

Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19

О.А. Свитич^{✉1}, И.А. Баранова², Н.О. Крюкова², А.В. Поддубиков¹, А.Б. Винницкая¹, Н.Д. Абрамова¹, В.В. Захарова², Л.В. Шогенова², М.П. Костинов¹, А.Г. Чучалин²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние ингаляций активной формы водорода на клеточные и гуморальные факторы мукозального и системного иммунитета в реабилитационной программе у медицинских работников, перенесших заболевание COVID-19.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациенты, перенесшие COVID-19 и принимающие лечение ингаляционным водородом в течение 90 мин ($n=30$), и контрольная группа пациентов, находящихся на лечении по стандартному протоколу ведения пациентов, перенесших COVID-19, в период реабилитации в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России ($n=30$). У всех пациентов произведен забор биоматериала (кровь, соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки ротовой и носовой полости). Забор биоматериала осуществлялся в 2 этапа: на 1-й день исследования, до принимаемой терапии и на 10-й день исследования. В полученном материале исследовались показатели гуморального и клеточного иммунитета. Уровни секреторного иммуноглобулина А (IgA) и иммуноглобулина G исследованы с помощью метода иммуноферментного анализа (набором «Вектор Бест», РФ). Фагоцитоз оценивался на проточном цитофлуориметре FC-500 Beckman Coulter. Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism 7.00 с использованием непараметрических методов.

Результаты. Показано, что фагоцитарный индекс (ФИ) моноцитов в назальных соскобах после лечения водородом достоверно не менялся относительно 1-го дня лечения и контроля, в то время как ФИ гранулоцитов достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,5 раза ($p=0,000189$), а также относительно контроля в 1,1 раза ($p=0,047410$). ФИ моноцитов в фарингеальном соскобе показал достоверное повышение относительно 1-го дня лечения в 2,8 раза ($p=0,041103$), однако не отличался относительно контроля. ФИ гранулоцитов фарингеального соскоба относительно 1-го дня и контроля достоверно не отличался. ФИ гранулоцитов и моноцитов крови исследуемой группы достоверно не изменялся. ФИ гранулоцитов и моноцитов периферической крови относительно контроля на фоне терапии не менялся. Уровень IgA на 10-й день в назальных соскобах достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,9 раза, в то время как в фарингеальном соскобе уровень IgA достоверно снижался в 2 раза относительно 1-го дня забора.

Заключение. Показано увеличение ФИ гранулоцитов носовой полости и моноцитов ротовой полости, а также уровня IgA в носовой полости на фоне проведения терапии активным водородом. Полученные данные указывают на эффективность терапии, которая может применяться как в лечении COVID-19, так и при постковидном синдроме в качестве дополнительной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, мукозальный иммунитет, фагоцитоз, водород, активная форма водорода

Для цитирования: Свитич О.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О., Поддубиков А.В., Винницкая А.Б., Абрамова Н.Д., Захарова В.В., Шогенова Л.В., Костинов М.П., Чучалин А.Г. Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(3):372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398

Информация об авторах / Information about the authors

✉Свитич Оксана Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(495)917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1757-8389

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2469-7346

Крюкова Надежда Олеговна – аспирант, ассистент каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8167-0959

Поддубиков Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. лаб. микробиологии условно-патогенных бактерий ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-8962-4765

Винницкая Александра Борисовна – науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-0717-8648

Абрамова Наталья Дмитриевна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-7307-0515

Захарова Валерия Владимировна – ординатор каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3941-1934

Шогенова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-9285-9303

Костинов Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-1382-9403

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества. ORCID: 0000-0002-5070-5450

✉Oxana A. Svitich. E-mail: svitichoa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1757-8389

Irina A. Baranova. ORCID: 0000-0002-2469-7346

Nadezhda O. Kryukova. ORCID: 0000-0002-8167-0959

Alexander V. Poddubikov. ORCID: 0000-0001-8962-4765

Alexandra B. Vinnitskaya. ORCID: 0000-0003-0717-8648

Natalia D. Abramova. ORCID: 0000-0002-7307-0515

Valeria V. Zakharova. ORCID: 0000-0003-3941-1934

Ludmila V. Shogenova. ORCID: 0000-0001-9285-9303

Mikhail P. Kostinov. ORCID: 0000-0002-1382-9403

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19

Oxana A. Svitich^{✉1}, Irina A. Baranova², Nadezhda O. Kryukova², Alexander V. Poddubikov¹, Alexandra B. Vinnitskaya¹, Natalia D. Abramova¹, Valeria V. Zakharova², Ludmila V. Shogenova², Mikhail P. Kostinov¹, Alexander G. Chuchalin²

¹Mechnikov Research Institute for Vaccines and Serums, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the inhalation of an active form of hydrogen effect to mucosal and system immunity in a rehabilitation program for health workers. **Materials and methods.** The study involved patients that survived COVID-19 after therapy with inhaled hydrogen for 90 minutes ($n=30$), and a control group of patients treated according to standard protocol for managing patients that survived COVID-19 during the rehabilitation period ($n=30$). Biomaterial was carried out in 2 stages: on the first day of the study, before the accepted therapy and on the 10th day of the study. The indicators of humoral and cellular immunity were studied. The levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) and IgG were investigated using the method of enzyme-linked immunosorbent assay. Phagocytosis was assessed on a Beckman Coulter FC-500 flow cytometer. Statistical data processing was carried out in the GraphPad Prism 7.00 software using nonparametric methods.

Results. It was shown that the phagocytic index (PI) of monocytes in nasal scrapings after inhaled hydrogen treatment did not significantly change relative to the first day of treatment and control, while the PI of granulocytes in nasal scrapings significantly increased relative to the first day by 2.5 times ($p=0.000189$), as well as relative to the control by 1.1 times ($p=0.047410$). PI of monocytes in pharyngeal scrapings showed a significant increase relative to the first day of treatment by 2.8 times ($p=0.041103$), however, did not differ relative to the control. PI of granulocytes of pharyngeal scraping did not differ significantly relative to the first day and control. PI of granulocytes and blood monocytes of the studied group did not change significantly. PI of granulocytes and monocytes of peripheral blood relative to control during therapy did not change. The sIgA level in nasal scrapings significantly increased by 2.9 times, while in pharyngeal scrapings the level of sIgA significantly decreased by 2 times.

Conclusion. We have shown an increase in granulocytes PI in the nasal cavity and oral monocytes, as well as in the level of sIgA in the nasal cavity during therapy with active hydrogen. The data obtained indicate the effectiveness of therapy, which can be used both in the treatment of COVID-19, and in post-COVID syndrome as an additional therapy. The absence of changes in blood parameters, as well as individual links in nasal and pharyngeal scrapings, requires further study to develop ways to overcome treatment tolerance.

Keywords: COVID-19, mucosal immunity, phagocytosis, hydrogen, active form of hydrogen

For citation: Svitich OA, Baranova IA, Kryukova NO, Poddubikov AV, Vinnitskaya AB, Abramova ND, Zakharova VV, Shogenova LV, Kostinov MP, Chuchalin AG. Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(3):372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398

Введение

Заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), появившееся в декабре 2019 г., представляет собой глобальную проблему, особенно в связи с быстрым увеличением числа тяжелобольных пациентов с пневмонией и отсутствием окончательного лечения. В настоящее время не существует режима специфических противовирусных препаратов, используемых для лечения пациентов в критическом состоянии. Ведение пациентов в основном сосредоточено на оказании поддерживающей терапии, например оксигенации, вентиляции и инфузии. Кроме того, неясными остаются как молекулярные механизмы действия вируса на входные ворота инфекции (слизистые оболочки ротовой и носовой полости), так и адаптивные и врожденные компоненты иммунитета, проявляющие себя во входных воротах инфекции.

В этом контексте достаточно перспективным является метод инфузии водорода, обсуждаемый в статье. Проведены многочисленные исследования, доказывающие эффективность терапии ингаляционным кислородом [1–3]. Национальная комиссия здравоохранения Китая и Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендовали эффективные меры кислородной терапии в качестве элемента общего лечения пациентов с новой коронавирусной пневмонией (COVID-19). Состав газовой смеси для ингаляции – водород и кислород (от 66,6% H_2 до 33,3% O_2). Кислород – при явной дисфункции легких при COVID-19, газообразный водород – инертная часть дыхательного газа, но сам по себе может оказывать положительное воздействие на активацию врожденного и адаптивного иммунитета. Свою эффективность терапия газообразным водородом показала при купировании астмы, снимая воспалительный процесс. Именно этот эффект может улучшать состояние,

вызываемое цитокиновым штормом, у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Таким образом, как и другие многообещающие и крайне необходимые лекарственные средства от COVID-19, лечение газообразным водородом требует доскональных исследований и одобрений с достаточной эффективностью и гарантиями безопасности. Лечение газообразным водородом способно активировать сигнальный путь NRF-2 (NF-E2-related factor 2 – фактор 2, связанный с NF-E2), которые обеспечивает цитопротективную активность и уменьшает повреждение тканей, вызванное SARS-CoV-2, способно активировать антиапоптотические эффекты в лимфоцитах, связанные со способностью газообразного водорода улавливать свободные радикалы, что может предотвратить прогрессирование заболевания и использоваться для профилактики и лечения пациентов с COVID-19. Лечение водородом подавляет активацию провоспалительных цитокинов, через NF- κ B-путь (nuclear factor κ B – транскрипционный фактор NF- κ B) также способен подавлять ангиотензинпревращающий фермент 2 [4–6].

Однако до конца остается неясным, как лечение газообразным водородом влияет на иммунную систему пациентов, перенесших вирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2. Иммунная система слизистых оболочек является крупнейшим компонентом всей иммунной системы, эволюционировавшей для обеспечения защиты от инфекционной угрозы. Поскольку SARS-CoV-2 первоначально поражает верхние дыхательные пути, его первые взаимодействия с иммунной системой происходят преимущественно на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей как во время индуктивной, так и во время эффекторной фазы ответа. Иммунная система слизистых оболочек на сегодняшний день является крупнейшим компонентом всей иммунной

системы, включающей как клеточный, так и гуморальный иммунитет [2].

Несмотря на значимость местного иммунного ответа в предотвращении дальнейшего распространения вирусов, исследований факторов врожденного иммунитета на уровне слизистых респираторного тракта у пациентов с инфекцией, вызванной новым коронавирусом, проводилось достаточно мало. В связи со сказанным актуальным является изучение местного клеточного и гуморального, а также системного иммунных ответов при COVID-19, а также влияние газообразного водорода на данные показатели.

Цель исследования – изучить влияние ингаляций активной формы водорода на клеточные и гуморальные факторы мукозального и системного иммунитета в реабилитационной программе у медицинских работников после COVID-19.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты, перенесшие COVID-19 и принимающие лечение ингаляционным водородом через носовую канюлю (Intersurgical Ltd, Великобритания), соединенную с аппаратом SUISONIA (Япония). Все пациенты получали процедуру ежедневно в течение 90 мин/сут на протяжении 10 дней в течение 90 мин ($n=30$). Контрольная группа пациентов находилась на лечении согласно стандартному протоколу ведения пациентов, перенесших COVID-19, в период реабилитации в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России ($n=30$). У всех пациентов произведен забор биоматериала (кровь, соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки ротовой и носовой полости). Забор биоматериала осуществлялся в 2 этапа: на 1-й день исследования до принимаемой терапии и на 10-й день исследования. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно этическим требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и в декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека» 2005 г.

Уровни секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и IgG исследованы с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор Бест», РФ). Метод определения основан на двухстадийном «сэндвич»-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к секреторному компоненту α -цепи IgA. Калибровочные пробы с известной концентрацией sIgA и анализируемые образцы инкубируются в лунках планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к sIgA. Степень окраски пропорциональна концентрации sIgA в анализируемом образце. После измерения величины оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывалась концентрация sIgA в анализируемых образцах.

Исследование фагоцитоза проводится методом проточной цитофлуориметрии и включает три этапа: инкубацию *Staphylococcus aureus* с флуоресцентным красителем флуоресцен-5-изотиоцианит – ФИТЦ, инкубацию клеток с меченым *S. aureus* и оценку фагоцитарной функции на проточном цитофлуориметре. Работа выполнена с использованием штаммов коллекции центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова».

Суточные культуры, второй пересев *S. aureus* Wood 46 смывали изотоническим раствором хлорида натрия, убивали нагреванием 96–98°C в течение 40 мин, после чего осаждали при 1000 г в течение 25 мин и дважды отмывали

в 10 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ; «ПанЭко», РФ) pH 7,4. По стандарту мутности концентрацию бактерий доводили до 200 млн/мл карбонатно-бикарбонатным буфером pH 9,5. К взвеси бактерий добавляли ФИТЦ (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации для убитых бактерий 0,1 мг/мл и инкубировали при 4°C в течение 12 ч. Затем несвязавшийся ФИТЦ удалялся при 3-кратной отмывке 1000 g 25 мин ФСБ. Концентрацию бактерий доводили до 500 млн/мл по стандарту мутности.

Для постановки реакции использовали цельную гепаринизированную кровь. В эппендорфы помещали взвесь ФИТЦ-меченных стафилококков и клетки крови в соотношении 1:10, после чего инкубировали при 37°C 30 мин, затем добавляли 70 мкл лизирующего раствора Optilyse C (Beckman Coulter) для лизиса эритроцитов и инкубировали пробы при комнатной температуре в темноте 30 мин. Затем вносили холодный ФСБ, pH 7,2–7,4, с добавлением 0,02% ЭДТА для остановки фагоцитарной реакции. После 3-кратной отмывки раствором ISOTON II (Beckman Coulter, США) образцы анализировали на проточном цитофлуориметре FC-500 Beckman Coulter. Процент флуоресцирующих (фагоцитировавших) нейтрофилов и моноцитов высчитывался автоматически и выводился в соответствующих гистограммам таблиц статистики. Рекомендуемое количество собираемых событий по нейтрофилам – 3000.

Для изучения фагоцитоза в соскобах использован следующий протокол. Пробирки с соскобами (мазками) центрифугировали в течение 5 мин при 1000 об/мин. Надосадок отбирали, а к оставшемуся осадку добавляли 25 мкл взвеси убитых *S. aureus*, меченных ФИТЦ, ресуспендировали и инкубировали 30 мин при 37°C. Затем добавляли холодный ФСБ, pH 7,2–7,4, с добавлением 0,02% ЭДТА для остановки фагоцитарной реакции. После 3-кратной отмывки раствором ISOTON II образцы анализировали на проточном цитофлуориметре FC-500 Beckman Coulter. Процент флуоресцирующих (фагоцитирующих) гранулоцитов и макрофагов высчитывался автоматически и выводился в соответствующих гистограммах таблиц статистики. Статистическая обработка данных проводилась в программе GraphPad Prism 7.00 с использованием непараметрических методов. Различия считали статистически значимыми при допустимой вероятности ошибки $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследование фагоцитоза на локальном (в назальном и фарингальном соскобах) и системном уровнях у пациентов, перенесших COVID-19

На I этапе проводилось исследование фагоцитарной активности моноцитарного и гранулоцитарного звеньев в крови. Показано, что фагоцитарный индекс (ФИ) гранулоцитов и моноцитов крови исследуемой группы достоверно не изменялся (рис. 1, 2). На II этапе проводилось исследование фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов в назальных и фарингеальных соскобах. Показано, что ФИ моноцитов в назальных соскобах после лечения водородом достоверно не менялся относительно 1-го дня лечения и контроля, в то время как ФИ гранулоцитов достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,5 раза ($p=0,000189$), а также относительно контроля в 1,1 раза ($p=0,047410$); рис. 3, 4.

Изучение ФИ моноцитов в фарингеальном соскобе показало достоверное повышение относительно 1-го дня лечения в 2,8 раза ($p=0,041103$), однако не отличался

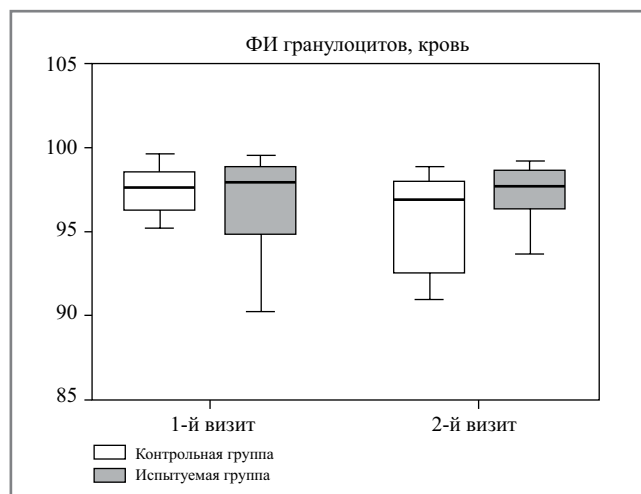


Рис. 1. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности гранулоцитов в крови.

Fig. 1. Comparative characteristics of phagocytic activity of granulocytes in the blood.

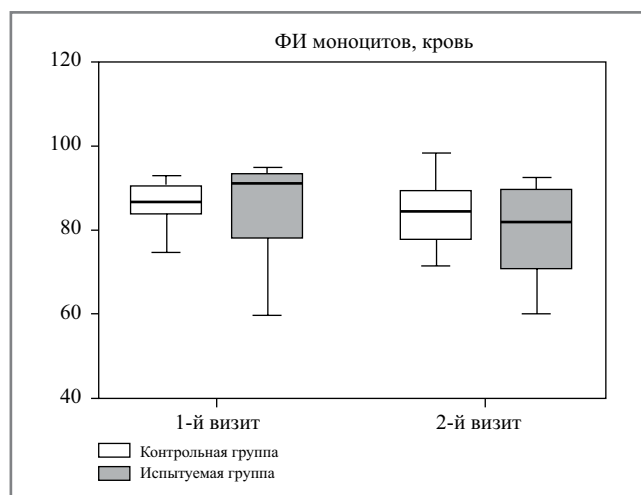


Рис. 2. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности моноцитов в крови.

Fig. 2. Comparative characteristics of the phagocytic activity of monocytes in the blood.

относительно контроля. ФИ гранулоцитов фарингеального соскоба относительно 1-го дня и контроля достоверно не отличался (рис. 5, 6).

Исследование уровня IgA в назальном, фарингеальном соскобах и слюне

При исследовании sIgA в назальном и фарингеальном соскобах показано, что после терапии водородом на 10-й день в назальных соскобах уровень sIgA достоверно повышался относительно 1-го дня в 2,9 раза (рис. 7), в том время как в фарингеальном соскобе уровень sIgA достоверно снижался в 2 раза относительно 1-го дня забора (рис. 8). В контрольной группе не показано достоверно значимых отличий на 1 и 10-й дни забора в назальных и фарингеальных соскобах. Также не выявлено достоверно значимых отличий в уровне sIgA в слюне в контрольной и исследуемой группах, на 1 и 10-й день, а также при их сравнении.

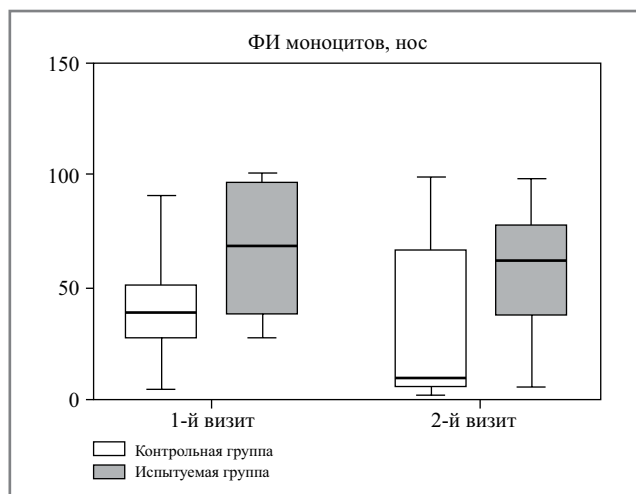


Рис. 3. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности моноцитов в назальном соскобе.

Fig. 3. Comparative characteristics of phagocytic activity of monocytes in nasal scraping.

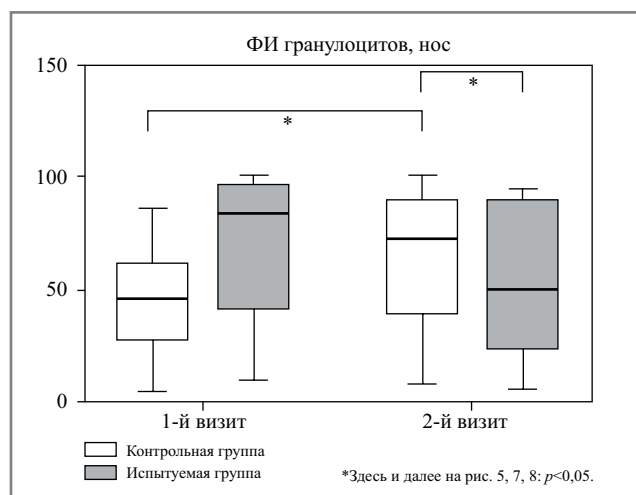


Рис. 4. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности гранулоцитов в назальном соскобе.

Fig. 4. Comparative characteristics of the phagocytic activity of granulocytes in nasal scrapings.

*Здесь и далее на рис. 5, 7, 8: $p < 0,05$.

Обсуждение

SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию в 2019 г. (COVID-19), представлен Всемирной организацией здравоохранения как «пандемия» в марте 2020 г. По данным Всемирной организации здравоохранения, инфицированных людей и летальных исходов от данной инфекции в мире становится все больше и больше. Для снижения распространения вируса во всем мире предпринимаются попытки разработать соответствующую вакцину, однако чтобы нейтрализовать вирус в месте первоначального проникновения, требуется полноценный мукозальный иммунный ответ. Ранее опубликованы работы, направленные на изучение отдельных компонентов мукозального иммунитета, в частности sIgA [7, 8], а также врожденного иммунного ответа на системном уровне, в частности активации нейтрофилов [9–11], однако необходимо изучение этих показателей в совокупности. Также требуются новые методы профилактики распространения

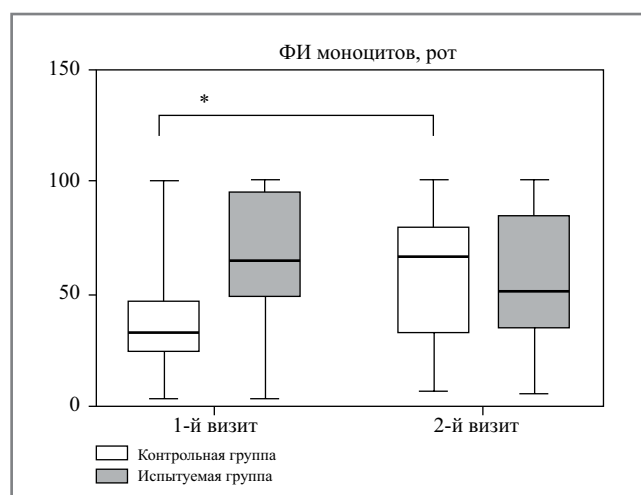


Рис. 5. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности моноцитов в фарингеальном соскобе.

Fig. 5. Comparative characteristics of the phagocytic activity of monocytes in pharyngeal scraping.

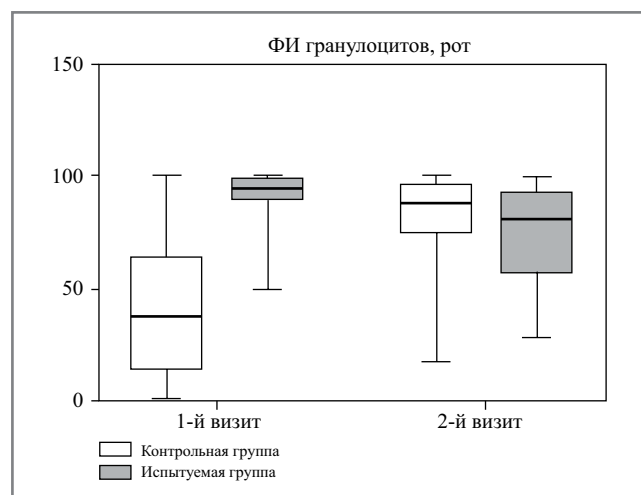


Рис. 6. Сравнительная характеристика фагоцитарной активности гранулоцитов в фарингеальном соскобе.

Fig. 6. Comparative characteristics of phagocytic activity of granulocytes in pharyngeal scraping.

инфекции, направленные на модуляцию иммунного ответа слизистых и системного врожденного иммунитета.

В связи с этим нами проведена работа по изучению фагоцитарной активности гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального звеньев на местном и системном уровнях и sIgA, а также влияния нового метода реабилитации пациентов с постковидным синдромом в виде активного водорода на данные показатели у переболевших пациентов.

Нами показано, что реабилитация активным водородом достоверно усиливает фагоцитарную активность гранулоцитов на 10-й день ежедневных процедур в назальных соскобах, но не влияла на ФИ гранулоцитов в фарингеальных соскобах. В то же время терапия водородом достоверно усиливала фагоцитарную активность моноцитов в фарингеальных соскобах. Исследование sIgA показало повышение Ig в назальном соскобе и снижение в фарингеальном соскобе на 10-й день применения водорода.

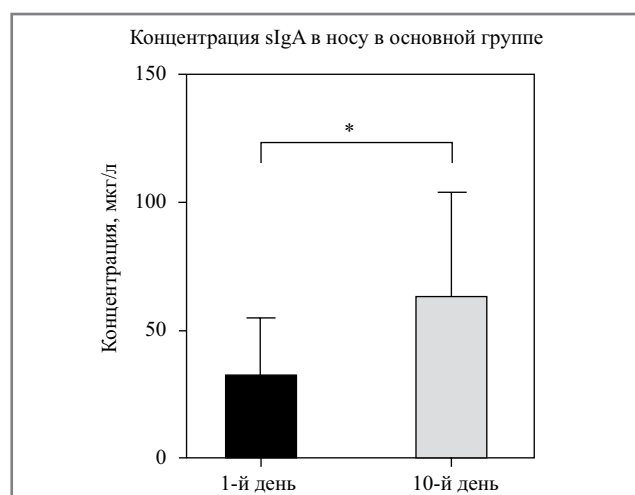


Рис. 7. Сравнительная характеристика уровня sIgA в назальном соскобе в испытуемой группе.

Fig. 7. Comparative characteristics of the sIgA level in nasal scraping in the test group.

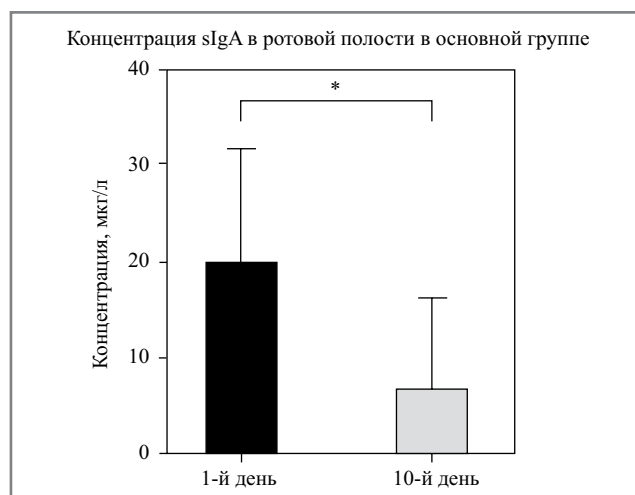


Рис. 8. Сравнительная характеристика sIgA в фарингеальном соскобе в испытуемой группе.

Fig. 8. Comparative characteristics of sIgA in pharyngeal scraping in the test group.

Таким образом, нами впервые изучено влияние ингаляционной формы водорода на врожденный иммунный ответ. Показан достоверный эффект восстановления фагоцитарной функции гранулоцитов в слизистой носа и моноцитов слизистой рта. Влияния водорода на фагоцитарную активность гранулоцитов и моноцитов периферической крови не выявлено.

Заключение

Впервые исследовали влияние активной формы водорода на такие компоненты мукозального иммунитета, как фагоцитарная активность клеток и выработка sIgA. Таким образом, нами показано, что активная форма водорода значительно меняет показатели мукозального иммунитета верхних дыхательных путей, что в дальнейшем может быть использовано как для терапии, так и профилактики COVID-19 в качестве дополнительной терапии. Отсутствие изменений под воздействием терапии в фагоцитар-

ной активности гранулоцитов слизистой рта, моноцитов слизистой носа и указанных клеток крови требует дальнейшего изучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ФИ – фагоцитарный индекс

ФИТЦ – флуоресцеин-5-изотиоцианит

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

Ig – иммуноглобулин

ФСБ – фосфатно-солевой буфер

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steinhuil SR. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am J Cardiol.* 2008;101(10A):14D-9D. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.02.003
- Xia C, Liu W, Zeng D, et al. Effect of hydrogen-rich water on oxidative stress, liver function, and viral load in patients with chronic hepatitis B. *Clin Transl Sci.* 2013;6(5):372-5. DOI:10.1111/cts.12076
- Ge L, Yang M, Yang NN, et al. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget.* 2017;8:102653-73. DOI:10.18632/oncotarget.21130
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000.e3. DOI:10.1016/j.chom.2020.04.009
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8. DOI:10.1093/cid/ciaa248
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102433
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. DOI:10.1084/jem.20200652
- Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020;58:102925. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102925
- Quinti I, Mortari EP, Fernandez Salinas A, et al. IgA Antibodies and IgA Deficiency in SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:655896. DOI:10.3389/fcimb.2021.655896
- Demers-Mathieu V, DaPra C, Mathijssen GB, Medo E. Previous viral symptoms and individual mothers influenced the leveled duration of human milk antibodies cross-reactive to S1 and S2 subunits from SARS-CoV-2, HCoV-229E, and HCoV-OC43. *J Perinatol.* 2021;41(5):952-60. DOI:10.1038/s41372-021-01001-0
- Varadhachary A, Chatterjee D, Garza J, et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.08.07.20170258. DOI:10.1101/2020.08.07.20170258

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2021



OMNIDOCTOR.RU