых оболочек ВДП при среднетяжелом течении заболевания COVID-19.

Было показано (Таблица 1) статистически значимое увеличение уровня экспрессии гена *IL1 β* на уровне слизистых оболочек ротоглотки. Было выявлено достоверное увеличение уровня экспрессии гена *IL1 β* на уровне слизистого эпителия ротоглотки в 4,9 раз на 15-е сутки госпитализации со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 относительно контрольной группы. Также на уровне слизистой оболочки ротоглотки было выявлено статистически значимое увеличение в $\approx 3,3 \cdot 10^3$ раз на исходе заболевания (30-е сутки) относительно группы условно здоровых лиц. На уровне эпителиальных клеток ротоглотки было так же выявлено статистически значимое увеличение уровня экспрессии гена *IL1 β* в 682 раза на 30-тые сутки с момента госпитализации относительно периода снижения вирусной нагрузки (15-е сутки). На уровне слизистого эпителия ротовой полости наблюдалось статистически значимое снижение уровня экспрессии гена провоспалительного цитокина *IL1 β* в 130 раз и в 299,8 на 1-е и 30-е сутки с момента госпитализации соответственно относительно группы условно здоровых лиц.

Было выявлено статистически значимое снижение уровня экспрессии гомологичного *IL1 β* провоспалительного цитокина *IL18* на уровне эпителиальных клеток ВДП у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 (Таблица 1). Статистически значимо снижался уровень экспрессии *IL18* на уровне слизистой оболочки носоглотки в 80 раз, в 1,3 раза и в 1,4 раза на 1-е сутки, 15-е сутки и 30 сутки с момента поступления в стационар соответственно относительно группы условно здоровых лиц. Так же было показано достоверное снижение уровня экспрессии *IL18* на уровне слизистых оболочек ротоглотки в 240 раз на первые сутки поступления в стационар относительно группы условно здоровых лиц. Наблюдалось снижение уровня экспрессии в 79 раз, в 22,3 раза и в 52,1 раз на уровне слизистой оболочки ротовой полости в течении всего протекания заболевания COVID-19 соответственно (1, 15, 30 сутки стационарного лечения) относительно группы условно здоровых лиц.

Экспрессия гена *IL28B* на уровне слизистых оболочек ВДП у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 была разнонаправленной. Достоверно снижался уровень экспрессии *IL28B* на уровне слизистых оболочек носоглотки в 1,2 и в 2,6 раз у лиц со

среднетяжелым течением заболевания COVID-19 на 1-е сутки и 30-е сутки поступления в стационар соответственно относительно контрольной группы (Таблица 1). Однако, статистически значимо увеличивался уровень экспрессии *IL28B* в 79,2 раза у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 на 15-е сутки с момента поступления в стационар относительно группы условно здоровых лиц. Такое же увеличение наблюдалось на уровне слизистого эпителия ротоглотки. Было выявлено (Таблица 1) достоверное снижение в 4,3 раза уровня экспрессии *IL28B* на первые сутки, с последующим увеличением в 5 раз уровня экспрессии на 15-е сутки стационарного лечения. На уровне слизистых оболочек ротовой полости наблюдалось достоверно сниженный уровень экспрессии гена *IL28B* в период протекания всего заболевания в контрольных точках: 1-е сутки, 15-е сутки, 30-е сутки в $2,46 \cdot 10^5$ раз, в $6 \cdot 10^3$ раз и в $4,11 \cdot 10^4$ раза соответственно относительно группы условно здоровых лиц. Однако, стоит отметить, что относительно первых суток с момента поступления в стационар наблюдалось статистически значимое увеличение уровня экспрессии в 41,4 раз на 15-е сутки стационарного лечения среднетяжелого течения заболевания COVID-19.

Скоординированный иммунный ответ при вирусной инфекции приводит к усилению продукции различных цитокинов. Однако у людей с заболеванием COVID-19, нарушена регуляция выработки цитокинов, поэтому интересно было посмотреть уровень экспрессии провоспалительного цитокина *TNF- α* на уровне слизистых оболочек ВДП (Таблица 4). Выявлено статистически значимое увеличение экспрессии гена *TNF- α* на уровне слизистой оболочки носоглотки в 1,2 раза в первые сутки госпитализации относительно группы условно здоровых лиц. Интересно отметить, что уровень экспрессии гена *TNF- α* существенно снижался на 15-е сутки и достоверно снижался в 3,6 раз на 30-е сутки с момента госпитализации относительно группы условно здоровых лиц. В эпителиальных клетках ротовой полости также наблюдается рост экспрессии провоспалительного цитокина. Выявлено увеличение уровня экспрессии гена *TNF- α* в 27,3 раза на 15-е сутки с момента поступления в стационар относительно группы условно здоровых лиц. В то время как, на уровне ротоглотки наблюдалось достоверное снижение в 20 раз уровня экспрессии гена *TNF α* на 1-е сутки с момента поступления в стационар относительно группы условно здоровых лиц. Однако, при дальнейшем наблюдении выявлена тенденция к увеличению уровня экспрессии гена *TNF α* в ротоглотке.

У лиц со среднетяжёлым течением заболевания COVID-19 данные по корреляционному анализу с применением коэффициента корреляции Спирмана выявили наличие взаимосвязи между генами *IL1 β* и *TLR7* ($r=0,70$; $p=0,04$) на уровне эпителиальных клеток ротовой полости, а также связь между генами *IL28* и *TLR3* ($r=0,58$; $p=0,03$) на уровне эпителиальных клеток носоглотки.

Таблица 1 –Экспрессионный профиль молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек ВДП у со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 относительно контрольной группы, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Экспрессия гена значения 2-ΔΔCt(t), относительные единицы	Среднетяжелое течение заболевания COVID-19									Контрольная группа		
	Носоглотка			Ротоглотка			Ротовая полость			Носоглотка 4	Ротоглотка 5	Ротовая полость 6
	1 е сутки 1.1	15-е сутки 1.2	30 -е сутки 1.3	1 е сутки 2.1	15-е сутки 2.2	30 -е сутки 2.3	1 е сутки 3.1	15-е сутки 3.2	30 -е сутки 3.3			
<i>IL 1β</i>	13,67 [4,38;18,04]	0,23 [0,09;27,55]	0,28 [0,07;0,70]	11,09 [5,28;126,19]	6,13 [2,02;69,39]	4183,47 [966,53;10505,25]	0,14 [0,02;1,75]	0,5 [0,08;2,03]	0,06 [0,01;6,79]	1,54 [0,20;28,47]	1,25[0,19;14,64]	18,59[3,52;32,37]
<i>IL 18</i>	8,6*10 ⁻³ [5,7*10 ⁻³ ;0,036]	0,51 [0,15;1,27]	0,48 [0,09;0,87]	5*10 ⁻³ [3,5*10 ⁻³ ;0,01]	0,12 [0,01;0,37]	0,23 [0,18;0,34]	3,96 *10 ⁻² [0,02;0,05]	0,14 [0,07;1,32]	0,06 [0,01;0,23]	0,69[0,42;5,13]	1,20[0,99;1,28]	3,13[2,95;10,80]
<i>IL 28</i>	0,15 [0,07;2,07]	14,27 [2,16;56,34]	0,07 [0,01;0,93]	2,3 *10 ⁻³ [4*10 ⁻⁴ ;0,01]	0,05 [0,01;0,16]	0,07 [0,03;0,16]	5 *10 ⁻⁵ [1*10 ⁻⁵ ;1,14*10 ⁻³]	2,04 *10 ⁻³ [8*10 ⁻⁵ ;9,75*10 ⁻³]	3*10 ⁻⁵ [3*10 ⁻⁶ ;1,17*10 ⁻³]	0,18[0,09;16,27]	0,01[0,00;0,03]	12,34[6,92;1061,1]
<i>TNF-α</i>	2,368 [1,500;3,717]	0,02 [0,002;0,05]	0,54 [0,16;6,13]	1*10 ⁻³ [5*10 ⁻⁴ ;0,02]	0,19 [0,003;1,17]	0,17 [0,04;0,52]	0,05 [0,02;0,57]	8,19 [0,99;18,68]	1,01 [0,07;30,79]	1,95[0,57;5,27]	0,02[0,00;0,05]	0,3[0,06;0,91]

*Примечание: статистически значимые результаты. IL1β. p2.3/5= 0,0001***; p2.2/2.3<0,0001****; p3.1/6 =0,01*; p3.3/6=0,0297*; IL18. p1.1/4=0,001****; p1.3/4=0,0254*** ;p1.1/1.2=0,004*; p2.1/5=0,0159* ; p3.1/6=0,0079**; p3.2/6=0,001*; p3.3/6=0,0159*; IL28 p1.1/4<0,0001**** ;p1.2/4=0,0187*; p1.3/4=0,04*; p1.2/1.3=0,04*; p2.1/5=0,0032**; p2.2/5=0,028*; p3.1/6<0,0001 ****; p3.2/6<0,0001**** ;p3.3/6<0,0001 p3.1/3.2=0,028*; TNF-α p1.1/4=0,009***; p1.3/4=0,0043**; p1.3/1.2=0,0008***; p2.1/5=0,007** p3.2/6=0,015*; * - p≤0,05 по тесту Манна Уитни; ** -0,001 < p ≤0,05 по тесту Манна Уитни; **** - p <0,001 по тесту Манна Уитни*

Суммируя вышесказанное было обнаружено, что у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдался сниженный уровень экспрессии рецепторного аппарата врожденного иммунитета таких как *TLR3*, *TLR7*, в период протекания всего заболевания (1-е, 15-ые, 30-ые сутки с момента поступления в стационар). Однако, уровень экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета имел разнонаправленный характер у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 относительно условно здоровых лиц. В то время как у словно здоровых лиц уровень экспрессии гена *IL1 β* повышался на уровне слизистой оболочки ротовой полости у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 он снижается в период протекания заболевания, однако наблюдается общее увеличение этого гена в слизистой оболочке ротоглотки. Аналогичная картина наблюдается и с уровнем экспрессии гена *IL28B*. В то время как у условно здоровых лиц наблюдается высокий уровень экспрессии гена *IL28B* на уровне слизистой оболочки ротоглотки, у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдается снижение в слизистой той же локализации период протекания всего заболевания (1-е, 15-ые, 30-ые сутки с момента поступления в стационар). Таким образом у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 наблюдается сниженный уровень экспрессии рецепторных молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Данные изменения в молекулярных механизмах влечет за собой изменения уровня экспрессии и эффекторных молекул врожденного иммунитета вызывая тем самым дисбаланс в организме и влечет за собой нарушения как в сторону гипервоспалительной реакции, так и в сторону снижения противовирусного иммунного ответа.

Поскольку большая часть противомикробных пептидов способна экспрессироваться по всему респираторному эпителию от полости рта до легких, поэтому оценка изменения уровня экспрессии гена *HBD2* у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 на уровне слизистых оболочек ротовой полости являлась перспективной задачей.

Было выявлено, что экспрессия гена *HBD2* на уровне слизистой оболочки ротовой полости достоверно увеличивается в 73,7 раз на первый день госпитализации с диагнозом COVID-19 относительно контрольной группы. Однако, на 15 сутки экспрессия β -дефенсина имеет тенденцию к снижению в 24 раза относительно 1 дня, но уровень экспрессии все равно остается выше, чем у группы условно здоровых лиц. Увеличение экспрессии *HBD2* на уровне слизистых оболочек ротовой полости может указывать на то, *HBD2* связывается с компонентами вируса SARS-CoV-2, предотвращая тем самым вирусную инвазию, что указывает на протективную роль противомикробных пептидов при респираторных вирусных инфекциях.

Экспрессионный профиль молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у лиц, перенесших заболевание COVID-19

После перенесенной инфекции COVID-19 описано множество сохраняющихся симптомов, которые могут значительно ухудшать качество жизни. Часто наблюдаемая усталость, одышка и когнитивные расстройства могут быть связаны с различными механизмами, включая остаточные изменения в иммунной системе и воспалительные процессы, которые продолжаются после острого периода заболевания. Изменения в экспрессии генов, отвечающих за врожденный иммунный ответ, могут способствовать пониманию патофизиологических механизмов этих состояний. В группе лиц, перенесших заболевание COVID-19, сохранялся сниженный уровень экспрессии рецепторных молекул врожденного иммунитета в период прохождения реабилитации относительно группы условно здоровых лиц (Рисунок 3). Однако, наблюдался рост экспрессии некоторых эффекторных молекул в период реабилитационного процесса. Наблюдался высокий уровень значения гена *IL1 β* на уровне слизистых оболочек ВДП на 4-тый и 6 месяцы прохождения реабилитации. Однако на 8 месяц реабилитации экспрессия гена *IL1 β* снижалась на уровне слизистой оболочки ВДП. Такое стойкое повышение уровня экспрессии *IL1 β* и других эффекторных молекул (*TNF α*) после перенесённого заболевания COVID-19 может запускать множественные системные и органоспецифичные изменения и потенциально могут быть связаны с клиническими проявлениями «пост-COVID» синдрома.

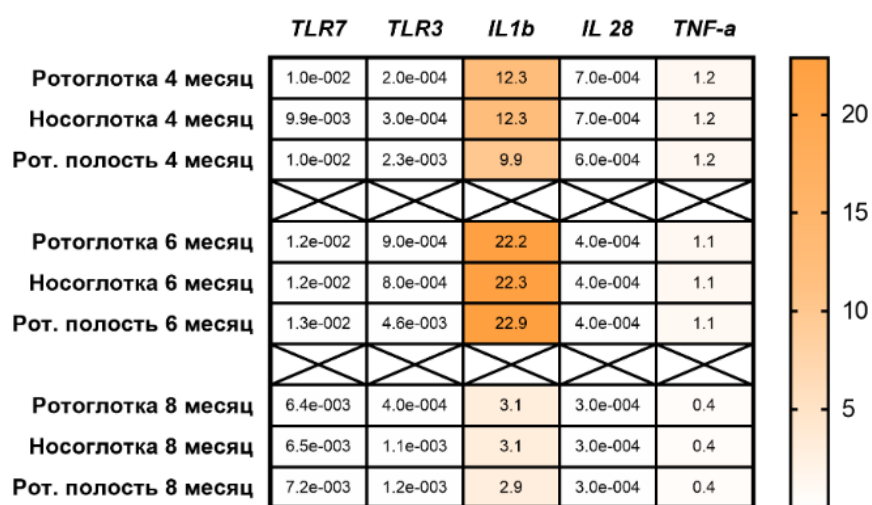


Рисунок 3– Уровень экспрессии рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета у лиц, перенесших заболевание COVID-19

Данные представлены в виде тепловых диаграмм, чем выше медианное значение уровня экспрессии, тем насыщеннее градиент цвета.

Данные корреляционного анализа с применением коэффициента корреляции Спирмана выявило наличие сильной взаимосвязи между *IL28* и *TNF- α* на уровне слизистых оболочек носоглотки ($r=0,5$; $p=0,01$) и ротоглотки ($r=0,69$; $p=0,001$) в группе лиц, перенесших заболевание COVID-19.

Оценка белкового профиля цитокинов и sIgA при исследуемой инфекции на уровне слизистых оболочек ВДП

Оценка белкового профиля цитокинов и sIgA при исследуемой инфекции на уровне слизистых оболочек ВДП. Известно, что при COVID-19 уровень цитокинов значительно изменяется, что связано с развитием как системного воспалительного ответа, так и локальных реакций в слизистых оболочках дыхательных путей. Изучение уровня цитокинов как на системном, так и на локальном уровне позволит улучшить понимание о патогенезе COVID-19. Было выявлено увеличение в 1,8 раз продукции IL2 на уровне слизистых оболочках ротоглотки у лиц со среднетяжелым течением, а также достоверное увеличение продукции IL3 в 1,6 раз относительно группы здоровых лиц. Оценка продукции цитокинов в плазме крови у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19, показала увеличение продукции IL1 α , IL1 β на системном уровне. Однако достоверных зависимостей найдено не было.

В работе был проведен анализ уровня sIgA специфичного к вирусу SARS-CoV-2. Было выявлено увеличение уровня продукции sIgA специфичных к вирусу SARS-CoV-2 на уровне слизистых оболочек ротовой полости в первые сутки с момента заболевания с последующим снижением уровня продукции на 15-е и 30-е сутки. Исследования показали, что уровни sIgA в ротоглотке повышаются в течение нескольких дней после появления симптомов COVID-19. У лиц, перенесших заболевание COVID-19, наблюдалась гиперпродукция специфичных sIgA к вирусу SARS-CoV-2 в ротовой полости относительно продукции данных антител в носоглотке. Достоверно увеличивался уровень продукции sIgA специфичных к вирусу SARS-CoV-2 в ротовой полости в 2,9 раз на 8 месяц после перенесенного заболевания COVID-19 относительно 6 месяца. На уровне слизистых оболочек носоглотки наблюдалось увеличение уровня продукции sIgA специфичных к вирусу SARS-CoV-2, однако достоверных зависимостей не было обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании профиля экспрессии молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек ВДП была выявлена разнонаправленная экспрессия исследуемых молекул у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19. Наблюдалось снижение рецепторного аппарата молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек особенно в первые дни заболевания COVID-19. Однако, при этом увеличивалась экспрессия факторов противовирусной защиты (IFN λ) и провоспалительных цитокинов (IL1 β). Сравнительная оценка уровней экспрессии молекул врожденного иммунитета как у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 так и у перенесших данную патологию показала, что экспрессия рецепторного аппарата врожденного иммунитета сохраняется и в период реабилитационного процесса, в то время как уровень экспрессии некоторых эффекторных молекул сохраняется высоким, как в период протекания заболевания, так и спустя 8 месяцев после перенесенного COVID-19. Такие высокие уровни эффекторных молекул, включая провоспалительные цитокины, может объяснять тяжелые последствия после перенесенного заболевания. Известно, что мукозальный иммунный ответ влияет на системный. Если на локальном уровне происходит активация альтернативных путей передачи сигнала, происходит снижение рецепторного аппарата врожденного иммунитета, то организм становится восприимчив к другим инфекционным агентам. Активация эффекторного аппарата врожденного иммунитета истощается в ходе протекания COVID-19 и может влиять, как на период реабилитации, так и на обострение хронических заболеваний.

Была выявлена активация факторов адаптивного иммунитета. Уровень продукции специфических sIgA к вирусу SARS-CoV-2 на уровне мукозального иммунитета увеличивался в группе лиц, перенесших заболевание COVID-19. Также было выявлено увеличение провоспалительных цитокинов на уровне слизистых ВДП у лиц со среднетяжелым течением заболевания.

Таким образом, результаты данного исследования позволяют расширить знания о молекулярных механизмах мукозального иммунитета в ответ на вирус SARS-CoV-2. Полученные в ходе исследования данные могут быть применены в клинической практике для эффективного лечения, как среднетяжелого течения COVID-19, так и для эффективного реабилитационного процесса (Рисунок 4).

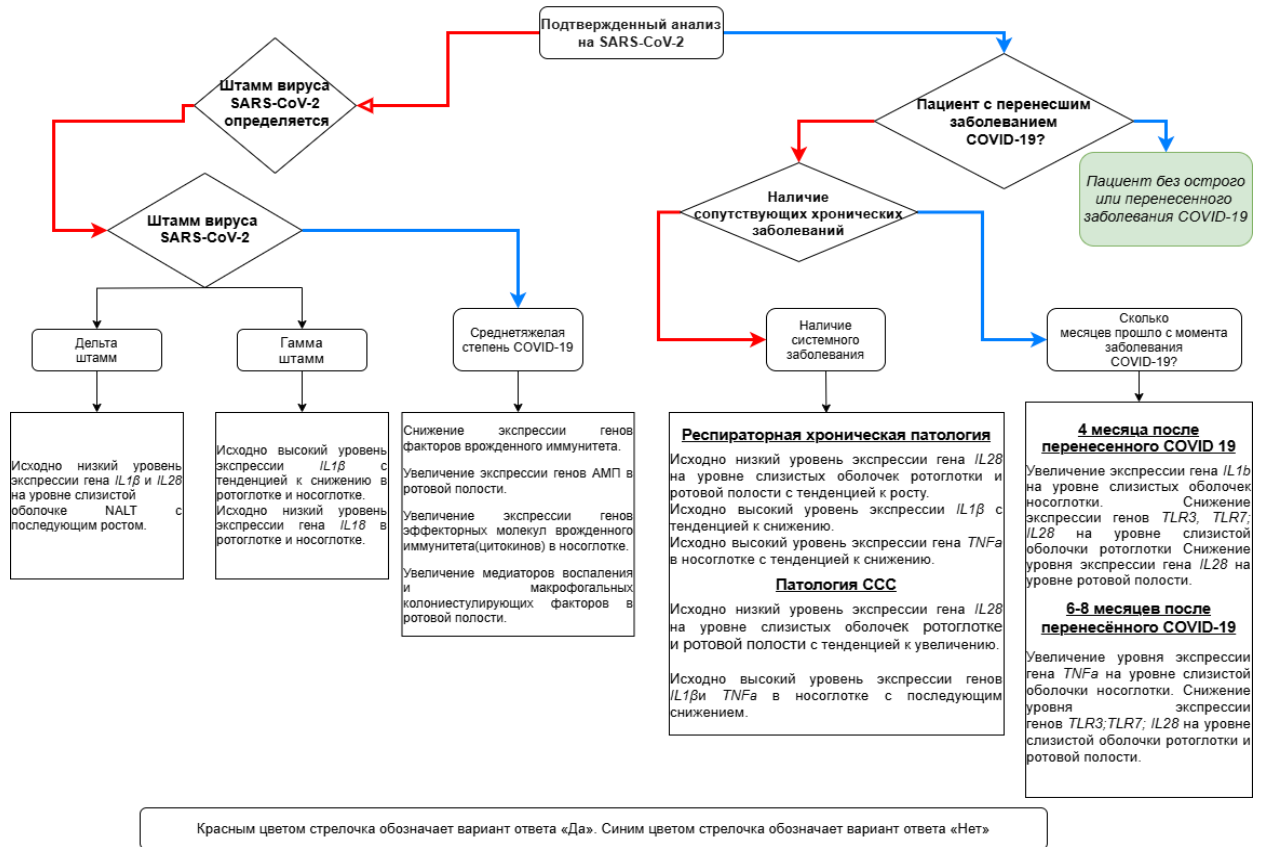


Рисунок 4 – Алгоритм изменения в уровне экспрессии рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета

ВЫВОДЫ

1. Установлено снижение экспрессии генов рецепторного аппарата врожденного иммунитета *TLR3* и *TLR7* в эпителиальных клетках носоглотки у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19. Снижался уровень экспрессии гена *TLR3* на уровне слизистых оболочек ротоглотки в 1, $3 \cdot 10^3$ раз, $4,14 \cdot 10^5$ раз и в $1,88 \cdot 10^5$ у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 в течении всего стационарного лечения, в то время как уровень экспрессии гена *TLR7* в ротоглотке снижался лишь в дебюте заболевания.

2. Экспрессия гена *HBD2* на уровне слизистой оболочки ротовой полости увеличивается в 73,7 раз на первый день лечения среднетяжелого течения COVID-19 относительно группы условно здоровых лиц.

3. Выявлена разнонаправленная экспрессия эффекторных молекул врожденного иммунитета. Выявлено увеличение уровней экспрессии гена *IL1β* и *TNFα* у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 на уровне слизистого эпителия ВДП. Экспрессия гена *TNFα* увеличивалась на уровне носоглотки и на уровне слизистого

эпителия ротовой полости в первые две недели среднетяжелого течения COVID-19. Экспрессия гена *IL1 β* увеличивалась на уровне слизистых оболочек ротоглотки. Однако у лиц со среднетяжелым течением COVID-19 снижался уровень экспрессии *IL18*, *IL28* на уровне слизистых оболочек ВДП.

4. Установлено достоверное снижение уровня экспрессии гена *TLR3* и *TLR7* в течении полугода, после перенесенного заболевания COVID-19 на уровне слизистых оболочек ротоглотки.

5. Показано увеличение уровня экспрессии генов *IL1 β* , *TNF α* на уровне слизистой оболочки носоглотки в течении всего реабилитационного процесса. Однако снижался уровень экспрессии гена *IL28* на уровне слизистой оболочки ротоглотки и ротовой полости в течении 4,6,8 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19.

6. При оценке цитокинового профиля было выявлено достоверное увеличение уровня продукции цитокинов *IL2*, *IL3* в 1,8 и 1,6 раз соответственно на уровне слизистых оболочках ротоглотки в дебюте заболевания COVID-19.

7. Увеличивалась в 2,9 раз продукция sIgA специфичных к вирусу SARS-CoV-2 в ротовой полости у лиц, перенесших заболевание COVID-19 на 8 месяц относительно полугода с момента заболевания COVID-19.

8. Проведение корреляционного анализа экспрессии генов молекул врождённого иммунитета и цитокинов на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей выявило следующее: у лиц со среднетяжелым течением COVID-19, была выявлена сильная взаимосвязь между *TLR7* и *IL1 β* ($r=0,4026$) на уровне слизистой оболочки ротовой полости, в то время как в группе лиц перенесших заболевание сильная взаимосвязь наблюдалась между *IL28* и *TNF α* ($r=0,693$) на уровне слизистых оболочек ротоглотки. На уровне слизистого эпителия ротовой полости сильная взаимосвязь наблюдалась между *TLR3* и *TNF α* ($r=0,432$)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Новые закономерности, выявленные в данной работе, будут способствовать разработке более эффективной таргетной терапии, которая будет стимулировать иммунный ответ не только в системном, но и в местном (мукозальном) уровнях. Это важно для защиты дыхательных путей, которые являются входными воротами для вируса.

• Результаты исследования могут использоваться для разработки эффективной поддерживающей иммунной терапии, при котором уровень мукозального иммунитета будет учитываться, что позволит улучшить исходы для различных групп пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. The mucosal immunity of the respiratory tract in COVID-19 convalescent healthcare professionals Kryukova N., **Abramova N.**, Khromova E., Zakharova V., Skhodova S., Bisheva I., [и др.]// European Respiratory Journal, Supplement – 2021 – Т.58 – № S65. – С. OA4307. DOI:10.1183/13993003.congress-2021.OA4307
2. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID- 19: лечение и реабилитация/**Абрамова Н.Д.**, Ахматова Н.К., Бишева И.В. Винницкая А.Б., Гайнитдинова В.В., Костинов М.П. [и др.]– Москва– 2022 –Издательство: Группа МДВ– с. 27-40–ISBN: 978-5-906748-20-1– УДК: 616.9-084-085.371
3. Assessment of mucosal and systemic phagocytosis in health care professionals (HCPS) in the post COVID-19 period/ Kryukova N., **Abramova N.**, Khromova E., Skhodova S., Bisheva I., Pakhomov D., [и др.]// European Respiratory Journal – 2022 –Т. 8– № S8. – С. 208. DOI:10.1183/23120541.LSC-2022.208
4. The level of sIgA in nasal secretions and the incidence of complications in hospitalized patients with COVID-19 against an immunotropic drug/Svitich O.A., **Abramova N.D.**, Bisheva I.V., Khromova E.A., Skhodova S.A., Kryukova N.O., [и др.]// European Respiratory Journal Open Research –2022– Т. 8. –№ S8. –С. 258. DOI:10.1183/23120541.LSC-2022.258
5. Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. / Свитич О.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О., Поддубиков А.В., Винницкая А.Б., **Абрамова Н.Д.**, [и др.]// Терапевтический архив. – 2022 – Т. 94 – № 3–с.372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398
6. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19/ Крюкова Н.О., **Абрамова Н.Д.**, Хромова Е.А., Хасанова А.А., Бишева И.В., Сходова С.А. [и др.]// Пульмонология – 2022 – Т.32 – №5, с.716-727
7. **Abramova N.** Changes in nasal, pharyngeal and salivary secretory IgA levels in patients with COVID-19 and the possibility of correction of their secretion using combined intranasal and oral administration of a pharmaceutical containing antigens of opportunistic microorganisms. / Kostinov M, Svitch O, Chuchalin A, Abramova N, Osiptsov V [et al.]// **Drugs Context.** – 2023 – 12:2022-10-4. – pp.1-15 DOI: 10.7573/dic.2022-10-4.[PubMed]

8. **Abramova N.** Mucosal immunity in health care workers' respiratory tracts in the post-COVID-19 period./ Kryukova N, Baranova I, Abramova N, Khromova E, Pachomov D, Svitich O [et al.]// **Scientific Reports.**—2023—Vol. 13—№ 1—pp.7162-7172. DOI: 10.1038/s41598-023-32670-w. PMID: 37138005; PMCID: PMC10154756. [**Scopus, Web of Science**]
9. **Abramova N.** Secretory IgA and Course of COVID-19 in Patients Receiving a Bacteria-Based Immunostimulant Agent in Addition to Background Therapy.// Kostinov M, Svitich O, Chuchalin A, Osipcov V, Khromova E, Abramova N, [et al.]. **Journal of Clinical and Cellular Immunology** – 2023 –Vol. 14 №1000682 – С.682-693 DOI: 10.35248/2155-9899.23.14.682. [**PubMed**]
10. **Абрамова Н.Д.** Экспрессия и продукция антимикробных пептидов у лиц с тяжелым течением заболевания, вызванного SARS COV-2/ Абрамова Н.Д., Меремьянина Е.А., Свитич О.А.// **Медицинский вестник МВД** – Т.СХХVII – № 6, 2023– с.69-73
11. Экспрессия и продукция цитокинов у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2// **Н.Д. Абрамова**, Е.А. Меремьянина, Н.О. Калюжная, Поддубиков, М.П. Костинов, В.В. Греченко, О.А. Свитич // **Российский иммунологический журнал** – 2023 – Т. 26, – № 4. – С. 603-610. DOI: 10.46235/1028-7221-13957-СЕА
12. Секреторный IgA у пациентов с COVID-19 при различных способах применения поликомпонентной вакцины “Иммуовак-ВП-4”// М.П. Костинов, **Н.Д. Абрамова**, В.Н. Осипцов, В.Р., Татевосов, В.В. Гайнитдинова, Н.О. Крюкова, [и др.] **Российский иммунологический журнал** – 2023. Т. 26– № 4. – С. 657-664. Краткое сообщение. DOI: 10.46235/1028-7221-13541-SII
13. Экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой формой COVID-19. **Н.Д. Абрамова**, Т.Д. Сощенко, Е.А. Меремьянина, В.К. Солнцева, В.Н. Железняк, О.А. Свитич//–Терапия – 2023 – Т.9 – №2 – С.7 – 13. DOI:https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.7–13
14. **Abramova N.** Secretory IgA and course of COVID-19 in patients receiving a bacteria-based immunostimulant agent in addition to background therapy./ M. Kostinov, O. Svitich, A. Chuchalin, V. Osiptsov, E. Khromova, N. Abramova [et al.]// **Scientific Reports** 2024 – Vol.14 – №1 pp.11101-11113. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61341-7> . [**Scopus, Web of Science**]
15. Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-18, IL-33) на уровне слизистой оболочки входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19 /Рассказова Н.Д., **Абрамова Н.Д.**, Сощенко Т.Д., [и др.]// **Инфекция и иммунитет.** – 2024. Т. 14 – № 3 – С. 423–428. Краткое сообщение. DOI: 10.15789/2220-7619-EOP-16804

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВДП – верхние дыхательные пути
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФН – интерфероны
- оцРНК – одноцепочечная рибонуклеиновая кислота
- ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ССС – сердечно сосудистая система
- AIM2 (absent in melanoma 2)-подобные рецепторы – отсутствующие в меланоме 2-подобные рецепторы
- BALT – бронхоассоциированная лимфоидная ткань
- CBAD – активатор фактора транскрипции C/EBP β
- CMIS – общая иммунная система слизистой оболочки
- COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) – коронавирусная болезнь 2019 года
- DAMP (Damage-associated molecular patterns) – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением; эндогенные лиганды
- FCS – сайт расщепления многоосновного фурина (Furin Cleavage Site)
- GALT – кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань
- HBD – human β -defensin
- HLA – человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigen)
- HPS – белок теплового шока
- Ig – иммуноглобулин
- IL – интерлейкины
- MALT – мукоза ассоциированная лимфоидная ткань
- MHC – молекулы главного комплекса гистосовместимости
- NTD – N-концевой домен (N-terminal domain,)
- PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
- PRR – паттерн-распознающие рецепторы
- RBD – домен связывания рецептора (Receptor-binding domain,)
- SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) – второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома
- TIR – Toll/интерлейкин-1 рецептор
- TLR – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor)
- TNF – фактор некроза опухоли