

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.3.09

УДК 616.98–084:578.834.1

Поступила 20.03.2021 г.

© **Н.А. Любавина**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
С.Г. Сальцев, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Н.В. Меньков, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Л.В. Тюрикова, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
С.С. Пластинина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
М.Л. Шония, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
А.А. Туличев, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
М.Ю. Милютина, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Е.В. Макарова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина, 10/1,
 Н. Новгород, 603005

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, охватила абсолютное большинство стран мира. Ежедневно появляется большой объем информации, которая требует осмысления и систематизации. Одно из важных направлений исследований — изучение иммунологических аспектов взаимодействия вируса и макроорганизма, понимание которых необходимо для разработки средств эффективного лечения и профилактики COVID-19.

В обзоре проанализированы знания о путях вирусной инвазии и эвазии, механизмах развития цитокинового шторма, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Приняты во внимание фундаментальные и клинические данные, полученные в ходе предыдущих эпидемий SARS и MERS. Обсуждаются возможные терапевтические подходы, основанные на исследовании механизмов формирования иммунного ответа и регуляции функции клеток системы крови, а также изучении снижения избыточного иммунного ответа. Рассмотрены подходы к интерферонотерапии, противовоспалительной терапии, антицитокиновой терапии, применению нейтрализующих антител, плазмы реконвалесценто́в, мезенхимальных стволовых клеток, а также к вакцинопрофилактике.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; коронавирусная инфекция; пневмония; повреждение легких; цитокиновый шторм; иммунный ответ; вакцинопрофилактика.

Как цитировать: Lyubavina N.A., Saltsev S.G., Menkov N.V., Tyurikova L.V., Plastinina S.S., Shonia M.L., Tulichev A.A., Milyutina M.Yu., Makarova E.V. Immunological approaches to the treatment of novel coronavirus infection (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(3): 81–101, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.09>

English

Immunological Approaches to the Treatment of Novel Coronavirus Infection (Review)

N.A. Lyubavina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
S.G. Saltsev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
N.V. Menkov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
L.V. Tyurikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
S.S. Plastinina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
M.L. Shonia, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
A.A. Tulichev, MD, PhD, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
M.Yu. Milyutina, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases;
E.V. Makarova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Для контактов: Любавина Наталья Александровна, e-mail: n.lubavina@yandex.ru

The pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus has spread all over the world. The large amount of information that appears every day requires comprehension and systematization. The immunological aspects of the virus-host interaction are the core issues in the effective treatment and prevention of COVID-19 development.

The review analyzes the known pathways of the viral invasion and evasion, the mechanisms of the cytokine storm, endothelial damage, and hypercoagulability associated with SARS-CoV-2 infection. Clinical data from previous SARS and MERS epidemics is discussed here. We also address the therapeutic approaches based on the basic knowledge of immune response and the blood cells' immune functions, as well as the ways to reduce their hyperactivation. The use of interferon therapy, anti-inflammatory therapy, anti-cytokine therapy, neutralizing antibodies, convalescent plasma, and mesenchymal stem cells, as well as prophylactic vaccines, is discussed.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; coronavirus infection; pneumonia; lung damage; cytokine storm; immune response; prophylactic vaccines.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной бета-коронавирусом SARS-CoV-2, обусловила высокую заболеваемость и смертность во всем мире [1]. Тяжесть COVID-19 колеблется от бессимптомного течения до фатального пневмонита [2]. SARS-CoV-2 тесно связан с SARS (ретроспективно названным SARS-CoV-1) и ближневосточным респираторным синдромом MERS-CoV, вызвавшими зоонозную эпидемию и локальные вспышки в 2003 и 2012 гг. соответственно [3–5]. В связи с этим важны уроки, которые можно извлечь из двух предыдущих эпидемий коронавируса. Хотя SARS-CoV-2 не так смертоносен, как SARS-CoV-1 или MERS-CoV [6], быстрое распространение нынешней инфекции привело к катастрофическим последствиям для систем здравоохранения во всем мире.

В многочисленных исследованиях доказано, что проникновение коронавируса SARS-CoV-2 внутрь клетки происходит в результате связи рецепторсвязывающего домена его спайкового (S) белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который присутствует на неиммунных (клетки респираторного и кишечного эпителия, эндотелиальные клетки, клетки почечных канальцев и нейроны головного мозга), а также на иммунных клетках (альвеолярные моноциты/макрофаги) [7–9]. Связывание вирусного S-белка с рецептором ACE2 приводит к подавлению последнего и затем к повреждению легких при COVID-19 [10]. Четкое понимание иммунологических процессов позволит разработать терапевтические и превентивные средства для лечения и профилактики COVID-19 [11].

Механизмы иммунного ответа на SARS-CoV-2

Врожденный иммунный ответ

Врожденный иммунный ответ служит первой линией противовирусной защиты. Для коронавирусов характерна так называемая эвазия — уход от иммунного ответа. При взаимодействии образ-распознающих рецепторов иммунных клеток с РНК вируса через сигнальные каскады запускается секреция цитокинов. Среди них наиболее важными для противовирусной

защиты считаются интерфероны I и III типов (IFN-I и IFN-III), но высвобождаются и другие цитокины — провоспалительный фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкины IL-1, IL-6 и IL-18. Вместе они индуцируют противовирусные механизмы в клетках-мишенях и потенцируют адаптивный иммунный ответ, причем если он срабатывает на ранней стадии и адекватен, то IFN-I может эффективно ограничить развитие коронавирусной инфекции, привести к клиренсу патогена и выздоровлению [12, 13]. Исследования [14–17] показали, что SARS-CoV-2 в лабораторных условиях более чувствителен к IFN-I и IFN-III, чем SARS-CoV-1.

Цитокины представляют собой основной барьер для вирусной инфекции, поэтому коронавирусы развили несколько механизмов ингибирования индукции и передачи сигналов IFN-I. Вирус SARS-CoV-2 подавляет индукцию интерферона, при этом он чувствителен к экзогенному IFN-I. Многочисленные исследования [14, 18–22] показали способность коронавируса ингибировать продукцию интерферона *in vitro* и *in vivo*. В реальной клинической практике у пациентов с тяжелой формой COVID-19 выявляется значительное снижение действия IFN-I по сравнению с пациентами с легкими или среднетяжелыми случаями COVID-19 [23].

Совокупность путей ухода патогенных коронавирусов, особенно IFN-I, от иммунного ответа свидетельствует о важной роли дисрегуляции ответа IFN-I в патогенезе COVID-19. Патогенные коронавирусы не только блокируют сигнализацию интерферона, но и участвуют в реализации других воспалительных путей, запускающих патологический процесс. Например, неструктурные белки SARS-CoV-2 NSP9 и NSP10 могут индуцировать продукцию IL-6 и IL-8 [24].

Врожденные лимфоидные клетки — цитотоксические натуральные киллерные (NK) клетки легких, предотвращающие проникновение патогенов вглубь ткани. Эти клетки не экспрессируют рецептор ACE2, поэтому маловероятно, что они будут непосредственно инфицированы SARS-CoV-2 [25]. Сведения о количестве NK-клеток у пациентов с COVID-19 варьируются, предполагается, что эти клетки играют роль в синдроме высвобождения цитокинов [26, 27]. Исследования [28, 29] указывают на сниженное количество NK-клеток, наиболее выраженное при тяжелом

течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2. После успешного лечения COVID-19 их количество восстанавливается до нормального уровня. Данные работ [27, 30] свидетельствуют либо о нарушении созревания пула NK-клеток, либо о миграции зрелых циркулирующих NK-клеток в легкие или другие периферические ткани инфицированных SARS-CoV-2 пациентов.

При *ex vivo* изучении NK-клеток из периферической крови пациентов с COVID-19 установлено снижение экспрессии CD107a, каспазы Ksp37, гранзима B и гранулизына, что может приводить к нарушению цитотоксичности, а также к нарушению продукции хемокинов, IFN- γ и TNF- α [31, 32]. Пациенты с COVID-19 имеют более высокие концентрации IL-6 в плазме крови [32], которые статистически значимо коррелируют с более низким числом NK-клеток [27, 33]. Показано, что стимуляция *in vitro* IL-6 и его растворимого рецептора (IL-6R) способствует нарушению цитолитических функций (продуцирование перфорина и гранзима B) здоровыми донорскими NK-клетками, которые могут быть восстановлены после добавления тоцилизумаба (блокада IL-6R) [34]. Кроме того, отмечено, что секретруемый моноцитами TNF- α регулирует дифференцировку NK-клеток [35] и способен связываться со своими рецепторами на NK-клетках [36]. При COVID-19 в плазме крови пациентов TNF- α повышается [32]. Таким образом, дисфункция моноцитов может негативно отразиться на противовирусной функции NK-клеток при COVID-19.

Моноциты/макрофаги и дендритические клетки играют решающую роль в противовирусных реакциях, связывая врожденный и адаптивный иммунитет. Периферическая активация и накопление активированных провоспалительных моноцитов/макрофагов в легких стали одним из симптомов COVID-19 [37]. Вирус SARS-CoV-2 вызывает активацию моноцитов/макрофагов, выработку высоких уровней провоспалительных медиаторов — IL-6, GM-CSF, IL-1 β , TNF, CXCL-8, CCL-3 — и усиленную гибель клеток. Впоследствии это может спровоцировать цитокиновый шторм, также известный как синдром высвобождения цитокинов. Некоторые из этих цитокинов (например, IL-6) в основном секретируются макрофагами, приводя к синдрому активации макрофагов [38–40]. Активированные и впоследствии погибающие макрофаги способствуют повышению уровня ферритина в плазме крови и глубокому нарушению регуляции метаболизма железа. Высокий уровень ферритина является одним из биомаркеров у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [41, 42].

Таким образом, терапия, нацеленная на уменьшение активности макрофагов, может стать перспективным средством подавления воспалительного шторма в ходе коронавирусной инфекции.

Проточно-цитометрический анализ мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с развернутой клинической картиной COVID-19 показал значительный приток активированных CD4+ T-клеток и CD14+HLA-DR^{lo} воспалительных моноцитов, продуцирующих гранулоцитарно-макрофагальный ко-

лонестимулирующий фактор (GM-CSF) [43, 44]. Значительно повышенные системные уровни провоспалительного цитокина IL-6 были зарегистрированы в нескольких когортах пациентов с COVID-19 и коррелировали с тяжестью заболевания [45]. Повышенный уровень IL-6 также может быть связан с более высокими уровнями IL-2, IL-7, IFN- γ и GM-CSF, что наблюдается при вторичном вирусном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (нерегулируемой активации макрофагов и нерегулируемом фагоцитозе). Известно, что в ответ на вирусные инфекции мононуклеарные клетки стимулируют продукцию интерлейкинов, IFN-I и IFN-III. Это приводит к активации воспаления, индукции патогенных реакций Th1- и Th17-клеток, рекрутированию эффекторных иммунных клеток и патогенезу цитокинового шторма [46, 47].

В то же время при исследовании SARS-CoV-2 и других коронавирусов установлено, что IL-6, IL-1 β и IFN-I/IFN-III из инфицированного легочного эпителия способны индуцировать каскады гипервоспаления в резидентных (альтернативных) макрофагах при одновременном рекрутировании воспалительных моноцитов, гранулоцитов и лимфоцитов из кровотока. Такая системная воспалительная реакция может вызвать нейтрофильный нетоз и микротромбоз, усугубляя тяжесть COVID-19 [48].

T-лимфоциты играют фундаментальную роль в противовирусном ответе через секретруемые CD4+ T-клетками цитокины, цитотоксичность CD8+ T-клеток и активацию B-клеток, приводя к выработке антител. Новые коронавирусы способны обходить данные механизмы путем индукции апоптоза T-клеток, а также истощения пула лимфоцитов, проникающих в легкие и запускающих гипервоспаление при цитокиновом шторме [49–52]. Нарушение регуляции T-клеточных реакций может привести к иммунопатологии.

Для понимания роли T-клеточных реакций необходимо установить вклад T-клеток на начальных этапах иммунного ответа в контроле вируса и в повреждении тканей при COVID-19. Предшествующий опыт наблюдений за инфекцией, вызванной SARS-CoV-1 [53], а также ряд современных исследований COVID-19 [27, 29, 54–56] свидетельствуют о наличии лимфопении с резко сниженным количеством как CD4, так и CD8 T-клеток при среднетяжелом и тяжелом течении болезни. Степень лимфопении, в большей степени CD8 T-клеток, у пациентов отделений интенсивной терапии коррелировала с тяжестью заболевания и смертностью, ассоциированной с COVID-19 [27, 39, 54, 57]. В то же время у пациентов с COVID-19 легкого течения обычно наблюдается нормальное или незначительно повышенное количество T-клеток [58, 59]. Причина потери периферических T-клеток при умеренном и тяжелом COVID-19 требует изучения, так как непосредственное вирусное поражение T-клеток не регистрируется, в отличие от MERS-CoV [60].

Вероятно, различные механизмы способствуют снижению количества T-клеток в крови, включая эффекты

воспалительных цитокинов. Лимфопения коррелирует с содержанием в сыворотке крови IL-6, IL-10 и TNF- α , в то время как у выздоравливающих пациентов отмечены восстановление количества Т-клеток совместно с более низкими уровнями провоспалительных цитокинов [29, 57, 61]. Цитокины IFN- γ и TNF- α способствуют задержке Т-клеток в лимфоидных органах и прикреплению их к эндотелию [62, 63]. Так, при аутопсии селезенки и увеличенных внутригрудных лимфатических узлов пациентов, погибших от COVID-19, наблюдалась массивная гибель лимфоцитов, что позволило предположить возможную роль в этом IL-6, а также Fas-FasL-взаимодействия. В подтверждение этой гипотезы было обнаружено, что антагонист рецептора IL-6 тоцилизумаб увеличивает количество циркулирующих лимфоцитов [43]. Рекрутирование Т-клеток в очаги инфекции может также уменьшить их присутствие в периферической крови. Метод секвенирования жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 показал увеличение CD8 Т-клеток [37]. Аналогично при аутопсии пациента с SARS-CoV-2 выявлена обширная инфильтрация лимфоцитов в легких [64], хотя в другом исследовании обнаружена только нейтрофильная инфильтрация [65]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для определения причины и следствия лимфопении у пациентов с COVID-19.

В исследовании [39] отмечено, что дисрегуляция Т-клеточных реакций может провоцировать более тяжелое течение COVID-19. Сообщается о значительном увеличении GM-CSF+ CD4 Т-клеток с чрезвычайно высокой продукцией *ex vivo* IL-6 и IFN- γ у пациентов с критическими формами COVID-19. Кроме того, отмечено снижение уровня регуляторных Т-клеток при тяжелом течении болезни [28, 54]. Регуляторные Т-клетки способствуют разрешению воспаления при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) в эксперименте на мышинных моделях [66], поэтому их снижение может приводить к развитию иммунопатологии легких при COVID-19. Также зарегистрировано снижение $\gamma\delta$ -Т-клеток, подмножества Т-клеток с защитной противовирусной функцией у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [67].

В настоящее время мало что известно о специфических функциональных изменениях Т-клеток, связанных с COVID-19. В большинстве публикаций [36, 37, 58, 68, 69] сообщается о повышенном присутствии активированных Т-клеток, характеризующихся экспрессией HLA-DR, CD38, CD69, CD25. Как правило, независимо от тяжести COVID-19, активация CD8 Т-клеток более выражена, чем CD4 Т-клеток [28, 58]. М. Zheng с соавт. [29] отмечают, что у пациентов с критическими формами COVID-19 снижены количество полифункциональных Т-клеток (продуцирующих более одного цитокина), а также продукция IFN- γ , TNF- α и гранзима В. Другое исследование [69] продемонстрировало повышение уровней гранзима В и перфорина в CD8 Т-клетках тяжелобольных пациентов.

Таким образом, Т-клетки при тяжелом течении COVID-19, по-видимому, более активированы и могут истощаться в связи с непрерывной экспрессией ингибиторных маркеров, а также со снижением полифункциональности и цитотоксичности. У выздоравливающих пациентов, наоборот, наблюдается увеличение фолликулярных хелперных CD4 Т-клеток, а также снижение уровня ингибиторных маркеров наряду с повышением уровня эффекторных молекул, таких как гранзим А, гранзим В и перфорин [29, 58].

Кроме того, Т-клетки памяти способствуют защитному иммунитету при реинфекции. До сих пор лишь немногие исследования характеризовали специфический Т-клеточный иммунитет при инфекции SARS-CoV-2. У реконвалесцентов легкого COVID-19 выявлена корреляция между титрами нейтрализующих антител и количеством вирус-специфичных Т-клеток [68]. В другом исследовании вирус-специфичные CD4 и CD8 Т-клетки памяти обнаружены в периферической крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОРДС [70].

В совокупности эти провоспалительные процессы, вероятно, приводят к цитокиновому шторму, наблюдаемому у пациентов с COVID-19, и обосновывают роль целевых схем иммуносупрессивного лечения. Четкое понимание тонкого баланса между противовирусными и воспалительными врожденными иммунными программами имеет важное значение для поиска эффективных биомаркеров и терапевтических средств лечения COVID-19.

Гуморальный иммунный ответ

Гуморальный иммунный ответ имеет решающее значение для клиренса цитопатических вирусов и является основной частью реакции памяти, которая предотвращает реинфекцию. SARS-CoV-2 вызывает устойчивый В-клеточный ответ, о чем свидетельствует быстрое и почти универсальное обнаружение вирус-специфических IgM, IgG и IgA, а также нейтрализующих IgG-антител в течение нескольких дней после заражения. Кинетика реакции антител на SARS-CoV-2 описана достаточно хорошо [71, 72].

В настоящее время изучение IgG-ответа на инфицирование SARS-CoV-2 является основным направлением исследований при COVID-19 в связи с его высокой клинической значимостью и важностью для разработки вакцин и терапевтических препаратов. При лабораторном тестировании возможно определение IgG к различным белкам вируса SARS-CoV-2. В серологических исследованиях [68, 73] обычно изучается уровень S- и N-белковых специфических антител. Антитела, нацеленные на S-белок, препятствуют связыванию вируса с клетками хозяина и способны эффективно нейтрализовать его. Наличие IgG к N-белку рассматривается в качестве маркера перенесенной инфекции. При этом установлено [74, 75], что уровни анти-SARS-CoV-2-IgG, направленных как

против нуклеопротеина, так и рецепторсвязывающего домена S-белка, хорошо коррелируют с вируснейтрализующей активностью.

Результаты предыдущих эпидемических вспышек коронавирусных инфекций свидетельствуют, что серологический ответ на бета-коронавирусы вариабелен. При SARS-CoV у всех пациентов обнаружены специфические IgG-антитела [76], при легких формах MERS-CoV у некоторых пациентов IgG не вырабатывался на достаточном уровне [77]. В настоящее время в ряде исследований гуморального иммунного ответа [68, 71, 74, 78–80] сообщается о появлении IgG-антител против SARS-CoV-2 в сыворотке крови большинства пациентов. Некоторые больные, преимущественно с легкими формами заболевания, оставались серонегативными [81–83], что скорее всего связано с коротким периодом наблюдения (менее 25–50 дней). 90-дневный период наблюдения показал, что IgG не вырабатывались у 9% (3 из 32) больных с легкими симптомами COVID-19, хотя у всех пациентов, включая серонегативных, обнаружены вируснейтрализующие антитела, свидетельствующие о сформировавшемся гуморальном иммунитете [84]. Это позволяет предположить, что сероконверсия происходит у всех больных, но чувствительность и специфичность используемых тестов для определения IgG-антител накладывают свои ограничения.

После эпидемии SARS-CoV в 2003 г. значимый уровень нейтрализующих антител сохранялся у переболевших лиц на протяжении 3 лет, хотя имеются сообщения о сохранении антител до настоящего времени. Причем возможно, что они оказывают перекрестное нейтрализующее действие и при новой коронавирусной инфекции [85]. Длительность протективного иммунитета против SARS-CoV-2 на текущий момент неизвестна.

Сведения о динамике антительного ответа и особенностях серологического статуса неоднозначны. Так, Q.X. Long с соавт. [78, 86] сообщают, что у 97% из 37 больных с легкой формой COVID-19 концентрация антител снижается через 2–3 мес после заражения. По данным A. Wajnberg и соавт. [87], уровень специфических IgG остается стабильным в течение 82 дней после появления симптомов. E. Marklund с соавт. [84] отмечают, что у некоторых пациентов как с легкой, так и с тяжелой формами заболевания уровень антител с течением времени возрастает. A.T. Xiao с коллегами [88] наблюдали повышенные уровни IgG у 34 больных с COVID-19 в течение 5 нед от начала заболевания с сохранением стабильных значений на протяжении 7 нед. Ряд исследователей [84, 89, 90] сообщают, что у тяжелых больных сероконверсия происходит раньше и специфические антитела продуцируются на более высоком уровне. Кроме того, в исследовании [91] отмечено, что гендерные особенности не оказывают существенного влияния на сывороточный уровень анти-SARS-CoV-2-IgG при тяжелой форме COVID-19.

Небольшой объем проведенных исследований и противоречивость накопленных данных не позволяют сделать окончательных выводов об особенностях и динамике напряженности гуморального иммунитета при разных формах COVID-19. Однако изучение этих вопросов необходимо для разработки вакцин и лекарственных препаратов, персонализации терапии, дифференциации подходов к вакцинопрофилактике в разных группах пациентов.

Иммунологически обоснованные подходы к терапии и специфической профилактике COVID-19

Интерферонотерапия

SARS-CoV-2 эффективно ингибирует экспрессию IFN-I. Учитывая их сильную иммуномодулирующую природу, назначение IFN-I неинфицированным или пациентам с COVID-19 на начальных этапах заболевания может позволить предотвратить развитие иммунопатологий на более поздних стадиях болезни. Были запущены многочисленные клинические испытания по использованию интерферонотерапии. Так, в настоящее время в Китае продолжается (NCT04320238, n=2944) изучение эффективности применения назальных капель IFN- α -1 β в сочетании с иммуномодулятором тимозин α 1 для профилактики COVID-19 в группах медицинских работников высокого риска. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Иране [92], показало, что назначение IFN- β -1 α пациентам с тяжелой формой COVID-19 уменьшает сроки пребывания в стационаре и снижает 28-дневную смертность, особенно при раннем введении препарата. Лечение IFN- α 2- β в сочетании с Арбидолом значительно сокращает продолжительность присутствия вируса в верхних дыхательных путях и параллельно снижает продолжительность повышенного уровня в крови маркеров воспаления IL-6 и СРБ у взрослых, госпитализированных с COVID-19 [93]. Однако эти методы терапии увеличивают риск чрезмерной активации провоспалительных сигналов, которые способны усилить иммунопатологические проявления [94].

Интерфероны III типа могут стать альтернативой IFN-I, поскольку они поддерживают противовирусные функции, но при этом менее токсичны и менее склонны к опосредованной иммунопатологии [95]. IFN-III — IFN- λ — индуцирует продукцию IFN- γ NK-клетками опосредованно через IL-12, что приводит к более слабому и медленному иммунному ответу [96, 97]. В настоящее время проводится плацебо-контролируемое исследование пегилированного IFN- λ у пациентов с легкими формами COVID-19 (NCT04331899, n=120). Основная польза IFN- λ заключается в предотвращении повреждающего потенциала нейтрофилов в легких. Вместе с тем он снижает скорость репарации тканей, что в контексте COVID-19, имеющего длительное

течение, может означать больший риск вторичных инфекций [98]. Экзогенное введение интерферонов может привести к дисбалансу иммунного ответа и тяжелой иммунопатологии при COVID-19, поэтому тщательный контроль безопасности и эффективности терапии должен быть приоритетом в разработке протоколов и при проведении клинических испытаний [99].

Применение нейтрализующих антител и плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19

Нейтрализующие антитела. Эффективность использования нейтрализующих антител доказана в отношении SARS-CoV-1 [100, 101] и MERS-CoV [102]. В случае SARS-CoV-2 усилия исследователей в первую очередь сосредоточены на выявлении антител, образующихся во время болезни или при вакцинации животных.

Для получения нейтрализующих SARS-CoV-2 антител китайские ученые выделили В-клетки памяти, специфичные к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain, RBD), из крови выздоровевших пациентов. Затем эти клетки были клонированы для экспрессии рекомбинантных форм соответствующих антител. Четыре полученных антитела показали высокий нейтрализующий потенциал *in vitro*. Все они ингибировали связывание ACE2-RBD, однако блокирование этого взаимодействия не всегда является необходимым условием для эффективности антител против SARS-CoV-2 [103].

Проводятся исследования по получению антител от животных, которые могут быть непосредственно введены инфицированным SARS-CoV-2 пациентам. Компанией Regeneron Pharmaceuticals синтезирован комбинированный коктейль из двух антител REGN-COV2. Препарат хорошо снижает вирусную нагрузку, когда иммунный ответ еще не иницирован или исходная вирусная нагрузка является высокой [104]. Компания AstraZeneca и Оксфордский университет разработали препарат из 2 моноклональных антител к S-белку SARS-CoV-2 для профилактики COVID-19 у взрослых. Терапия анти-SARS-CoV-2 моноклональными антителами представляется перспективной, поскольку препарат может быть использован для блокирования продолжающейся инфекции и в качестве профилактического средства.

Реконвалесцентная плазма. Исторически пассивная иммунотерапия включала применение реконвалесцентной цельной крови и плазмы реконвалесцентов, человеческого иммуноглобулина, поликлональных или моноклональных антител. Однако в настоящее время предпочтение отдается плазме, собранной методом афереза [105]. Безопасность и эффективность реконвалесцентной плазмы при тяжелых респираторных вирусных инфекциях и при тяжелом течении COVID-19 до конца не изучены [106, 107].

В ряде небольших исследований сообщается о потенциальной эффективности переливания реконва-

лесцентной плазмы в качестве дополнительного метода лечения тяжелых форм COVID-19. Введение 2 доз 5 пациентам [108], 1 дозы — 10 пациентам [109] и от 1 до 8 доз — 4 пациентам, включая беременную женщину [110], позволило добиться улучшения их клинического состояния. Метаанализ одного рандомизированного контролируемого исследования, 3 контролируемых и 10 неконтролируемых клинических исследований (всего 5201 участник), оценивающих безопасность реконвалесцентной плазмы, показал возникновение серьезных нежелательных явлений в первые 4 ч после переливания плазмы. Другие побочные явления носили преимущественно аллергический или респираторный характер, включая анафилаксию, также наблюдались одышка и острое повреждение легких. Ни в одном контролируемом исследовании не сообщалось о нежелательных явлениях в контрольной группе [107].

Большое значение имеет определение времени начала терапии реконвалесцентной плазмой. У пациентов с SARS-CoV-1 наилучшие результаты отмечены при введении плазмы до 14-го дня болезни [111], как и при гриппе [112]. Показано, что такая терапия более эффективна у ПЦР-положительных, но серонегативных пациентов, однако количество плазмы и кратность переливаний требуют дальнейшего изучения. Применение реконвалесцентной плазмы доноров, выздоровевших от COVID-19, представляется перспективным для профилактики COVID-19 или при введении вскоре после появления симптомов (в течение 14 дней). Защита может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев [109, 113, 114].

В январе 2021 г. опубликованы результаты ретроспективного анализа применения в США реконвалесцентной плазмы у 3082 пациентов старше 18 лет, госпитализированных по поводу COVID-19 [115]. Снижение риска смерти отмечено после применения плазмы с высоким титром антител у пациентов без механической вентиляции легких по сравнению с использованием реконвалесцентной плазмы с низким уровнем антител против SARS-CoV-2. Начало терапии антиковидной плазмой в срок до 3 дней после установления диагноза COVID-19 ассоциировалось с более низким уровнем летальности в отличие от более позднего старта лечения.

В отчетах ряда нерандомизированных исследований [108–110, 116, 117] показаны безопасность и благоприятное влияние на течение заболевания терапии реконвалесцентной плазмой у пациентов с тяжелым COVID-19. Плазма реконвалесцентов также предложена для профилактического применения у лиц из группы риска (при коморбидной патологии) или у медицинских работников, контактировавших с больными COVID-19. FDA одобрило использование реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов в критическом состоянии [118].

Достоинством реконвалесцентной плазмы является ее доступность и кажущаяся низкая частота серьезных побочных эффектов. Однако этого недостаточно,

чтобы оправдать использование метода лечения с недоказанной эффективностью. Необходимо проведение рандомизированных клинических исследований для определения оптимальных сроков и показаний к данной терапии [119].

Противовоспалительная терапия. Глюкокортикоиды

В патогенезе тяжелого течения COVID-19 ключевую роль играет иммунный ответ хозяина. По прошествии времени стало очевидно, что поражение легких при COVID-19 развивается на фоне как чрезмерной стимуляции, так и угнетения иммунного ответа [120]. Часто возникает клиническая картина массивного сосудистого воспаления, ДВС-синдрома, шока и ОРДС [32, 120, 121]. Пациенты с тяжелым течением COVID-19 сталкиваются с двойной проблемой. С одной стороны, необходимы борьба с вирусной инфекцией и освобождение организма от вируса, с другой — возникает гипервоспалительная реакция, приводящая к тромбозу легочных артерий, повышению сосудистой проницаемости и развитию ОРДС [122], что обуславливает необходимость применения глюкокортикоидов (ГК) [123].

Противовоспалительное действие ГК может способствовать преодолению как гиперстимуляции иммунного ответа и воспаления, так и ОРДС [123–126]. Кроме того, эта группа препаратов является легкодоступным и экономически оправданным вариантом лечения. Однако в проведенных ранее исследованиях [127–132] при SARS-CoV-1 и MERS-CoV отмечено развитие ряда побочных эффектов при использовании ГК: замедление вирусного клиренса, учащение развития оппортунистических инфекций, развитие гипергликемии и подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что может ограничивать их применение при новых коронавирусных инфекциях. Поэтому при пандемии SARS-CoV-2 было начато большое количество наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований, направленных на изучение эффективности лечения COVID-19 ГК-препаратами.

Так, в июне 2020 г. были опубликованы предварительные результаты рандомизированного исследования RECOVERY [133] по применению дексаметазона у госпитализированных взрослых с подтвержденным COVID-19. Впервые показано, что дексаметазон в сравнении со стандартным лечением снижает 28-дневную смертность у пациентов, нуждающихся в кислородотерапии или ИВЛ.

В проспективном метаанализе семи рандомизированных клинических исследований показано, что введение ГК ассоциируется с более низкой 28-дневной смертностью от любых причин [134]. В начале пандемии ВОЗ рекомендовала не применять ГК. В настоящее время ВОЗ предлагает использовать системные ГК в лечении тяжелых и критических форм COVID-19, а также при рефрактерном шоке и при необходимости ИВЛ у пациентов с ОРДС [125, 135, 136].

В декабре 2020 г. J. Van Paassen с соавт. [137] опубликовали систематический обзор и метаанализ 44 исследований, оценивающих эффективность ГК-терапии при COVID-19, с участием 20 197 пациентов в возрасте от 34 до 75 лет. Установлено, что системные ГК значительно снижают краткосрочную смертность (ОШ — 0,72 (95% CI 0,57–0,87)) и потребность в ИВЛ у пациентов с острой дыхательной недостаточностью (ОР — 0,71 (95% CI 0,54–0,97)). Однако делать выводы об эффективности и безопасности применения ГК при COVID-19 слишком рано. Необходимо проведение масштабных исследований с определением четких показаний к назначению ГК, оптимальных сроков, дозы и продолжительности лечения.

Антицитокиновая терапия

У некоторых пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 развиваются легочные осложнения, которые могут перейти в форму ОРДС и наиболее тяжелую стадию заболевания — синдром внелегочного системного гипервоспаления [138]. В многочисленных исследованиях [57, 61, 64, 139–142] показано, что гипервоспаление и цитокиновый шторм, а также повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-6, -8, -2, -10, TNF- α , IFN- α коррелируют с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным исходом для пациентов.

Моноклональные антитела к IL-6. После сообщений о том, что IL-6 является критическим фактором развития ассоциированного с COVID-19 цитокинового шторма, моноклональные антитела к IL-6 были предложены в качестве терапевтического средства [141]. Проводятся клинические исследования оценки эффективности таргетной терапии моноклональными антителами против IL-6R (тоцилизумабом, сарилумабом, силтуксимабом) при пневмонии, обусловленной COVID-19. В настоящее время представлены лишь предварительные результаты.

Так, F. Perrone с соавт. [143] показали, что тоцилизумаб снижал летальность на 30-е сутки у пациентов, которые исходно не нуждались в ИВЛ (по сравнению с группой без применения препарата), и не оказывал значительного токсического эффекта. X. Xu с коллегами [144] сообщили о результатах исследования пациентов с COVID-19, получавших однократно тоцилизумаб вместе с лопинавиром, метилпреднизолоном и кислородной терапией. Тоцилизумаб способствовал восстановлению количества лимфоцитов у 10 из 20 пациентов и разрешению пневмонии у 19 из 20 больных (по данным КТ органов грудной клетки). У всех пациентов наблюдалось улучшение симптоматики и отсутствие вторичных легочных инфекций.

В ретроспективном исследовании установлена связь между приемом тоцилизумаба и снижением вероятности поступления в отделение интенсивной терапии, а также потребностью в ИВЛ. Тем не менее у 30 пациентов с тяжелой пневмонией, обусловленной

COVID-19, значительного снижения летальности не наблюдалось [145].

Сообщается [146], что 3-я фаза продолжающегося масштабного исследования сарилумаба будет продолжена только в «критической» группе пациентов, в которой исходы заболевания улучшились в отличие от «тяжелой» группы.

Согласно российским рекомендациям, таргетную терапию ингибиторами IL-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) или IL-1 β (канакинумабом) в комбинации с ГК целесообразно инициировать до развития тяжелого поражения легких для подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности [147].

Гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ) является гемопоезическим фактором роста и ключевым медиатором воспаления тканей. ГМ-КСФ имеет несколько клеточных источников, включая моноциты, макрофаги, Т-клетки, В-клетки, нейтрофилы и резидентные клетки тканей [148]. ГМ-КСФ оказывает множественное провоспалительное действие на миелоидные клетки, включая макрофаги, моноциты и нейтрофилы, передавая сигналы через комплекс рецепторов ГМ-КСФ- α/β , который экспрессируется на миелоидных клетках. ГМ-КСФ стимулирует выживаемость и поляризует провоспалительные фенотипы моноцитов/макрофагов, которые в первую очередь продуцируют провоспалительные цитокины, включая TNF- α , IL-1 β и IL-6. ГМ-КСФ также увеличивает выживаемость нейтрофилов, стимулирует их окислительный взрыв, усиливает фагоцитоз, способствует адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и переносу нейтрофилов в места воспаления [148]. У здоровых людей ГМ-КСФ не обнаруживается в циркулирующей крови, однако определяется в плазме некоторых госпитализированных пациентов с COVID-19 [32]. Показано, что терапевтическое ингибирование передачи сигналов ГМ-КСФ под действием маврилиумаба у пациентов с ревматоидным артритом снижает уровень IL-6 в сыворотке циркулирующей крови и косвенно подавляет активацию Т-клеток [149]. Первый опыт лечения пациентов с тяжелым поражением легких, обусловленным COVID-19, с помощью моноклонального антитела к рецептору ГМ-КСФ (маврилимумаба) продемонстрировал хорошую переносимость и клиническую пользу за счет снижения лихорадки и улучшения оксигенации. Блокирование ГМ-КСФ может остановить иммунопатологию, вызванную вирусом. В настоящее время изучается эффективность и безопасность маврилиумаба и отилимаба при поражении легких, обусловленном COVID-19.

Янус-киназы регулируют трансдукцию сигнала в иммунные клетки. Ингибирование продукции цитокинов и активности янус-киназ низкомолекулярными синтетическими препаратами позволяет блокировать цитокиновый шторм [147]. Установлено, что ингибитор янус-киназ барицитиниб обладает способностью препятствовать продукции IL-6 [150]. Однако его при-

менение может приводить к увеличению количества NK-клеток, как показано у пациентов с ревматоидным артритом, получавших барицитиниб [151], и таким образом пагубно влиять на состояние пациентов с тяжелым течением COVID-19. Клинические исследования барицитиниба, тофацитиниба и руксолитиниба у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести продолжаются.

Согласно российским рекомендациям, назначение ингибиторов янус-киназ — препаратов барицитиниба и тофацитиниба — возможно при среднетяжелой форме пневмонии с целью подавления гипертрофического воспаления и предотвращения развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19 [147].

Анакинра. Nod-подобные рецепторы играют важную роль во врожденном иммунитете: они защищают организм от широкого спектра патогенных раздражителей, включая РНК-вирусы [152]. Известно, что SARS-CoV индуцирует под-подобный рецептор NLRP3, который в свою очередь стимулирует каспазу-1 — молекулу, ответственную за активацию и обильное высвобождение IL-1 β и IL-18 [153]. IL-1 β и IL-18 могут быть успешно ингибированы анакинрой — рекомбинантным антагонистом человеческого IL-1 [154]. Проводится изучение (NCT04339712, NCT04330638) разных режимов дозирования анакинры: от 100 мг ежедневной подкожной инъекции в течение 28 дней до 400–600 мг/сут внутривенно в течение 5–7 дней при COVID-19.

Колхицин применяют для лечения подагры и семейной средиземноморской лихорадки. В последние годы этот препарат используют в лечении сердечно-сосудистых заболеваний для снижения риска ишемических осложнений [155]. Возможный механизм действия колхицина при COVID-19 заключается в его воздействии на молекулы клеточной адгезии, на воспалительные хемокины. Колхицин может ингибировать активацию NLRP3 в инфламмосоме и дополнительно непосредственно ингибировать синтез TNF- α и IL-6 [156]. Колхицин связывается с внутриклеточным белком тубулином, что препятствует проникновению вируса в ядро клетки и его последующей репликации, в результате чего снижается вирусная нагрузка [157]. В рандомизированном исследовании GRECCO-19 показано, что лечение больных COVID-19 колхицином способствует сокращению сроков нормализации клинического состояния, при этом значимого снижения уровня СРБ не наблюдается [156]. В исследовании COLCORONA [158] сообщается, что применение колхицина у амбулаторных пациентов с COVID-19 снижает риск госпитализации на 25%, смерти — на 44%, необходимости вентиляции легких — на 50%.

Исследования, изучающие эффективность обычных терапевтических доз колхицина при лечении COVID-19, в том числе и в России (NCT04322682, NCT04328480, NCT04326790, NCT04403243), продолжаются.

Ингибиторы иммунных контрольных точек. В последнее время расширяется использование в качестве противоопухолевой терапии ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) — антител, блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1) [159]. Данные о заболеваемости и смертности, связанной с COVID-19 у онкологических больных, получающих ИИКТ, противоречивы. Ряд авторов [160–162] отмечают, что у этих пациентов не наблюдается повышенной уязвимости к инфекции SARS-CoV-2.

Все больше данных свидетельствует о том, что ИИКТ могут быть полезны в лечении вирусных инфекций, предотвращая истощение Т-клеток. Однако некоторые онкологические больные, получающие ИИКТ, нуждаются в иммуносупрессивной терапии аутоиммунных побочных эффектов, которая в свою очередь может способствовать тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности применения данного вида терапии у пациентов с COVID-19.

Мезенхимальные стволовые клетки

Мультитентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) присутствуют в большинстве тканей человека, включая пуповину. Предполагается, что МСК могут уменьшить острое повреждение легких и ингибировать клеточно-опосредованный воспалительный ответ, вызванный SARS-CoV-2. В МСК отсутствует рецептор ACE2, который SARS-CoV-2 использует для проникновения вируса в клетки, следовательно они устойчивы к инфекции [163, 164].

В пилотном клиническом исследовании по внутривенной трансплантации МСК в Китае участвовали 10 пациентов с подтвержденным COVID-19. Семь пациентов (1 — с критически тяжелым течением, 4 — с тяжелым COVID-19 и 2 — с обычным) получали МСК; 3 пациента в тяжелом состоянии — плацебо. Все больные, которым вводили МСК, выздоровели. Среди пациентов контрольной группы 1 человек умер, у одного развился ОРДС и один остался в стабильно тяжелом состоянии [165]. В другом пилотном исследовании [166] 29 пациентов с тяжелой формой COVID-19 получили стандартную терапию (кислород, умифеновир/осельтамивир, антибиотики по показаниям и ГК); 12 — стандартную терапию и инфузию МСК пуповины человека (hUC-MSC). Все пациенты, которым внутривенно вводили hUC-MSC, выздоровели, механическая вентиляция легких им не потребовалась. У 4 пациентов контрольной группы состояние ухудшилось, им потребовалась ИВЛ, трое из них умерли. Однако результаты не являются статистически значимыми, так как объем выборки был небольшим.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что избыточный воспалительный ответ с признаками цитокиново-

го шторма вызывает тяжелое течение заболевания и ухудшает прогноз при COVID-19. В настоящее время проводятся сотни исследований, нацеленных как на вирус SARS-CoV-2, так и на последующее гипервоспаление [167]. Препараты, используемые в повседневной ревматологической практике, могут представлять собой потенциальные варианты терапии COVID-19 благодаря не только своему противовоспалительному эффекту, но и некоторым присущим им противовирусным свойствам.

Вакцинопрофилактика

SARS-CoV-2 является новым вирусом, поэтому длительность протективного иммунитета после перенесенной инфекции не определена, однако существует вероятность быстрого снижения естественного иммунитета [168].

Одна из проблем, связанная с разработкой вакцины против SARS-CoV-2, заключается в том, что иммунный ответ, опосредованный вакциной, может вызвать острый ответ на саму вакцину или усиление инфекции при контакте с вирусом за счет увеличения Т-клеток и синдрома антителозависимого усиления [169]. Кроме того, некоторые вирусы используют антитела для проникновения в клетки-мишени [170–172]. Усиление заболеваемости после заражения вакцинированных лиц уже наблюдалось, например при кори, респираторно-синцитиальном вирусе и вирусе Денге [173–175].

В настоящее время разрабатываются и проходят доклинические и клинические исследования следующие виды вакцин против SARS-CoV-2: инактивированные; живые аттенуированные; белковые субъединичные; векторные; на основе синтетических вирусоподобных частиц и нуклеиновых кислот — ДНК и РНК [168, 176, 177] (см. таблицу).

Большинство вакцин нацелено на S-белок SARS-CoV-2. Однако предыдущий опыт показывает, что нуклеокапсид (N) коронавируса также иммуногенен — антитела против N-белка SARS-CoV-1 образуются в большем титре и присутствуют дольше, чем антитела против белка S у выздоровевших пациентов [178]. Неизвестно, является ли N-белок потенциальным защитным иммуногеном для SARS-CoV-2, хотя вакцинные препараты, использующие целостный вирус (инактивированная, живая аттенуированная вакцина), потенциально будут включать N-белок.

Первой вакциной, одобренной ВОЗ, стала BNT162b2 (Pfizer, Inc., США и BioNTech, Германия). Она состоит из липидных наночастиц, модифицированных нуклеозидами мРНК, кодирующей гликопротеин S вируса SARS-CoV-2 [179].

Доклинические испытания показали как клеточные, так и гуморальные иммунные ответы против SARS-CoV-2 у мышей [180], клинические (фаза I/II) — образование нейтрализующих антител при однократном введении вакцины [181]. Рандомизированное исследование (фаза II/III) с участием 43 548 человек показало,

Наиболее известные вакцины (основано на [168] и [177])

Типы вакцин	Название и производитель	Направленность на антиген	Статус заявки в ВОЗ
мРНК	BNT162b2 (Pfizer, Inc., США, BioNTech, Германия)	Спайк	Одобрена
	mRNA-1273 (Moderna, США)	Стабилизированный спайк	Одобрена
	Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection (CureVac, Германия)	Спайк	На рассмотрении
Векторные	AZD1222 (AstraZeneca и University of Oxford, Великобритания)	Спайк	Одобрена
	Ad26.COVS.S (Janssen Pharmaceutica of Johnson & Johnson, Бельгия, США)	Спайк	Одобрена
	Sputnik V (The Gamaleya National Center, Россия)	Спайк	На рассмотрении
	Ad5-nCoV (CanSinoBIO, Китай)	Спайк	На рассмотрении
Белковые	EpiVacCorona (State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector" of Rospotrebnadzor, Россия)	Множественные эпитопы	На рассмотрении
	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell) (Zhifei Longcom, Китай)	RBD-димер	На рассмотрении
	SCB-2019 (Clover Biopharmaceuticals, Китай)	Тримерный S-белок с квасцовым адъювантом	На рассмотрении
	Cuba Soberana 01, Soberana 02, Soberana Plus (BioCubaFarma, Куба)	Белковые субъединицы	На рассмотрении
Инактивированные	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV) (Sinopharm/Beijing Bio-Institute of Biological Products Co-Ltd, Китай)	Целый вирус	Одобрена
	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (Sinovac, Китай)	Целый инактивированный вирус	На рассмотрении
	COVAXIN (Bharat Biotech, Индия)	Целый вирус	На рассмотрении
	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) (Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products Co-Ltd, Ch Китай)	Целый вирус	На рассмотрении
Вирусоподобные частицы/нано-частицы	NVX-CoV2373/Covovax (Novavax, США)	Спайк	На рассмотрении

что двухдозный режим введения BNT162b2 обеспечил 95% защиту от COVID-19 у лиц в возрасте 16 лет и старше. Безопасность препарата в течение 2 мес была аналогична безопасности других противовирусных вакцин [182].

Второй и третьей стали вакцины, разработанные компанией AstraZeneca и Оксфордским университетом. Один вариант производится в Южной Корее, другой — в Индии. AZD1222 представляет собой векторную вакцину на основе аденовируса шимпанзе ChAdOx1, несущего ген S-белка коронавируса. Предварительные результаты I/II фазы исследования показали, что сероконверсия вируснейтрализующих антител наблюдалась в 91% случаев после введения одной дозы и в 100% — после двух доз вакцины. Также зарегистрирован IFN-γ-ответ [183]. Гуморальные ответы на спайк-белок SARS-CoV-2 достигли пика на 28-й день после вакцинации, а клеточные ответы были индуцированы у всех участников на 14-й день. Нейтрализующие антитела продуцировались у всех участников после введения второй дозы вакцины. Кроме того, наблюдалась сильная клеточная и гуморальная иммуногенность. Местные и системные побочные реакции легкой и умеренной степени тяже-

сти (боль в месте инъекции, озноб, недомогание и головная боль) достигали пика в первый день вакцинации и купировались парацетамолом [183].

Четвертой вакциной, рекомендованной ВОЗ для использования в чрезвычайных ситуациях, является однокомпонентный препарат компании Janssen Pharmaceutica of Johnson & Johnson (Бельгия, США).

По итогам промежуточного анализа III фазы клинических испытаний, эффективность разовой дозы векторной вакцины Ad26.COVS.S составила 66,1% в предотвращении умеренных и тяжелых/критических форм заболеваний и 85% — в предотвращении тяжелых/критических форм заболеваний среди всех участников исследования из разных регионов через 28 дней после вакцинации. Защита от вируса появляется уже на 14-й день после процедуры [184].

Следующей (пятой) одобренной ВОЗ вакциной стала mRNA-1273 (Moderna, США), созданная на основе мРНК. Доклинические исследования показали, что она эффективно защищает мышей против вируса [185]. В I фазе клинических исследований вакцина показала иммуногенность, достигнута 100% сероконверсия после второй дозы вакцины [186], титр антител нарастал с увеличением вводимой дозы. По результатам

III фазы исследования вакцина mRNA-1273 эффективна в 94,1% случаев в предотвращении заболевания COVID-19. Выявлялись системные побочные эффекты легкой, умеренной и тяжелой степени, причем следует отметить, что тяжесть их была значительно больше после второй вакцинации и применения высоких доз вакцины. Антигенспецифические Т-клетки чаще обнаруживались в группе применения вакцины в дозе 100 мкг [187].

Шестым препаратом, получившим одобрение ВОЗ, стала вакцина SARS-CoV-2 (Vero Cell) (Sinopharm, Китай), созданная на основе инактивированного коронавируса. Испытания вакцины на третьем этапе показали, что ее эффективность в профилактике симптомной формы заболевания и госпитализации, обусловленной COVID-19, составляет 79% для всех возрастных групп, что ниже, чем у Pfizer и Moderna [188].

В России на сегодняшний день зарегистрированы три вакцины: «Спутник V» (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи), «ЭпиВакКорона» (Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора) и «КовиВак» (Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН).

«Спутник V» (Gam-COVID-Vac/Sputnik V) — это векторная вакцина на основе двух различных аденовирусных векторов — Ad26 и Ad5 [189].

Результаты I и II фаз клинических исследований показали, что вакцина обладает высокой иммуногенностью и вызывает сильные гуморальные и клеточные иммунные ответы у 100% здоровых взрослых добровольцев, при этом титры антител у вакцинированных участников выше, чем у рекомвалесцентом COVID-19. Наиболее частыми побочными эффектами были боль в месте инъекции (58%), гипертермия (50%), головная боль (42%), астения (28%), а также боль в мышцах и суставах (24%). Большинство нежелательных явлений были умеренными, менее выраженными при введении лиофилизированной вакцины [189].

Промежуточный анализ III фазы клинических исследований показал, что эффективность вакцины составила 91,6% (95% CI 85,6–95,2), в том числе и в группе людей старше 60 лет. По данным работы [190], «Спутник V» на 100% защищает от среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

Вакцина «ЭпиВакКорона» (EpiVacCorona) состоит из химически синтезированных пептидных иммуногенов S-белка коронавируса SARS-CoV-2, конъюгированных с белком-носителем, и адсорбируется на гидроксиде алюминия. Результаты I и II фаз клинических исследований показали, что у 100% добровольцев вакцинация вызывала выработку антител, специфичных к антигенам, из которых состоит вакцина. Сероконверсия с титром нейтрализующих антител $\geq 1:20$ была зарегистрирована в 100% случаев через 21 день после второй дозы иммунизации [191].

«КовиВак» (CoviVac) — последняя российская

разработка, созданная на платформе детской инактивированной полиомиелитной вакцины. «КовиВак» имитирует природный процесс борьбы организма с вирусом, а не только блокирует его S-белок. Препарат «КовиВак» основан на целом вирусе, поэтому он эффективен против большинства вариантов или мутаций SARS-CoV-2 [192].

В последнее время в научных публикациях появляются доказательства наличия так называемого тренированного иммунитета, способного защитить от COVID-19. Этот принцип основывается на неспецифическом усилении иммунных реакций с помощью вакцины БЦЖ (*Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette–Guérin) или других микробных соединений. Способность вакцины БЦЖ индуцировать «тренированный» иммунитет, стимулировать противовирусный иммунный ответ показана в экспериментах на животных и в клинических испытаниях. В нескольких странах проводятся рандомизированные клинические исследования в уязвимых группах населения по изучению возможности усиления протекции против COVID-19 путем БЦЖ-вакцинации. Кроме того, важно определить, какой штамм БЦЖ и какая именно вакцина могут выработать наиболее сильный иммунитет [193, 194].

Пока еще слишком рано делать выводы о том, насколько эффективны будут вакцины против SARS-CoV-2 и какова их роль в снижении бремени пандемии.

Заключение

Быстрое распространение SARS-CoV-2 и драматическое развитие ситуации во всем мире способствовали появлению большого количества научных работ, которые пролили некоторый свет на иммунологию новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в течение нескольких месяцев после начала пандемии. Изучение прошлых вспышек инфекций, связанных с SARS-CoV-1 и MERS-CoV, заложило основу для последующих исследований. Тем не менее иммунные реакции на SARS-CoV-2 отличаются от наблюдаемых при других коронавирусных инфекциях. Значительная часть людей бессимптомна, несмотря на инфекцию, что свидетельствует о различиях в иммунном ответе хозяина. Кроме того, SARS-CoV-2 имеет более длительный инкубационный период и более высокую скорость передачи, чем другие коронавирусы. В связи с этим для разработки средств эффективного лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции необходимо четкое понимание иммунологических аспектов взаимодействия вируса и макроорганизма, а также механизмов иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Вклад авторов: Н.А. Любавина — концепция и дизайн исследования, написание разделов «Противовоспалительная терапия», «Антицитокиновая терапия», «Вакцинопрофилактика», редактирование рукописи; С.Г. Сальцев — поиск и систематизация ли-

тературных источников; Н.В. Меньков — написание раздела «Мезенхимальные стволовые клетки», редактирование статьи; Л.В. Тюрикова — написание разделов «Врожденные лимфоидные клетки», «Моноциты/макрофаги и дендритические клетки»; С.С. Пластинина — написание раздела «Т-лимфоциты», редактирование рукописи; М.Л. Шония и А.А. Туличев — написание раздела «Применение нейтрализующих антител и плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19», редактирование статьи; М.Ю. Милутина — написание раздела «Интерферонотерапия», редактирование статьи; Е.В. Макарова — написание разделов «Врожденный иммунный ответ», «Гуморальный иммунный ответ», критический анализ и научное редактирование рукописи.

Финансирование исследования. Исследование выполнено за счет средств Российского фонда фундаментальных исследований, грант №20-115-50332.

Конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. URL: <https://covid19.who.int>.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239–1242, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
3. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14(8): 523–534, <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
4. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.J., Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(3): 226–236, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>.
5. Du L., Yang Y., Zhou Y., Lu L., Li F., Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21(2): 131–143, <https://doi.org/10.1080/1472822.2.2017.1271415>.
6. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. COVID-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1268–1269, <https://doi.org/10.1056/nejme2002387>.
7. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8): 875–879, <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
8. Guo Y., Korteweg C., McNutt M.A., Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res* 2008; 133(1): 4–12, <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.022>.
9. Lukassen S., Chua L.R., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T., Winter H., Meister M., Veith C., Boots A.W., Hennig B.P., Kreuter M., Conrad C., Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 2020; 39(10): e105114, <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>.
10. Guzzi P.H., Mercatelli D., Ceraolo C., Giorgi F.M. Master regulator analysis of the SARS-CoV-2/human interactome. *J Clin Med* 2020; 9(4): 982, <https://doi.org/10.3390/jcm9040982>.
11. Sokolowska M., Lukasik Z.M., Agache I., Akdis C.A., Akdis D., Akdis M., Barcik W., Brough H.A., Eiwegger T., Eljaszewicz A., Eyerich S., Feleszko W., Gomez-Casado C., Hoffmann-Sommergruber K., Janda J., Jiménez-Saiz R., Jutel M., Knol E.F., Kortekaas Krohn I., Kothari A., Makowska J., Moniuszko M., Morita H., O'Mahony L., Nadeau K., Ozdemir C., Pali-Schöll I., Palomares O., Papaleo F., Prunicki M., Schmidt-Weber C.B., Sediva A., Schwarze J., Shamji M.H., Tramper-Stranders G.A., van de Veen W., Untersmayr E. Immunology of COVID-19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives — a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2020; 75(10): 2445–2476, <https://doi.org/10.1111/all.14462>.
12. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19(2): 181–193, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>.
13. Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J., Wohlford-Lenane C., Abrahante J.E., Mack M., Sompallae R., McCray P.B. Jr., Meyerholz D.K., Perlman S. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 2019; 129(9): 3625–3639, <https://doi.org/10.1172/jci126363>.
14. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S., Hoagland D., Møller R., Jordan T.X., Oishi K., Panis M., Sachs D., Wang T.T., Schwartz R.E., Lim J.K., Albrecht R.A., tenOever B.R. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181(5): 1036–1045, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
15. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M., Rajsbaum R., Menachery V.D. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv* 2020; 2020.03.07.982264, <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
16. Mantlo E.K., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res* 2020; 179: 104811, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>.
17. Stanifer M.L., Kee C., Cortese M., Zumaran C.M., Triana S., Mukenhirn M., Kraeusslich H.G., Alexandrov T., Bartenschlager R., Boulant S. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection, replication and spread in primary human intestinal epithelial cells. *Cell Reports* 2020; 32(1): 197863, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107863>.
18. Cameron M.J., Kelvin A.A., Leon A.J., Cameron C.M., Ran L., Xu L., Chu Y.K., Danesh A., Fang Y., Li Q., Anderson A., Couch R.C., Paquette S.G., Fomukong N.G., Kistner O., Lauchart M., Rowe T., Harrod K.S., Jonsson C.B., Kelvin D.J. Lack of innate interferon responses during SARS coronavirus infection in a vaccination and reinfection ferret model. *PLoS One* 2012; 7(9): e45842, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045842>.
19. Minakshi R., Padhan K., Rani M., Khan N., Ahmad F., Jameel S. The SARS coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PLoS One*

2009; 4(12): e8342, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008342>.

20. Wathélet M.G., Orr M., Frieman M.B., Baric R.S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol* 2007; 81(21): 11620–11633, <https://doi.org/10.1128/jvi.00702-07>.

21. Spiegel M., Pichlmair A., Martínez-Sobrido L., Cros J., García-Sastre A., Haller O., Weber F. Inhibition of Beta interferon induction by severe acute respiratory syndrome coronavirus suggests a two-step model for activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 2005; 79(4): 2079–2086, <https://doi.org/10.1128/jvi.79.4.2079-2086.2005>.

22. Lu X., Pan J., Tao J., Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes* 2011; 42(1): 37–45, <https://doi.org/10.1007/s11262-010-0544-x>.

23. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P., Carlier N., Gauzit R., Morbieu C., Pène F., Marin N., Roche N., Szwebel T.A., Merklings S.H., Treluyer J.M., Veyer D., Mouthon L., Blanc C., Tharaux P.L., Rozenberg F., Fischer A., Duffy D., Rieux-Laucat F., Kernéis S., Terrier B. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020; 369(6504): 718–724, <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.

24. Li J., Guo M., Tian X., Liu C., Wang X., Yang X., Wu P., Xiao Z., Qu Y., Yin Y., Wang C., Zhang Y., Zhu Z., Liu Z., Peng C., Zhu T., Liang Q. Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *Med (NY)* 2021; 2(1): 99–112.e7, <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.07.002>.

25. Travaglini K.J., Nabhan A.N., Penland L., Sinha R., Gillich A., Sit R.V., Chang S., Conley S.D., Mori Y., Seita J., Berry G.J., Shrager J.B., Metzger R.J., Kuo C.S., Neff N., Weissman I.L., Quake S.R., Krasnow M.A. A molecular cell atlas of the human lung from single cell RNA sequencing. *Nature* 2020; 587(78350): 619–625, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2922-4>.

26. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.

27. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 2020; 221(11): 1762–1769, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.

28. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 762–768, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.

29. 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, <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.

30. National Research Project for SARS; Beijing Group. The involvement of natural killer cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004; 121(4): 507–511, <https://doi.org/10.1309/wpk7-y2xk-nf4c-bf3r>.

31. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., Roque J., Martínez-Colón G.J., McKechnie J.L., Iverson G.T., Ranganath T., Vergara R., Hollis T., Simpson L.J., Grant P., Subramanian A., Rogers A.J., Blish C.A. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. *Nature Medicine* 2020; 26(7): 1070–1076, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>.

32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).

33. Wang W., Liu X., Wu S., Lie P., Huang L., Li Y., Cheng L., Chen S., Nong L., Lin Y., He J. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *medRxiv* 2020; 222(9): 1444–1451, <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>.

34. Cifaldi L., Prencipe G., Caiello I., Bracaglia C., Locatelli F., De Benedetti F., Strippoli R. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(11): 3037–3046, <https://doi.org/10.1002/art.39295>.

35. Lee J., Lee S.H., Shin N., Jeong M., Kim M.S., Kim M.J., Yoon S.R., Chung J.W., Kim T.D., Choi I. Tumor necrosis factor- α enhances IL-15-induced natural killer cell differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386(4): 718–723, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.120>.

36. Guo C., Li B., Ma H., Wang X., Cai P., Yu Q., Zhu L., Jin L., Jiang C., Fang J., Liu Q., Zong D., Zhang W., Lu Y., Li K., Gao X., Fu B., Liu L., Ma X., Weng J., Wei H., Jin T., Lin J., Qu K. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3924, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17834-w>.

37. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F., Liu L., Amit I., Zhang S., Zhang Z. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine* 2020; 26: 842–844, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>.

38. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019; 10: 50, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.

39. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Sci Rev* 2020; 7(6): 998–1002, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.

40. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19(6): 102537, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.

41. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K., Weiss G. "Pumping iron" — how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch* 2017; 469(3–4): 397–418, <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>.
42. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 304–307, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>.
43. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.E., Katsaounou P., Ntaganou M., Kyriakopoulou M., Dimopoulos G., Koutsodimitropoulos I., Velissaris D., Koufargyris P., Karageorgos A., Katrini K., Lekakis V., Lupse M., Kotsaki A., Renieris G., Theodoulou D., Panou V., Koukaki E., Koulouris N., Gogos C., Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020; 27(6): 992–1000, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.
44. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *Natl Sci Rev* 2020; 7(6): 998–1002, <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
45. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033–1034, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0).
46. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E., Durbin J.E., Glenn J.S., Hartmann R., Kotenko S.V., Lazear H.M., O'Brien T.R., Odendall C., Onabajo O.O., Piontkivska H., Santer D.M., Reich N.C., Wack A., Zanon I. COVID-19 and emerging viral infections: the case for interferon lambda. *J Exp Med* 2020; 217(5): e20200653, <https://doi.org/10.1084/jem.20200653>.
47. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016; 8(8): 959–970, <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>.
48. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., Daßler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217(6), e20200652, <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
49. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1753–1766, <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>.
50. Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W., Paddock C.D., Bartlett J.H., Zaki S.R., Subbarao K. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4⁺ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol* 2010; 84(3): 1289–1301, <https://doi.org/10.1128/jvi.01281-09>.
51. Yang Y., Xiong Z., Zhang S., Yan Y., Nguyen J., Ng B., Lu H., Brendese J., Yang F., Wang H., Yang X.F. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochem J* 2005; 392(Pt 1): 135–143, <https://doi.org/10.1042/bj20050698>.
52. Cron R.Q., Chatham W.W. The rheumatologist's role in COVID-19. *J Rheumatol* 2020; 47(5): 639–642, <https://doi.org/10.3899/jrheum.200334>.
53. He Z., Zhao C., Dong Q., Zhuang H., Song S., Peng G., Dwyer D.E. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis* 2005; 9(6): 323–330, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.014>.
54. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130(5): 2620–2629, <https://doi.org/10.1172/jci137244>.
55. Nie S., Zhao X., Zhao K., Zhang Z., Zhang Z., Zhang Z. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042283>.
56. Zeng Q., Li Y.Z., Huang G., Wu W., Dong S.Y., Xu Y. Mortality of COVID-19 is associated with cellular immune function compared to immune function in Chinese Han population. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20031229>.
57. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11: 827, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
58. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E., Jia X., Nicholson S., Catton M., Cowie B., Tong S.Y.C., Lewin S.R., Kedzierska K. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(4): 453–455, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.
59. Liu B., Han J., Cheng X., Yu L., Zhang L., Wang W., Ni L., Wei C., Huang Y., Cheng Z. Persistent SARS-CoV-2 presence is accompanied with defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044768>.
60. Chu H., Zhou J., Wong B.H., Li C., Chan J.F., Cheng Z.S., Yang D., Wang D., Lee A.C., Li C., Yeung M.L., Cai J.P., Chan I.H.Y., Ho W.K., To K.K.W., Zheng B.Z., Yao Y., Qin C., Yuen K.Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis* 2016; 213(6): 904–914, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv380>.
61. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z., Qiang M., Xiang J., Zhang B., Chen Y. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
62. Kamphuis E., Junt T., Waibler Z., Forster R., Kalinke U. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood* 2006; 108(10): 3253–3261, <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027599>.
63. Shio L.R., Rosen D.B., Brdicková N., Xu Y., An J., Lanier L.L., Cyster J.G., Matloubian M. CD69 acts downstream of interferon- α/β to inhibit S1P₁ and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nature* 2006; 440(7083): 540–544, <https://doi.org/10.1038/nature04606>.
64. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J.,

- Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): 420–422, [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x).
65. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020; 33(6): 1007–1014, <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>.
66. Walter J.M., Helmin K.A., Abdala-Valencia H., Wunderink R.G., Singer B.D. Multidimensional assessment of alveolar T cells in critically ill patients. *JCI Insight* 2018; 3(17): e123287, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123287>.
67. Lei L., Qian H., Yang X., Zhou X., Zhang X., Zhang D., Dai T., Guo R., Shi L., Cheng Y., Zhang B., Hu J., Guo Y. The phenotypic changes of $\gamma\delta$ T cells in COVID-19 patients. *J Cell Mol Med* 2020, 24(19): 11603–11606, <https://doi.org/10.1111/jcmm.15620>.
68. Ni L., Ye F., Chen M.L., Feng Y., Deng Y.Q., Zhao H., Wei P., Ge J., Gou M., Li X., Sun L., Cao T., Wang P., Zhou C., Zhang R., Liang P., Guo H., Wang X., Qin C.F., Chen F., Dong C. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* 2020; 52(6): 971–977.e3, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>.
69. 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, <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>.
70. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P., Grifoni A., Okba N.M.A., Endeman H., van den Akker J.P.C., Molenkamp R., Koopmans M.P.G., van Gorp E.C.M., Haagmans B.L., de Swart R.L., Sette A., de Vries R.D. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol* 2020; 5(48): <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20062349>.
71. Zhang G., Nie S., Zhang Z., Zhang Z. Longitudinal change of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020; 222(2): 183–188, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa229>.
72. Huang A.T., Garcia-Carreras B., Hitchings M.D.T., Yang B., Katzelnick L., Rattigan S.M., Borgert B., Moreno C., Solomon B.D., Rodriguez-Barraquer I., Lessler J., Salje H., Burke D., Wesolowski A., Cummings D.A.T. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Nat Commun* 2020; 11(1): 4704, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>.
73. Yuan M., Liu H., Wu N.C., Wilson I.A. Recognition of the SARS-CoV-2 receptor binding domain by neutralizing antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 538: 192–203, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.012>.
74. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S., Tam A.R., Wu T.C., Lung D.C., Yip C.C.Y., Cai J.P., Chan J.M.C., Chik T.S.H., Lau D.P.L., Choi C.Y.C., Chen L.L., Chan W.M., Chan K.-H., Ip J.D., Ng A.C.K., Poon R.W.S., Luo C.T., Cheng V.C.C., Chan J.F.W., Hung I.F.N., Chen Z., Chen H., Yuen K.Y. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(5): 565–574, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1).
75. Wu F., Wang A., Liu M., Wang Q., Chen J., Xia S., Ling Y., Zhang Y., Xun J., Lu L., Jiang S., Lu H., Wen Y., Huang J. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
76. Liu W., Fontanet A., Zhang P.H., Zhan L., Xin Z.T., Baril L., Tang F., Lv H., Cao W.H. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2006; 193(6): 792–795, <https://doi.org/10.1086/500469>.
77. Alshukairi A.N., Khalid I., Ahmed W.A., Dada A.M., Bayumi D.T., Malic L.S., Althawadi S., Ignacio K., Alsalmi H.S., Al-Abdely H.M., Wali G.Y., Qushmaq I.A., Alraddadi B.M., Perlman S. Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(6): 1113–1115, <https://doi.org/10.3201/eid2206.160010>.
78. Long Q.X., Liu B.Z., Deng H.J., Wu G.C., Deng K., Chen Y.K., Liao P., Qiu J.F., Lin Y., Cai X.F., Wang D.Q., Hu Y., Ren J.H., Tang N., Xu Y.Y., Yu L.H., Mo Z., Gong F., Zhang X.L., Tian W.G., Hu L., Zhang X.X., Xiang J.L., Du H.X., Liu H.W., Lang C.H., Luo X.H., Wu S.B., Cui X.P., Zhou Z., Zhu M.M., Wang J., Xue C.J., Li X.F., Wang L., Li Z.J., Wang K., Niu C.C., Yang Q.J., Tang X.J., Zhang Y., Liu X.M., Li J.J., Zhang D.C., Zhang F., Liu P., Yuan J., Li Q., Hu J.L., Chen J., Huang A.L. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(6): 845–848, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>.
79. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C.S., Wang Y., Wu C., Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q.W., Xu S.Y., Zhu H.D., Xu Y.C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 778–785, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
80. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581(7809): 465–469, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
81. Lou B., Li T.D., Zheng S.F., Su Y.Y., Li Z.Y., Liu W., Yu F., Ge S.X., Zou Q.D., Yuan Q., Lin S., Hong C.M., Yao X.Y., Zhang X.J., Wu D.H., Zhou G.L., Hou W.H., Li T.T., Zhang Y.L., Zhang S.Y., Fan J., Zhang J., Xia N.S., Chen Y. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020; 56(2): 2000763, <https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>.
82. Fafi-Kremer S., Bruel T., Madec Y., Grant R., Tondeur L., Grzelak L., Staropoli I., Anna F., Souque F., Fernandes-Pellerin S., Jolly N., Renaudat C., Ungeheuer M.-N., Schmidt-Mutter C., Collongues N., Bolle A., Velay A., Lefebvre N., Mielcarek M., Meyer N., Rey D., Charneau P., Hoen B., De Seze J., Schwartz O., Fontanet A. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *EBioMedicine* 2020; 59: 102915, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102915>.
83. Okba N.M.A., Müller M.A., Li W., Wang C., GeurtsvanKessel C.H., Corman V.M., Lamers M.M., Sikkema R.S., de Bruin E., Chandler F.D., Yazdanpanah Y., Hingrat Q.L., Descamps D., Houhou-Fidouh N., Reusken C.B.E.M., Bosch B.J., Drosten C., Koopmans M.P.G., Haagmans B.L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in

- coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7): 1478–1488, <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>.
84. Marklund E., Leach S., Axelsson H., Nyström K., Norder H., Bemark M., Angeletti D., Lundgren A., Nilsson S., Andersson L.M., Yilmaz A., Lindh M., Liljeqvist J.Å., Gisslén M. Serum-IgG responses to SARS-CoV-2 after mild and severe COVID-19 infection and analysis of IgG non-responders. *PLoS One* 2020; 15(10): e0241104, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241104>.
85. Pinto D., Park Y.J., Beltramello M., Walls A.C., Tortorici M.A., Bianchi S., Jaconi S., Culap K., Zatta F., De Marco A., Peter A., Guarino B., Spreafico R., Cameroni E., Case J.B., Chen R.E., Havenar-Daughton C., Snell G., Telenti A., Virgin H.W., Lanzavecchia A., Diamond M.S., Fink K., Velesler D., Corti D. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* 2020; 583(7815): 290–295, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>.
86. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., Li Q., Deng H.J., Yuan J., Hu J.L., Xu W., Zhang Y., Lv F.J., Su K., Zhang F., Gong J., Wu B., Liu X.M., Li J.J., Qiu J.F., Chen J., Huang A.L. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020; 26(8): 1200–1204, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.
87. Wajnberg A., Amanat A., Firpo A., Altman D.R., Bailey M.J., Mansour M., McMahon M., Meade P., Mendu D.R., Muellers K., Stadlbauer D., Stone K., Strohmeier S., Aberg J., Reich D.L., Kramer F., Cordon-Cardo C. SARS-CoV-2 infection induces robust, neutralizing antibody responses that are stable for at least three months. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.07.14.20151126>.
88. Xiao A.T., Gao C., Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect* 2020; 81(1): 147–178, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>.
89. Cervia C., Nilsson J., Zurbuchen Y., Valaperti A., Schreiner J., Wolfensberger A., Raebler M.E., Adamo S., Weigang S., Emmenegger M., Hasler S., Bosshard P.P., De Cecco E., Bächli E., Rudiger A., Stüssli-Helbling M., Huber L.C., Zinkernagel A.S., Schaer D.J., Aguzzi A., Kochs G., Held U., Probst-Müller E., Rampini S.K., Boyman O. Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(2): 545–557.e9, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.040>.
90. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., Wang X., Yuan J., Li T., Li J., Qian S., Hong C., Wang F., Liu Y., Wang Z., He Q., Li Z., He B., Zhang T., Fu Y., Ge S., Liu L., Zhang J., Xia N., Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71(16): 2027–2034, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
91. Zeng F., Dai C., Cai P., Wang J., Xu L., Li J., Hu G., Wang Z., Zheng F., Wang L. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol* 2020; 92(10): 2050–2054, <https://doi.org/10.1002/jmv.25989>.
92. Davoudi-Monfared E., Rahmani H., Khalili H., Hajiabdolbaghi M., Salehi M., Abbasian L., Kazemzadeh H., Yekaninejad M.S. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(9): e01061-20, <https://doi.org/10.1128/aac.01061-20>.
93. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., Wang Z.H., Tebbutt S.J., Kollmann T.R., Fish E.N. Interferon-alpha2b treatment for COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 1061, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.
94. Major J., Crotta S., Llorian M., McCabe T.M., Gad H.H., Priestnall S.L., Hartmann R., Wack A. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science* 2020; 369(6504): 712–717, <https://doi.org/10.1126/science.abc2061>.
95. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity* 2019; 50(4): 907–923, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025>.
96. Galani I.E., Triantafyllia V., Eleminiadou E.E., Koltsida O., Stavropoulos A., Manioudaki M., Thanos D., Doyle S.E., Kotenko S.V., Thanopoulou K., Andreakos E. Interferon-λ mediates non-redundant front-line antiviral protection against influenza virus infection without compromising host fitness. *Immunity* 2017; 46(5): 875–890.e6, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.025>.
97. de Groen R.A., Boltjes A., Hou J., Liu B.S., McPhee F., Friberg J., Janssen H.L.A., Boonstra A. IFN-λ-mediated IL-12 production in macrophages induces IFN-γ production in human NK cells. *Eur J Immunol* 2015; 45(1): 250–259, <https://doi.org/10.1002/eji.201444903>.
98. Broggi A., Ghosh S., Sposito B., Spreafico R., Balzarini F., Lo Cascio A., Clementi N., De Santis M., Mancini N., Granucci F., Zanoni I. Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science* 2020; 369(6504): 706–712, <https://doi.org/10.1126/science.abc3545>.
99. Market M., Angka L., Martel A.B., Bastin D., Olanubi O., Tennakoon G., Boucher D.M., Ng J., Ardolino M., Auer R.C. Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell based immunotherapies. *Front Immunol* 2020; 11: 1512, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01512>.
100. Cao Z., Liu L., Du L., Zhang C., Jiang S., Li T., He Y. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Viral J* 2010; 7: 299, <https://doi.org/10.1186/1743-422x-7-299>.
101. Zhu Z., Chakraborti S., He Y., Roberts A., Sheahan T., Xiao X., Hensley L.E., Prabaharan P., Rockx B., Sidorov I.A., Corti D., Vogel L., Feng Y., Kim J.Q., Wang L.F., Baric R., Lanzavecchia A., Curtis K.M., Nabel G.J., Subbarao K., Jiang S., Dimitrov D.S. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(29): 12123–12128, <https://doi.org/10.1073/pnas.0701000104>.
102. Ying T., Li H., Lu L., Dimitrov D.S., Jiang S. Development of human neutralizing monoclonal antibodies for prevention and therapy of MERS-CoV infections. *Microbes Infect* 2015; 17(2): 142–148, <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.11.008>.
103. Chen X., Li R., Pan Z., Qian C., Yang Y., You R., Zhao J., Liu P., Gao L., Li Z., Huang Q., Xu L., Tang J., Tian Q., Yao W., Hu L., Yan X., Zhou X., Wu Y., Deng K., Zhang Z., Qian Z., Chen Y., Ye L. Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. *Cell Mol Immunol* 2020; 17(6): 647–649, <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0426-7>.
104. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhoire R., Musser B.J., Soo Y., Rofail D., Im J., Perry C., Pan C., Hosain R., Mahmood A., Davis J.D., Turner K.C., Hooper A.T., Hamilton J.D., Baum A., Kyratsous C.A., Kim Y., Cook A., Kampman W., Kohli A., Sachdeva Y., Graber X., Kowal B., DiCioccio T., Stahl N.,

Lipsich L., Braunstein N., Herman G., Yancopoulos G.D.; Trial Investigators. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 384(3): 238–251, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035002>.

105. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Catalano L., Liunbruno G.M., Grazzini G. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016; 14(2): 152–157, <https://doi.org/10.2450/2015.0131-15>.

106. Devasenapathy N., Ye Z., Loeb M., Fang F., Najafabadi B.T., Xiao Y., Couban R., Bégin P., Guyatt G. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020; 192(27): E745–E755, <https://doi.org/10.1503/cmaj.200642>.

107. Piechotta V., Chai K.L., Valk S.J., Doree C., Monsef I., Wood E.M., Lamikanra A., Kimber C., McQuilten Z., So-Osman C., Estcourt L.J., Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7(7): CD013600, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013600.pub2>.

108. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Wei J., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Z., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Z., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323(16): 1582–1589, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.

109. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J., Zhou M., Chen L., Meng S., Hu Y., Peng C., Yuan M., Huang J., Wang Z., Yu J., Gao X., Wang D., Yu X., Li L., Zhang J., Wu X., Li B., Xu Y., Chen W., Peng Y., Hu Y., Lin L., Liu X., Huang S., Zhou Z., Zhang L., Wang Y., Zhang Z., Deng K., Xia Z., Gong Q., Zhang W., Zheng X., Liu Y., Yang H., Zhou D., Yu D., Hou J., Shi Z., Chen S., Chen Z., Zhang X., Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(7): 9490–9496, <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>.

110. Zhang B., Liu S., Tan T., Huang W., Dong Y., Chen L., Chen Q., Zhang L., Zhong Q., Zhang X., Zou Y., Zhang S. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Chest* 2020; 158(1): e9–e13, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>.

111. Cheng Y., Wong R., Soo Y.O.Y., Wong W.S., Lee C.K., Ng M.H.L., Chan P., Wong K.C., Leung C.B., Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(1): 44–46, <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>.

112. Luke T.C., Kilbane E.M., Jackson J.L., Hoffman S.L. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145(8): 599–609, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139>.

113. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 398–340, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30141-9).

114. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.M., Lim W.S., Makki S., Rooney K.D., Nguyen-Van-Tam J.S., Beck C.R.; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and

hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211(1): 80–90, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>.

115. Joyner M.J., Carter R.E., Senefeld J.W., Klassen S.A., Mills J.R., Johnson P.W., Theel E.S., Wiggins C.C., Bruno K.A., Klompas A.M., Lesser E.R., Kunze K.L., Sexton M.A., Diaz Soto J.C., Baker S.E., Shepherd J.R.A., van Helmond N., Verdun N.C., Marks P., van Buskirk C.M., Winters J.L., Stubbs J.R., Rea R.F., Hodge D.O., Herasevich V., Whelan E.R., Clayburn A.J., Larson K.F., Ripoll J.G., Andersen K.J., Buras M.R., Vogt M.N.P., Dennis J.J., Regimbal R.J., Bauer P.R., Blair J.E., Paneth N.S., Fairweather D.L., Wright R.S., Casadevall A. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19. *New Eng J Med* 2021; 384(11): 1015–1027, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2031893>.

116. Ahn J.Y., Sohn Y., Lee S.H., Cho Y., Hyun J.H., Baek Y.J., Jeong S.J., Kim J.H., Ku N.S., Yeom J.S., Roh J., Ahn M.Y., Chin B.S., Kim Y.S., Lee H., Yong D., Kim H.O., Kim S., Choi J.Y. Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2020; 35(14): e149, <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e149>.

117. Pei S., Yuan X., Zhang Z., Yao R., Xie Y., Shen M., Li B., Chen X., Yin M. Convalescent plasma to treat COVID-19: Chinese strategy and experiences. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056440>.

118. Tanne J.H. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ* 2020; 368: m1256, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>.

119. Brown B.L., McCullough J. Treatment for emerging viruses: convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci* 2020; 59(3): 102790, <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102790>.

120. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., Jammal T.E., Walzer T., François B., Sèvea P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020; 19(7): 102567, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>.

121. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Le C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Eng J Med* 2020; 382(18): 1708–1720, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.

122. Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* 2020; 33(11): 2128–2138, <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>.

123. Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A., Aguilar G., Alba F., González-Higueras E., Conesa L.A., Martín-Rodríguez C., Díaz-Domínguez F.J., Serna-Grande P., Rivas R., Ferreres J., Belda J., Capilla L., Tallet A., Añón J.M., Fernández R.L., González-Martín J.M. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(3): 267–276, [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30417-5).

124. Villar J., Confalonieri M., Pastores S.M., Meduri G.U. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; 2(4): e0111, <https://doi.org/10.1097/cce.000000000000111>.
125. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Belizna C., Selva-O'Callaghan A., Pardos-Gea J., Quintana A., Mekinian A., Anunciacion-Llunell A., Miró-Mur F. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2020; 19(7): 102569, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102569>.
126. Jiang S., Liu T., Hu Y., Li R., Di X., Jin X., Wang Y., Wang K. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(26): e16239, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016239>.
127. Li H., Chen C., Hu F., Wang J., Zhao Q., Gale R.P., Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2020; 34(6): 1503–1511, <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>.
128. Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: a systematic review and a clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 971–978, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054>.
129. Veronese N., Demurtas J., Yang L., Tonelli R., Barbagallo M., Lopalco P., Lagolio E., Celotto S., Pizzolo D., Zou L., Tully M.A., Ilie P.C., Trott M., López-Sánchez G.F., Smith L. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: a systematic review of the literature. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 170, <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170>.
130. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdulmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A.M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Deeb A.M., Al Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R.A. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6): 757–767, <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172oc>.
131. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395(10223): 473–475, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
132. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3(9): e343, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
133. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693–704, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.
134. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., Annane D., Azevedo L.C.P., Berwanger O., Cavalcanti A.B., Dequin P.F., Du B., Emberson J., Fisher D., Giraudeau B., Gordon A.C., Granholm A., Green C., Haynes R., Heming N., Higgins J.P.T., Horby P., Jüni P., Landray M.J., Le Gouge A., Leclerc M., Lim W.S., Machado F.R., McArthur C., Meziani F., Møller M.H., Perner A., Petersen M.W., Savovic J., Tomazini B., Veiga V.C., Webb S., Marshall J.C. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330–1341, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
135. World Health Organization. *COVID-19 Clinical management: living guidance*. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
136. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E., Oczkowski S., Levy M.M., Derde L., Dziera A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertov D.S., Maitland K., Alshamsi F., Belley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden F.G., Evans L., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 854–887, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
137. van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., Neumann K.M.L., Boot P.C., Arbous S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care* 2020; 24(1): 696, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>.
138. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(5): 405–407, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
139. Chen Y., Feng Z., Diao B., Wang R., Wang G., Wang C., Tan Y., Liu L., Wang C., Liu Y., Yuan Z., Ren L., Wu Y., Chen Y. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>.
140. Gong J., Dong H., Xia S.Q., Huang Y.Z., Wang D.K., Zhao Y., Liu W.H., Tu S.H., Zhang M.M., Wang Q., Lu F.E. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 963, <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05681-5>.
141. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473–474, <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
142. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020; 30(6): 1–9, <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>.
143. Perrone F., Piccirillo M.C., Ascierio P.A., Salvarani C., Parrella R., Marata A.M., Popoli P., Ferraris L., Marrocco-Trischitta M.M., Ripamonti D., Binda F., Bonfanti P., Squillace N., Castelli F., Muesan M.L., Lichtner M., Calzetti C., Salerno N.D., Atripaldi L., Cascella M., Costantini M., Dolci G., Facciolo N.C., Fraganza F., Massari M., Montesarchio V., Mussini C., Negri E.A., Botti G., Cardone C., Gargiulo P., Gravina A., Schettino C., Arenare L., Chiodini P., Gallo C.; TOCIVID-19 investigators, Italy. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med* 2020; 18(1): 405, <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02573-9>.

144. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(20): 10970–10975, <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
145. Roumier M., Paule R., Groh M., Vallée A., Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861>.
146. Sanofi and Regeneron provide update on U.S. Phase 2/3 adaptive-designed trial in hospitalized COVID-19 patients. URL: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-12-58-00>.
147. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
148. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020) [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 9. (10/26/2020)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
149. Wicks I.P., Roberts A.W. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(1): 37–48, <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.161>.
150. Guo X., Higgs B.W., Bay-Jensen A.C., Wu Y., Karsdal M.A., Kuziora M., Godwood A., Close D., Ryan P.C., Roskos L.K., White W.I. Blockade of GM-CSF pathway induced sustained suppression of myeloid and T cell activities in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(1): 175–184, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex383>.
151. Spinelli F.R., Conti F., Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5(47), <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc5367>.
152. Tanaka Y., McInnes I.B., Taylor P.C., Byers N.L., Chen L., de Bono S., Issa M., Macias W.L., Rogai V., Rooney T.P., Schlichting D.E., Zuckerman S.H., Emery P. Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: an integrated analysis. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(12): 1923–1932, <https://doi.org/10.1002/art.40680>.
153. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019; 10: 50, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.
154. Nieto-Torres J.L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M., Regla-Nava J.A., Castaño-Rodríguez C., Fernandez-Delgado R., Torres J., Aguilera V.M., Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 in ammasome. *Virology* 2015; 485: 330–339, <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.08.010>.
155. Conti P., Gallenga C.E., Tetè G., Cara A., Ronconi G., Younes A., Toniato E., Ross R., Kritas S.K. How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(2): 333–338, <https://doi.org/10.23812/editorial-conti-2>.
156. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., López-Sendón J., Ostadal P., Koenig W., Angoulvant D., Grégoire J.C., Lavoie M.A., Dubé M.P., Rhainds D., Provencher M., Blondeau L., Orfanos A., L'Allier P.L., Guertin M.C., Roubille F. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497–2505, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912388>.
157. Devereux S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P., Metallidis S., Sianos G., Baltagiannis S., Panagopoulos P., Dolianitis K., Randou E., Syrigos K., Kotanidou A., Koulouris N.G., Milionis H., Sipsas N., Gogos C., Tsoukalas G., Olympios C.D., Tsagalou E., Migdalis I., Gerakari S., Angelidis C., Alexopoulos D., Davlourous P., Hahalis G., Kanonidis I., Katritsis D., Kolettis T., Manolis A.S., Michalis L., Naka K.K., Pyrgakis V.N., Toutouzas K.P., Triposkiadis F., Tsioufis K., Vavouranakis E., Martínéz-Dolz L., Reimers B., Stefanini G.G., Cleman M., Goudevenos J., Tsiodras S., Tousoulis D., Iliodromitis E., Mehran R., Dangas G., Stefanadis C.; GRECCO-19 investigators. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(6): e2013136, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>.
158. Lu Y., Chen J., Xiao M., Li W., Miller D.D. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. *Pharm Res* 2012; 29(11): 2943–2971, <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0828-z>.
159. Montreal Heart Institute. *Colchicine coronavirus SARS-CoV2 trial (COLCORONA) (COVID-19)*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct04322682>.
160. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2020; 8(1): 9–22, <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>.
161. Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu., Kaperko D.A., Kutekhova G.V. Immune response checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumor agents. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* 2020; 8(1): 9–22, <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>.
162. Hamashima R., Uchino J., Morimoto Y., Iwasaku M., Kaneko Y., Yamada T., Takayama K. Association of immune checkpoint inhibitors with respiratory infections: a review. *Cancer Treat Rev* 2020; 90: 102109, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102109>.
163. Kattan J., Kattan C., Assi T. Do checkpoint inhibitors compromise the cancer patients' immunity and increase the vulnerability to COVID-19 infection? *Immunotherapy* 2020; 12(6): 351–354, <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0077>.
164. Gatto L., Franceschi E., Nunno V.D., Brandes A.A. Potential protective and therapeutic role of immune checkpoint inhibitors against viral infections and COVID-19. *Immunotherapy* 2020; 12(15): 1111–1114, <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0109>.
165. Lukomska B., Stanaszek L., Zuba-Surma E., Legosz P., Sarzynska S., Drela K. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int* 2019; 9628536, <https://doi.org/10.1155/2019/9628536>.
166. Shetty A.K. Mesenchymal stem cell infusion shows promise for combating coronavirus (COVID-19)-induced

- pneumonia. *Aging Dis* 2020; 11(2): 462–464, <https://doi.org/10.14336/ad.2020.0301>.
- 165.** Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y., Yang Y., Han Q., Shan G., Meng F., Du D., Wang S., Fan J., Wang W., Deng L., Shi H., Li H., Hu Z., Zhang F., Gao J., Liu H., Li X., Zhao Y., Yin K., He X., Gao Z., Wang Y., Yang B., Jin R., Stambler I., Lim L.W., Su H., Moskalev A., Cano A., Chakrabarti S., Min K.J., Ellison-Hughes G., Caruso C., Jin K., Zhao R.C. Transplantation of ACE2(-) mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020; 11(2): 216–228, <https://doi.org/10.14336/ad.2020.0228>.
- 166.** Shu L., Niu C., Li R., Huang T., Wang Y., Huang M., Ji N., Zheng Y., Chen X., Shi L., Wu M., Deng K., Wei J., Wang X., Cao Y., Yan J., Feng G. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11(1): 36, <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01875-5>.
- 167.** Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-1): 620–632, <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>.
- 168.** Tregoning J.S., Brown E.S., Cheeseman H.M., Flight K.E., Higham S.L., Lemm N.M., Pierce B.F., Stirling D.C., Wang Z., Pollock K.M. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol* 2020; 202(2): 162–192, <https://doi.org/10.1111/cei.13517>.
- 169.** Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virology* 2020; 35(3): 266–271, <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
- 170.** Tseng C.T., Sbrana E., Iwata-Yoshikawa N., Newman P.C., Garron T., Atmar R.L., Peters C.J., Couch R.B. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 2012; 7(4): e35421, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>.
- 171.** Liu L., Wei Q., Lin Q., Fang J., Wang H., Kwok H., Tang H., Nishiura K., Peng J., Tan Z., Wu T., Cheung K.W., Chan K.H., Alvarez X., Qin C., Lackner A., Perlman S., Yuen K.Y., Chen Z. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2019; 4(4): e123158, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>.
- 172.** Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q., He L., Chen Y., Wu J., Shi Z., Zhou Y., Du L., Li F. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol* 2020; 94(5): e02015-19, <https://doi.org/10.1128/jvi.02015-19>.
- 173.** Rauh L.W., Schmidt R. Measles immunization with killed virus vaccine: serum antibody titers and experience with exposure to measles epidemic. *Am J Dis Child* 1965; 109: 232–237, <https://doi.org/10.1001/archpedi.1965.02090020234007>.
- 174.** Kim H.W., Canchola J.G., Brandt C.D., Pyles G., Chanock R.M., Jensen K., Parrott R.H. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89(4): 422–434, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>.
- 175.** Sridhar S., Luedtke A., Langevin E., Zhu M., Bonaparte M., Machabert T., Savarino S., Zambrano B., Moureau A., Khromava A., Moodie Z., Westling T., Mascareñas C., Frago C., Cortés M., Chansinghaku D., Noriega F., Bouckennooghe A., Chen J., Ng S.P., Gilbert P.D., Gurunathan S., DiazGranados C.A. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018; 379(4): 327–340, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800820>.
- 176.** World Health Organization. *Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines*. 2020. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines>.
- 177.** World Health Organization. *Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process*. URL: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_18May2021.pdf.
- 178.** Wang Q., Li C., Zhang Q., Wang T., Li J., Guan W., Yu J., Liang M., Li D. Interactions of SARS coronavirus nucleocapsid protein with the host cell proteasome subunit p42. *Viral J* 2010; 7: 99, <https://doi.org/10.1186/1743-422x-7-99>.
- 179.** Oliver S.E., Gargano J.W., Marin M., Wallace M., Curran K.G., Chamberland M., McClung N., Campos-Outcalt D., Morgan R.L., Mbaeyi S., Romero J.R., Talbot H.K., Lee G.M., Bell B.P., Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1922–1924, <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>.
- 180.** Laczko D., Hogan M.J., Toulmin S.A., Hicks P., Lederer K., Gaudette B.T., Castaño D., Amanat F., Muramatsu H., Oguin T.H. III, Ojha A., Zhang L., Mu Z., Parks R., Manzoni T.B., Roper B., Strohmeier S., Tombácz I., Arwood L., Nachbagauer R., Karikó K., Greenhouse J., Pessaint L., Porto M., Putman-Taylor T., Strasbaugh A., Campbell T.A., Lin P.J.C., Tam Y.K., Sempowski G.D., Farzan M., Choe H., Saunders K.O., Haynes B.F., Andersen H., Eisenlohr L.C., Weissman D., Krammer F., Bates P., Allman D., Locci M., Pardi N. A single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. *Immunity* 2020; 53(4): 724–732.e7, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019>.
- 181.** Mulligan M.J., Lyke K.E., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Neuzil K., Raabe V., Bailey R., Swanson K.A., Li P., Koury K., Kalina W., Cooper D., Fontes-Garfias C., Shi P.Y., Türeci Ö., Tompkins K.R., Walsh E.E., Frenck R., Ann R., Falsey A.R., Dormitzer P.R., Gruber W.C., Şahin U., Jansen K.U. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586(7830): 589–593, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>.
- 182.** Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Moreira E.D., Zerbini C., Bailey R., Swanson K.A., Roychoudhury S., Koury K., Li P., Kalina W.V., Cooper D., Frenck R.W. Jr., Hammitt L.L., Türeci Ö., Nell H., Schaefer A., Ünal S., Tresnan D.B., Mather S., Dormitzer P.R., Şahin U., Jansen K.U., Gruber W.C.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603–2615, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>.
- 183.** Folegatti P.M., Ewer K.J., Aley P.K., Angus B., Becker S., Bellij-Rammerstorfer S., Bellamy D., Bibi S., Bittaye M., Clutterbuck E.A., Dold C., Faust S.N., Finn A., Flaxman A.L., Hallis B., Heath P., Jenkin D., Lazarus R., Makinson R., Minassian A.M., Pollock K.M., Ramasamy M.,

Robinson H., Snape M., Tarrant R., Voysey M., Green C., Douglas A.D., Hill A.V.S., Lambe T., Gilbert S.C., Pollard A.J.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10249): 467–478, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31604-4).

184. Sadoff J., Gray G., Vandebosch A., Cárdenas V., Shukarev G., Grinsztejn B., Goepfert P.A., Truyers C., Fennema H., Spiessens B., Offergeld K., Scheper G., Taylor K.L., Robb M.L., Treanor J., Barouch D.H., Stoddard J., Ryser M.F., Marovich M.A., Neuzil K.M., Corey L., Cauwenberghs N., Tanner T., Hardt K., Ruiz-Guiñazú J., Le Gars M., Schuitemaker H., Van Hoof J., Struyf F., Douoguih M.; ENSEMBLE Study Group. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19. *N Engl J Med* 2021, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101544>.

185. Corbett K.S., Edwards D., Leist S.R., Abiona O.M., Boyoglu-Barnum S., Gillespie R.A., Himansu S., Schäfer A., Ziwawo C.T., DiPiazza A.T., Dinno K.H., Elbashir S.M., Shaw C.A., Woods A., Fritch E.J., Martinez D.R., Bock K.W., Minai M., Nagata B.M., Hutchinson G.B., Bahl K., Garcia-Dominguez D., Ma L., Renzi I., Kong W.P., Schmidt S.D., Wang L., Zhang Y., Stevens L.J., Phung E., Chang L.A., Loomis R.J., Altaras N.E., Narayanan E., Metkar M., Presnyak V., Liu C., Louder M.K., Shi W., Leung K., Yang E.S., West A., Gully K.L., Wang N., Wrapp D., Doria-Rose N.A., Stewart-Jones G., Bennett H., Nason M.C., Ruckwardt T.J., McLellan J.S., Denison M.R., Chappell J.D., Moore I.N., Morabito K.M., Mascola J.R., Baric R.S., Carfi A., Graham B.S. SARS-CoV-2 mRNA vaccine development enabled by prototype pathogen preparedness. *bioRxiv* 2020; 11: 2020.06.11.145920, <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.145920>.

186. Jackson L.A., Anderson E.J., Roupael N.G., Roberts P.C., Makhene M., Coler R.N., McCullough M.P., Chappell J.D., Denison M.R., Stevens L.J., Pruijssers A.J., McDermott A., Flach B., Doria-Rose N.A., Corbett K.S., Morabito K.M., O'Dell S., Schmidt S.D., Swanson P.A., Padilla M., Mascola J.R., Neuzil K.M., Bennett H., Sun W., Peters E., Makowski M., Albert J., Cross K., Buchanan W., Pikaart-Tautges R., Ledgerwood J.E., Graham B.S., Beigel J.H.; mRNA-1273 Study Group. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med* 2020; 383(20): 1920–1931, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>.

187. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S.A., Roupael N., Creech C.B., McGittigan J., Khetan S., Segall N., Solis J., Broz A., Fierro C., Schwartz H., Neuzil K., Corey L., Gilbert P., Janes H., Follmann D., Marovich M., Mascola J., Polakowski L., Ledgerwood J., Graham B.S., Bennett H., Pajon R., Knightly C., Leav B., Deng W., Zhou H., Han S., Ivarsson M., Miller J., Zaks T.; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 403–416, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>.

188. WHO lists additional COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations. URL: <https://www.who.int/news/item/07-05-2021-who-lists-additional-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>.

189. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., Grousova D.M., Erokhova A.S., Kovyrshina A.V.,

Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Lubenets N.L., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Morozova L.F., Smolyarchuk E.A., Kryukov E.V., Babira V.F., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396(10255): 887–897, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3).

190. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Smolyarchuk E.A., Gushchin V.A., Zyryanov S.K., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2020; 397(10275): 671–681, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8).

191. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., Усова С.В., Даниленко Е.Д., Нечаева Е.А., Пьянков О.В., Пьянкова О.Г., Гудымо А.С., Боднев С.А., Онхонова Г.С., Слепцова Е.С., Кузубов В.И., Рыднюк Н.Н., Гинько З.И., Петров В.Н., Моисеева А.А., Торжкова П.Ю., Пьянков С.А., Трегубчак Т.В., Антонен Д.В., Гаврилова Е.В., Максюттов Р.А. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекция и иммунитет* 2021; 11(2): 283–296, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>.

Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., Usova S.V., Danilenko E.D., Nechaeva E.A., Pyankov O.V., Pyankova O.G., Gudymo A.S., Bodnev S.A., Onkhonova G.S., Sleptsova E.S., Kuzubov V.I., Ryndyuk N.N., Ginko Z.I., Petrov V.N., Moiseeva A.A., Torzhkova P.Yu., Pyankov S.A., Tregubchak T.V., Antonen D.V., Gavrilova E.V., Maksyutov R.A. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). *Infektsiya i immunitet* 2021; 11(2): 283–296, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>.

192. URL: <https://covivac.ru/>.

193. Лядова И.В., Стариков А.А. COVID-19 и вакцинация БЦЖ: есть ли связь? *Инфекция и иммунитет* 2020; 10(3): 459–468, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-cab-1472>.

Lyadova I.V., Starikov A.A. COVID-19 and BCG vaccine: is there a link? *Infektsiya i immunitet* 2020; 10(3): 459–468, <https://doi.org/10.15789/2220-7619-cab-1472>.

194. Sohrabi Y., Dos Santos J.C., Dorenkamp M., Findeisen H., Godfrey R., Netea M.G., Joosten L.A. Trained immunity as a novel approach against COVID-19 with a focus on Bacillus Calmette–Guérin vaccine: mechanisms, challenges and perspectives. *Clin Transl Immunology* 2020; 9(12): e1228, <https://doi.org/10.1002/cti.1228>.