

УДК 616-092.11

Роль лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенезе эндотелиальной дисфункции у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2

Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В., Шаповалов К.Г., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Актуальность. От состояния эндотелия зависит способность лейкоцитов, в частности лимфоцитов, к миграции в ткани. При COVID-19 развивается повреждение эндотелия, приводящее к его дисфункции. У пациентов с более тяжёлым течением имеется преморбидный фон, который также вносит вклад в развитие данного патологического процесса. При реализации иммунного ответа лимфоциты адгезируют на поверхность активированного эндотелия или прикрепляются к белкам экстрацеллюлярного матрикса, что и обеспечивает их прохождение в ткани. При образовании лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов экстравазация клеток усиливается и протекает с участием молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, P-селектин-PSGL и CD40-CD40L.

Цель. Оценить роль лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с подтвержденным SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие больные с COVID-инфекцией разной степени тяжести процесса. Среди сопутствующих заболеваний выделены: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, распространённый атеросклероз, сахарный диабет. Забор крови производили на 6-10 день заболевания, после чего с помощью мультиплексных панелей проводили исследование основных показателей воспаления: растворимой формы CD40L (sCD40L), ICAM-1 и VCAM-1. Количество лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов и численность клеточных популяций (тромбоцитов, лейкоцитов и их подтипов) определяли на проточном цитофлуориметре CytoFLEXLX (BeckmanCoulter, BioLegend, США). Уровень С-реактивного белка в плазме крови регистрировали иммуно-турбидиметрическим методом.

Результаты. У больных с тяжёлым течением заболевания, по сравнению с пациентами с лёгким течением, уровень ICAM-1 и VCAM-1 был более высоким. Концентрация sCD40L была повышенной во всех трёх группах инфицированных пациентов по сравнению с контролем. Обнаружены корреляционные связи числа лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов с уровнем VCAM-1 ($r=-0,276$; $p=0,002$), sCD40L ($r=-0,328$; $p<0,001$), С-реактивного белка ($r=-0,237$; $p=0,010$), а также с числом лимфоцитов ($r=0,839$; $p<0,001$) и лейкоцитарно-тромбоцитарных розеток ($r=0,230$; $p=0,012$).

Выводы. Лимфоцитарно-тромбоцитарные коаграты усугубляют эндотелиальную дисфункцию при инфицировании SARS-CoV-2 у пациентов с преморбидным фоном и способствуют её развитию у пациентов без сопутствующей патологии. При образовании коаграта выделенные из активированных тромбоцитов и лимфоцитов цитокины вызывают усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелии, что свидетельствует о его повреждении.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; лимфоцитарно-тромбоцитарные коаграты; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В., Шаповалов К.Г., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенезе эндотелиальной дисфункции у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Патогенез. 2024; 22(1): 41-48.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.01.41-48

Для корреспонденции: Бурдиенко Татьяна Олеговна, e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.02.2024.

The contribution of lymphocyte-platelet coagulants in the pathogenesis of endothelial dysfunction in patients infected with SARS-CoV-2

Burdienko T.O., Fefelova E.V., Shapovalov K.G., Tereshkov P.P., Tsibikov N.N

Chita State Medical Academy,
Gorkogo Str. 39a, Chita 672090, Russian Federation

Background. The ability of leukocytes, in particular lymphocytes, to migrate into tissues depends on the state of the endothelium. With COVID-19, damage to the endothelium develops, leading to its dysfunction. Patients with a more severe course have a premorbid background, which also contributes to the development of this pathological process. When implementing an immune response, lymphocytes adhere to the surface of the activated endothelium or attach to proteins of the extracellular matrix, which ensures their passage into the tissue. With the formation of lymphocyte-platelet coaggregates, cell extravasation increases and occurs with the participation of adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P-selectin-PSGL and CD40-CD40L.

Aim. To evaluate the role of lymphocyte-platelet coaggregates in the development of endothelial dysfunction in patients with confirmed SARS-CoV-2.

Material and methods. The study involved patients with COVID infection of varying degrees of severity. Among the associated diseases are: hypertension, coronary heart disease, widespread atherosclerosis, diabetes mellitus. Blood was drawn at the 6-10 days of the disease, after which the main indicators of inflammation were studied using multiplex panels: soluble form of CD40L (sCD40L), ICAM-1 and VCAM-1. The number of leukocyte-platelet coaggregates and the number of cell populations (platelets,

leukocytes and their subtypes) were determined using a CytoFLEX flow cytometer (BeckmanCoulter, USA). BioLegend, USA). The level of C-reactive protein in blood plasma was recorded using the immunoturbidimetric method.

Results. In patients with severe disease, compared with patients with mild disease, the levels of ICAM-1 and VCAM-1 were higher. The concentration of sCD40L was increased in all three groups of infected patients compared to controls. Correlations were found between the number of lymphocyte-platelet coaggregates and the level of VCAM-1 ($r=-0,276$; $p=0,002$), sCD40L ($r=-0,328$; $p<0,001$), C-reactive protein ($r=-0,237$; $p=0,010$), as well as with number of lymphocytes ($r=0,839$; $p<0,001$) and leukocyte-platelet rosettes ($r=0,230$; $p=0,012$).

Conclusion. Lymphocyte-platelet aggregates exacerbate endothelial dysfunction in SARS-CoV-2 infection in patients with a premorbid background and contribute to its development in patients without concomitant pathology. During the formation of the aggregate, cytokines isolated from activated platelets and lymphocytes cause not only the expression of adhesion molecules on the endothelium, but also local inflammation.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; lymphocyte-platelet aggregates; endothelial dysfunction.

For citation: Burdienko T.O., Fefelova E.V., Shapovalov K.G., Tereshkov P.P., Tsibikov N.N. [The contribution of lymphocyte-platelet coagulants in the pathogenesis of endothelial dysfunction in patients infected with SARS-COV-2]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(1): 41-48. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.01.41-48

For correspondence: Burdenko Tatiana Olegovna, e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 08.02.2024.

Введение

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что признаки и симптомы тяжёлой новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) напоминают клинический фенотип эндотелиальной дисфункции и имеют общие патофизиологические механизмы [1]. Важно отметить, что эндотелиальная дисфункция была предложена в качестве основного патофизиологического процесса при нескольких вирусных инфекциях, включая коронавирусы [2].

При исследовании коронавирусов выяснилось, что повреждение эндотелия является патофизиологическим звеном развития этой инфекции [3]. Также показано, что эндотелиальная дисфункция является основным звеном патогенеза таких заболеваний, как гипертония, ожирение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, и характеризуется потерей сосудорасширяющей способности, провоспалительным состоянием и тромбозом. Названные состояния являются ключевыми сопутствующими заболеваниями, повышающими риск тяжелого течения COVID-19 [4].

О дисфункции эндотелия свидетельствуют следующие сдвиги [5]:

1. Дисбаланс факторов, отражающих нарушение вазомоторной функции эндотелия (продукты метаболизма оксида азота, асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1, метаболиты арахидоновой кислоты), и последующее развитие артериальной гипертензии.

2. Увеличение уровня маркёров нарушения тромборезистентности эндотелия (фактор Виллебранда, тромбомодулин).

3. Высокая секреция факторов, регулирующие ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста, вазогибин-1).

4. Нарушение адгезивной и барьерной функции эндотелия (молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1).

5. Повышение уровня маркёров повреждения эндотелия (C-реактивный белок; гомоцистеин; 8-гидрок-

си-2'-деоксигуанозин (8-OHdG) – модифицированный нуклеозид, являющийся продуктом окислительного повреждения ДНК, вызванного действием активных форм кислорода; эндотелин -1; ангиотензин II, фактор фон Виллебранда).

Повреждение эндотелия у пациентов с COVID-19 опосредовано несколькими механизмами: непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки в результате вторичной альтерации в очаге воспаления либо системного цитокинового повреждения, протеазной атакой [1]. Обострение эндотелиальной дисфункции при COVID-19 ухудшает перфузию органов и вызывает ишемию, избыточную сосудистую проницаемость, развитие сладж-синдрома, тромбозы [6].

Адгезивные взаимосвязи между тромбоцитами и лимфоцитами являются ключевыми звеньями механизмов, обеспечивающих миграцию лимфоцитов в зону повреждения, следовательно, развития там воспаления, иммунных и репаративных реакций. Установлена взаимосвязь между гемостатическими и воспалительными реакциями при повреждении тканей, в которых важным звеном выступает взаимодействие лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток [7].

Запуск лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии характеризуется как физиологическая функция, присущая различным субпопуляциям лимфоцитов, и реализуемая посредством адгезивных молекул. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия регулируется цитокинами и индукторами агрегации тромбоцитов. Тромбоциты стимулируют адгезию лимфоцитов к экстрацеллюлярному матриксу в условиях тока жидкости, что позволяет им противостоять силе сдвига, способствуют миграции лимфоцитов [8].

Вне патологии на поверхности лимфоцитов экспрессируется небольшое количество молекул адгезии, необходимых для выхода этих клеток в области венул с высоким эндотелием, они также экспрессируют молекулы адресинов в ткани. Если по какой-то причине эндотелиальная

клетка отсутствует, соответственно нет молекул адгезии, то кровяные пластинки, адгезированные к субэндотелию, помогают лимфоцитам взаимодействовать с коллагеновыми волокнами. Тромбоциты, вступая в контакт с коллагеном, закрывают их антигены для лимфоцитов, выполняя таким образом иммуносупрессивную функцию. Учитывая, что в цитоплазме лимфоцита нет актино-миозинового комплекса, они не могут проходить в ткани через поврежденную сосудистую стенку. В таких случаях тромбоцит способствует переходу лимфоцитов в зону воспаления [9].

ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии, экспрессируется на мембране эндотелиальных и эпителиальных клетках, фибробластах, на некоторых гемопоэтических клетках – региональных макрофагах. Является лигандом для LFA-1, Mac-1 и CD43. На фибробластах и эндотелиальных клетках индуцируется медиаторами воспаления, такими как IL-1, TNF- α и IFN- γ . ICAM-1 и его рецептор LFA-1, являются дополнительными факторами активации Т-лимфоцитов [10].

VCAM-1 – один из членов суперсемейства иммуноглобулинов, который вовлекается в лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие. Экспрессируется только после стимуляции клеток IL-1, TNF- α или эндотоксином. VCAM-1 является лигандом интегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах [11].

В процессе трансмиграции лейкоцитов ICAM-1 и VCAM-1 обеспечивают прочное прилипание этих клеток к эндотелию. Кроме того, ICAM-1 участвует в формировании иммунологического синапса: связываясь с интегрином α L β 2, он способствует формированию контакта между антигенпрезентирующей клеткой и Т-лимфоцитом, а также VCAM-1 участвует в процессах ангиогенеза и лейкоцитарной адгезии вне сосудистого русла [12].

Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными антителами (MkAt) против ICAM-1 практически полностью устраняет способность этих клеток вступать в контакт с тромбоцитами [13]. Из этого следует, что образование коагрегатов опосредовано этими молекулами адгезии.

CD40L – трансмембранный гликопротеид семейства факторов некроза опухолей. В крови CD40L находится в растворимой форме – sCD40L. Основным источником (95%) циркулирующего в крови sCD40L считаются активированные тромбоциты. Namzeh-Cognasse и его коллеги в 2021 г. определили, что уровень sCD40L в плазме крови больных с COVID-19 был значительно выше, чем наблюдаемый в образцах плазмы выздоравливающих пациентов [14].

Возникает вопрос: усиливает ли взаимодействие лимфоцитов и тромбоцитов дисфункцию эндотелия? При этом следует учитывать, что лимфопения выявляется у 80% пациентов с COVID-19 [15] и остается малоизученным фрагментом патогенеза этого заболевания.

Цель. Оценить роль лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с подтвержденным SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 107 пациентов с диагнозом «COVID-инфекция», проходившие лечение с апреля по август 2020 года в ГУЗ «Городская клиническая больница города Читы», и 20 лиц, сопоставимых по полу, возрасту и преобидному фону, набранных вне периода пандемии (контроль). Проведение работы одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия 2020 года, протокол №104. У всех инфицированных пациентов был выявлен Уханьский штамм COVID-19.

Возраст обследуемых был в диапазоне от 26 до 76 лет, в группе контроля – от 30 до 73 лет. С увеличением возраста воспалительный процесс, вызванный инфицированием SARS-CoV-2, протекал тяжелее. Так, у пациентов средней степени тяжести средний возраст был на 20 лет, а у пациентов тяжелого течения – на 25 лет выше, по сравнению с группой лёгкого течения ($p = 0,026$, $p = 0,002$ соответственно).

Среди обследуемых было 64 мужчин и 43 женщины, в группе контроля – 11 мужчин и 9 женщин. Из всех обследуемых с COVID-19 у 24% не было сопутствующих заболеваний, остальные: 55% страдали гипертонической болезнью, 30% – ишемической болезнью сердца, 32% – атеросклерозом различных локализаций, 16% – ожирением различных степеней, 13% – сахарным диабетом второго типа. В группе контроля 25% были без сопутствующей патологии, остальные: 35% страдали гипертонической болезнью, 20% – ишемической болезнью сердца, 10% – сахарным диабетом второго типа и ХОБЛ. Критериями исключения явилось наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальная стадия онкопатологии и декомпенсированная почечная и печёночная недостаточность.

Выбранные для исследования пациенты имели различную клиническую степень тяжести течения заболевания: 19% – лёгкую (группа 1), 39% – средней степени (группа 2) и 42% – тяжёлое течение (группа 3).

Забор крови осуществляли на 6–10-й день заболевания. Проводили анализ общего числа тромбоцитов, лейкоцитов и их подтипов, в частности лимфоцитов, количества лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов и их подтипов на проточном цитофлюориметре CytoFLEX LX (BeckmanCoulter, США). Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программы Kaluza™ v.1.2 (BeckmanCoulter, США).

Определение уровня растворимой формы CD40L (sCD40L) проводили с помощью мультиплексной панели LEGENDplex™ HumanThrombosisPanelMixandMatchSubpanel, а ICAM-1 и VCAM-1 – с использованием мультиплексной панели LEGENDplex™ HumanVascularInflammationPanel. Регистрацию данных проводили на приборе CytoFLEX LX (BeckmanCoulter, США), анализ выполняли в програм-

ме BioLegend's LEGENDplex™ dataanalysissoftware v8.0 (BioLegend, США).

Уровень С-реактивного белка в плазме крови регистрировали иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе AU 480 (BeckmanCoulter, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием теста Краскела-Уолисса – непараметрического аналога однофакторного дисперсионного анализа (Jamovi 2.4). Результаты представлены как медиана (Me) и процентиля (25; 75). Статистическую значимость различий между группами оценивали при помощи попарных сравнений Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Корреляционный анализ осуществляли по алгоритму Спирмена. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (*p*-значение) не более 0,05.

Результаты исследования

Обнаружено, что содержание С-реактивного белка возрастало по мере ухудшения клинической картины: в первой группе – до 10,5 мг/л, что в 1,5 раза выше, по сравнению с группой контроля (*p* = 0,013), а в третьей – до 48,0 мг/л, это увеличение в 8 раз при том же сравнении (*p* < 0,001). Если сравнивать среднетяжёлое течение (уровень 24,0 мг/л) и тяжёлое, разница составила 100% (*p* < 0,001).

Результаты подсчёта числа клеток и их коагребатов представлены в табл. 1.

Общее число лейкоцитов во всех исследуемых группах не выходило за пределы референсных значе-

ний, однако, по сравнению с группой контроля, наблюдалось их уменьшение в 1,5-1,7 раза (*p* = 0,003; *p* = 0,005; *p* = 0,006 соответственно), не зависящее от степени тяжести процесса. Развивающаяся лимфопения при этом прямо коррелировала с ухудшением клинической картины и снижением количества лимфоцитарно-тромбоцитарных коагребатов (*r* = 0,839; *p* < 0,001). Однако интенсивность развития лимфопении была более выражена, чем уменьшение числа лимфоцитарно-тромбоцитарных коагребатов.

Изучаемые нами данные по содержанию молекул адгезии представлены в табл. 2.

Экспрессия молекул ICAM-1 у пациентов с лёгким течением COVID-19 была ниже в 22 раза (*p* < 0,001), со среднетяжёлым – в 5 раз (*p* < 0,001), и у тяжёлых пациентов – в 2 раза (*p* < 0,001), по сравнению с контролем. Если сравнивать среднетяжёлых и тяжёлых пациентов с больными с лёгким течением заболевания, то концентрация ICAM-1 у них выше, но уровня контрольной группы так и не достигает (*p* = 0,009; *p* < 0,001 соответственно).

По показателю VCAM-1 в первой группе больных COVID-19 снижение количества молекул по сравнению с группой контроля зарегистрировано в 8 раз (*p* = 0,001), а в третьей отмечается рост практически в 2 раза (*p* = 0,031). При этом имеется разница между группами. Так, при сопоставлении этого показателя в первой и второй группах концентрация VCAM-1 увеличилась в 5 раз (*p* = 0,009), а между второй и третьей – в 3 раза (*p* = 0,006).

Таблица 1.

Количество клеток крови и их коагребатов (на 1 мл) в крови больных COVID-19 с разной тяжестью течения заболевания, Me (25; 75).

Параметры	Группа контроля (0)	Группа с лёгким течением (1)	Группа с среднетяжёлым течением (2)	Группа с тяжёлым течением (3)	Тест Краскела-Уолисса (X ² ; <i>p</i>)
Лейкоциты	9673 (8609; 12650)	5636 (4369; 7054) <i>p</i> 1=0,003	6392 (4913; 7835) <i>p</i> 1=0,005 <i>p</i> 2=0,922	5734 (4042; 8860) <i>p</i> 1=0,006 <i>p</i> 2=1,000 <i>p</i> 3=0,912	X ² =13,93 <i>p</i> =0,003
Лимфоциты	4665 (3267; 5676)	1463 (1007; 1870) <i>p</i> 1<0,001	1076 (769; 1495) <i>p</i> 1<0,001 <i>p</i> 2=0,277	638 (364; 1087) <i>p</i> 1<0,001 <i>p</i> 2<0,001 <i>p</i> 3=0,005	X ² =47,41 <i>p</i> <0,001
Тромбоциты	250 (198; 285)	220 (177; 253) <i>p</i> 1=0,462	233 (183; 263) <i>p</i> 1=0,623 <i>p</i> 2=0,982	180 (153; 271) <i>p</i> 1=0,228 <i>p</i> 2=0,884 <i>p</i> 3=0,641	X ² =4,38 <i>p</i> =0,224
Лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты	1657 (1262; 1868)	2073 (1754; 2878) <i>p</i> 1=0,317	2312 (1522; 3212) <i>p</i> 1=0,354 <i>p</i> 2=0,773	1809 (1420; 3001) <i>p</i> 1=0,998 <i>p</i> 2=0,823 <i>p</i> 3=0,604	X ² =4,01 <i>p</i> =0,260
Лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты	238 (162; 334)	110 (84; 169) <i>p</i> 1=0,068	71 (41; 131) <i>p</i> 1<0,001 <i>p</i> 2=0,108	57 (38; 104) <i>p</i> 1<0,001 <i>p</i> 2=0,015 <i>p</i> 3=0,612	X ² =24,75 <i>p</i> <0,001

Примечание. Обозначения статистической значимости: *p*1 – по сравнению с группой контроля (0), *p*2 – по сравнению с группой больных с лёгким течением COVID-19 (1), *p*3 – по сравнению со группой больных со среднетяжёлым течением COVID-19 (2).

Уровень sCD40L превышал значения неинфицированных лиц более чем в 65 раз и не имел различий в исследуемых группах.

Значимые корреляционные связи между исследованными показателями представлены в **таблице 3**. Обнаружены корреляционные связи числа лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов с уровнем VCAM-1 ($r=-0,276$; $p=0,002$), sCD40L ($r=-0,328$; $p<0,001$), С-реактивного белка ($r=-0,237$; $p=0,010$), а также с числом лимфоцитов ($r=0,839$; $p<0,001$) и лейкоцитарно-тромбоцитарных розеток ($r=0,230$; $p=0,012$).

Обсуждение

Khalid и его коллеги (2022) в своем исследовании выявили лимфопению у пациентов с COVID-19 из от-

деления интенсивной терапии [16]. В нашем исследовании так же определена лимфопения, однако она сопровождала не только тяжёлых пациентов, но и лиц со среднетяжёлым течением заболевания.

Существует несколько предположений о причинах развивающейся лимфопении на фоне текущей острой инфекции SARS-CoV:

- переход лимфоцитов в различные органы-мишени и образование коагрегатов с тромбоцитами [17];
- лимфоциты экспрессируют рецепторы ACE, и могут быть прямой мишенью вируса SARS-CoV-2 [18];
- увеличение уровня воспалительных цитокинов при COVID-19, особенно IL-6, может вызвать цитокин-опосредованное разрушение лимфоцитов. Так, в специальном исследовании показано, что количество Т-клеток отрицательно коррелировало с концентраци-

Таблица 2.

Содержание молекул адгезии в крови больных COVID-19 с разной тяжестью течения заболевания, Ме (25; 75).

Параметры	Группа контроля (0)	Группа с лёгким течением (1)	Группа с среднетяжёлым течением (2)	Группа с тяжёлым течением (3)	Тест Краскела-Уоллиса (X^2 ; p)
ICAM-1, нг/мл	711 (666; 795)	32,3 (26,1; 44,5) $p1<0,001$	126 (39,8; 384) $p1<0,001$ $p2=0,009$	355 (248; 489) $p1<0,001$ $p2<0,001$ $p3=0,071$	$X^2=51,58$ $p<0,001$
VCAM-1, нг/мл	557 (465; 657)	71 (667; 972) $p1=0,001$	340 (89,4; 831) $p1=0,964$ $p2=0,009$	974 (622; 1193) $p1=0,031$ $p2<0,001$ $p3=0,006$	$X^2=33,74$ $p<0,001$
sCD40L, пг/мл	544 (408; 597)	36397 (32223; 42266) $p1<0,001$	38234 (34831; 48958) $p1<0,001$ $p2=0,315$	37192 (33153; 45301) $p1<0,001$ $p2=0,982$ $p3=0,582$	$X^2=34,63$ $p<0,001$

Примечание. Обозначения статистической значимости – как в табл. 1.

Таблица 3.

Корреляционные связи между количественными показателями (число клеток и содержание молекул) у больных COVID-19.

Показатель	ICAM-1	VCAM-1	sCD40L	СРБ	Лейкоциты	Лимфоциты	ЛТК	ЛиТК
ICAM-1		$r=0,745$ $p<0,001$	$r=0,267$ $p=0,003$	–	$r=0,254$ $p=0,005$	–	–	–
VCAM-1	$r=0,745$ $p<0,001$		–	$r=0,230$ $p=0,013$	–	$r=-0,226$ $p=0,013$	–	$r=-0,276$ $p=0,002$
sCD40L	$r=0,267$ $p=0,003$	–		–	–	$r=-0,365$ $p<0,001$	–	$r=-0,328$ $p<0,001$
СРБ	–	$r=0,230$ $p=0,013$	–		$r=-0,238$ $p=0,010$	$r=-0,329$ $p<0,001$	–	$r=-0,237$ $p=0,010$
Лейкоциты	$r=0,254$ $p=0,005$	–	–	$r=-0,238$ $p=0,010$		$r=0,229$ $p=0,012$	$r=0,383$ $p<0,001$	–
Лимфоциты	–	$r=-0,226$ $p=0,013$	$r=-0,365$ $p<0,001$	$r=-0,329$ $p<0,001$	$r=0,229$ $p=0,012$		–	$r=0,839$ $p<0,001$
ЛТК	–	–	–	–	$r=0,383$ $p<0,001$	–		$r=0,230$ $p=0,012$
ЛиТК	–	$r=-0,276$ $p=0,002$	$r=-0,328$ $p<0,001$	$r=-0,237$ $p=0,010$	–	$r=0,839$ $p<0,001$	$r=0,230$ $p=0,012$	

Обозначения: СРБ – С-реактивный белок, ЛТК – лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, ЛиТК – лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты.

ей IL-6, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови, причем у пациентов в период разрешения заболевания наблюдалось снижение концентрации IL-6, IL-10 и TNF- α и восстановление количества Т-клеток [19];

– непосредственное подавление функции костного мозга вирусом [20];

– иммуноопосредованное разрушение лимфоцитов [21];

– снижение экспрессии генов, участвующих в активации и функционировании Т-клеток, таких, как MAP2K7 и SOS1, под воздействием вируса [22].

Zheng его коллеги (2020) считают, что снижение содержания Т-лимфоцитов, Т-клеток CD8⁺ и NK у пациентов, пораженных вирусом SARS-CoV-2, и особенно у лиц с тяжёлой формой COVID-19, и их функциональное истощение связано с повышенной экспрессией ингибиторного рецептора NKG2A на Т-клетках CD8⁺ и NK. У большого числа реконвалесцентных пациентов диапазон Т-клеток CD8⁺ и NK восстанавливается, доля цитотоксических Т-лимфоцитов NKG2A⁺ и NK NKG2A⁺ снижается по сравнению с показателями до лечения [23].

Снижение числа лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, зарегистрированное нами, можно объяснить, с одной стороны, резким снижением числа лимфоцитов во всех группах обследуемых, с другой, действием противовоспалительных цитокинов таких, как IL-4, IL-10, а также IFN- γ , которые существенно ингибируют лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию, и дисбалансом молекул адгезии [24].

Muhammed (2023) и его коллеги в лёгких случаях COVID-19 получили увеличение уровня молекул адгезии ICAM-1 более чем в четыре раза, по сравнению с нормальным диапазоном, при этом при прогрессировании COVID-19 их количество резко увеличивалось ($p < 0,001$) [25]. Исследуя этот же показатель, мы отмечали рост количества молекул адгезии от лёгкого течения болезни к тяжёлому. Учитывая, что у здоровых лиц на эндотелии ICAM-1 практически не выявляются, повышение экспрессии может быть связано с повреждением эндотелия свободными радикалами, компонентами комплемента, оксидом азота, липополисахаридами, провоспалительными цитокинами (интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и пр.), лейкотриенами, гистамином, тромбином и многими другими медиаторами воспаления [26]. Считается, что ICAM-1 участвует в адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке [27].

Muhammed (2023) также указывает на значительный рост уровня VCAM-1 ($p=0,002$), но данный процесс происходил медленнее, чем повышение ICAM-1 [25]. Мы определили, что более высокое количество VCAM-1 наблюдалось только у реанимационных пациентов.

Высокий титр молекул адгезии в нашем исследовании у контрольной группы обусловлен, вероятно, имеющейся эндотелиальной дисфункцией, вызванной фоновыми заболеваниями.

Hamzeh-Cognasse и его коллеги (2021) выявили увеличение sCD40L в начале заболевания и снижение при выздоровлении [14]. Многократный прирост этих молекул в нашем исследовании позволяет сделать предположение о том, что, активируясь при вступлении во взаимодействия, тромбоцит становится на «путь» гиперсекреции, который приводит к эндотелиальной дисфункции, опосредованной секретируемыми биологически-активными веществами.

Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов коррелирует с уровнем молекул адгезии, что подтверждает усиленное взаимодействие с эндотелием. Наличие таких же связей с общими признаками воспаления (С-реактивным белком) свидетельствует в совокупности о важной роли коагрегатов в патогенез эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты усугубляют эндотелиальную дисфункцию при инфицировании SARS-CoV-2 у пациентов с преморбидным фоном и способствуют ее развитию у пациентов без сопутствующей патологии.

Авторский вклад: Бурдиенко Т.О.: проведение исследования, статистическая обработка данных, написание статьи. Шаповалов К.Г.: разработка дизайна исследования. Терешков П.П.: анализ данных и критический обзор. Фелелова Е.В.: разработка концепции, научное редактирование текста статьи. Цыбиков Н.Н.: утверждение окончательного варианта статьи.

Список литературы

1. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
2. Steinberg B.E., Goldenberg N.M., Lee W.L. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral Res.* 2012; 93(1): 2–15. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.10.019
3. Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений. *Системные гипертензии*. 2022; 19(4): 37–44. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-4-37-44
4. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 659–665.
5. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(1): 34–41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41.
6. Hokama L.T., Veiga A.D.M., Menezes M.C.S., Sardinha Pinto A.A., de Lima T.M., Ariga S.K.K., Barbeiro H.V., Barbeiro D.F., de Lucena Moreira C., Stanzani G., Brandao R.A., Marchini J.F., Alencar J.C., Marino L.O., Gomez L.M.; Emergency USP COVID-19 Group; Souza HP. Endothelial injury in COVID-19 and septic patients. *Microvasc. Res.* 2022; 140: 104303. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104303
7. Кузник Б.И., Ройтман Е.В., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г., Смоляков Ю.Н. Полипотентные механизмы регуляции системы гемостаза и тромбообразования при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023; 2: 67–89. DOI: 10.25555/THR.2023.2.1062

8. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567
9. Березовская Т.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у детей при инфекционных заболеваниях нервной системы. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018; 1: 105–109. DOI: 10.52485/19986173_2018_1_105
10. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология.* 2006; 8(5-6): 745–753.
11. Kaur R., Singh V., Kumari P., Singh R., Chopra H., Emran T.B. Novel insights on the role of VCAM-1 and ICAM-1: Potential biomarkers for cardiovascular diseases. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022; 84: 104802. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104802
12. Lawson C., Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61(1): 22–32. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70004-0
13. Кузник Б.И., Шаповалов К.Г., Чалисова Н.И. Изменения состояния жизненно важных систем организма при LONG-COVID-19. *Успехи современной биологии.* 2023; 143(1): 38–51. DOI: 10.31857/S0042132423010052
14. Hamzeh-Cognasse H., Mansour A., Reizine F., Mismetti P., Gouin-Thibault I., Cognasse F. Platelet-derived sCD40L: specific inflammatory marker for early-stage severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Virol. J.* 2021; 18(1): 211. DOI: 10.1186/s12985-021-01680-3
15. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2005; 2: 3–16.
16. Khalid A.M.A.M., Suliman A.M., Abdallah E.I., Abakar M.A.A., Elbasheir M.M., Muddathir A.M., Aldakheel F.M., Bin Shaya A.S., Alfahed A., Alharthi N.S., Aloraini G.S., Alenazi M.M., Waggiallah H.A. Influence of COVID-19 on lymphocyte and platelet parameters among patients admitted to intensive care unit and emergency. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26(7): 2579–2585. DOI: 10.26355/eurrev_202204_28495
17. Li T., Qiu Z., Zhang L., Han Y., He W., Liu Z., Ma X., Fan H., Lu W., Xie J., Wang H., Deng G., Wang A. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Infect. Dis.* 2004; 189(4): 648–651. DOI: 10.1086/381535
18. Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X., Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol. Lett.* 2020; 225: 31–32. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
19. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., Zhang N., Wang X.C., Yang X.P., Dong X.Q., Zheng Y.T. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17(5): 541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3
20. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care.* 2020; 8: 36. DOI: 10.1186/s40560-020-00453-4
21. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J. Med. Virol.* 2020; 92(7): 719–725. DOI: 10.1002/jmv.25766
22. Ouyang Y., Yin J., Wang W., Shi H., Shi Y., Xu B., Qiao L., Feng Y., Pang L., Wei F., Guo X., Jin R., Chen D. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(16): 2052–2060. DOI: 10.1093/cid/ciaa462
23. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17(5): 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2
24. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Итоги 10-летнего исследования механизмов лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2008; 1: 36–41.
25. Muhammed A.Q.W., Hassan H.R., Mahdi J.F. Study of adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) effects on immunothrombosis in severe and critical COVID-19 infection in comparison with mild cases. *HIV Nursing.* 2023; 23(1): 414–421.
26. Schmidt E.P., Kuebler W.M., Lee W.L., Downey G.P. Adhesion Molecules: Master Controllers of the Circulatory System. *Compr. Physiol.* 2016; 6(2): 945–973. DOI: 10.1002/cphy.c150020
27. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018; 2(72): 21–25. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25

References

1. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
2. Steinberg B.E., Goldenberg N.M., Lee W.L. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral Res.* 2012; 93(1): 2–15. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.10.019
3. Kokaeva I.O., Zhernakova Yu.V., Blinova N.V. [Endothelial dysfunction in patients with COVID-19 is a key mechanism for the development of complications]. *Sistemnyye gipertenzii [Systemic Hypertension]*. 2022; 19(4): 37–44. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-4-37-44 (in Russian)
4. Melnikova Yu.S., Makarova T.P. [Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2015; 96(4): 659–665. (in Russian)
5. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popykhova E.B., Lagutina D.D. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Scientific and Practical Journal]*. 2019; 64(1): 34–41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41. (in Russian)
6. Hokama L.T., Veiga A.D.M., Menezes M.C.S., Sardinha Pinto A.A., de Lima T.M., Ariga S.K.K., Barbeiro H.V., Barbeiro D.F., de Lucena Moreira C., Stanzani G., Brandao R.A., Marchini J.F., Alencar J.C., Marino L.O., Gomez L.M.; Emergency USP COVID-19 Group; Souza HP. Endothelial injury in COVID-19 and septic patients. *Microvasc. Res.* 2022; 140: 104303. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104303
7. Kuznik B.I., Roitman E.V., Tsybikov N.N., Shapovalov K.G., Smolyakov Yu.N. [Multipotent mechanisms of regulation of the hemostatic system and thrombus formation in COVID-19]. *Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]*. 2023; 2: 67–89. DOI: 10.25555/THR.2023.2.1062 (in Russian)
8. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567
9. Berzovskaya T.S., Miromanova N.A., Miromanov A.M. [Lymphocyte-platelet adhesion in children with infectious diseases of the nervous system]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2018; 1: 105–109. DOI: 10.52485/19986173_2018_1_105 (in Russian)
10. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. [Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2006; 8(5–6): 745–753. (in Russian)
11. Kaur R., Singh V., Kumari P., Singh R., Chopra H., Emran T.B. Novel insights on the role of VCAM-1 and ICAM-1: Potential biomarkers for cardiovascular diseases. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022; 84: 104802. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104802
12. Lawson C., Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol. Rep.* 2009; 61(1): 22–32. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70004-0
13. Kuznik B.I., Shapovalov K.G., Chalisova N.I. [Changes in the state of vital body systems during LONG-COVID-19]. *Uspekhi sovremennoi biologii [Successes of Modern Biology]*. 2023; 143(1): 38–51. DOI: 10.31857/S0042132423010052 (in Russian)
14. Hamzeh-Cognasse H., Mansour A., Reizine F., Mismetti P., Gouin-Thibault I., Cognasse F. Platelet-derived sCD40L: specific inflammatory marker for early-stage severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Virol. J.* 2021; 18(1): 211. DOI: 10.1186/s12985-021-01680-3
15. Kuznik B.I., Tsybikov N.N., Vitkovsky Yu.A. [Unified cellular-humoral system of body defense]. *Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]*. 2005; 2: 3–16. (in Russian)
16. Khalid A.M.A.M., Suliman A.M., Abdallah E.I., Abakar M.A.A., Elbasheir M.M., Muddathir A.M., Aldakheel F.M., Bin Shaya A.S.,

- Alfahed A., Alharthi N.S., Aloraini G.S., Alenazi M.M., Waggiallah H.A. Influence of COVID-19 on lymphocyte and platelet parameters among patients admitted to intensive care unit and emergency. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26(7): 2579–2585. DOI: 10.26355/eurrev_202204_28495
17. Li T., Qiu Z., Zhang L., Han Y., He W., Liu Z., Ma X., Fan H., Lu W., Xie J., Wang H., Deng G., Wang A. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Infect. Dis.* 2004; 189(4): 648–651. DOI: 10.1086/381535
 18. Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X., Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol. Lett.* 2020; 225: 31–32. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
 19. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., Zhang N., Wang X.C., Yang X.P., Dong X.Q., Zheng Y.T. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17(5): 541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3
 20. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care.* 2020; 8: 36. DOI: 10.1186/s40560-020-00453-4
 21. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J. Med. Virol.* 2020; 92(7): 719–725. DOI: 10.1002/jmv.25766
 22. Ouyang Y., Yin J., Wang W., Shi H., Shi Y., Xu B., Qiao L., Feng Y., Pang L., Wei F., Guo X., Jin R., Chen D. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(16): 2052–2060. DOI: 10.1093/cid/ciaa462
 23. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17(5): 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2
 24. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. [Results of a 10-year study of the mechanisms of lymphocyte-platelet adhesion]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2008; 1: 36–41. (in Russian)
 25. Muhammed A.Q.W., Hassan H.R., Mahdi J.F. Study of adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) effects on immunothrombosis in severe and critical COVID-19 infection in comparison with mild cases. *HIV Nursing.* 2023; 23(1): 414–421.
 26. Schmidt E.P., Kuebler W.M., Lee W.L., Downey G.P. Adhesion Molecules: Master Controllers of the Circulatory System. *Compr. Physiol.* 2016; 6(2): 945–973. DOI: 10.1002/cphy.c150020
 27. Moskalets O.V. [Cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2018; (2): 21–25. 2018; 2(72): 21–25. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25 (in Russian)

Сведения об авторах:

Бурдиенко Татьяна Олеговна — аспирант кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

Фефелова Елена Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Шаповалов Константин Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Терешков Павел Петрович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Цыбиков Намжил Нанзатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>