

РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Филиппенко А.В., Труфанова А.А.,
Носков А.К.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Сведения, полученные в течение предыдущих эпидемий, вызванных коронавирусами, и текущей пандемии, свидетельствуют о том, что определение роли тех или иных иммунных реакций между этими вирусами и макроорганизмом является главным условием для разработки диагностических тест-систем, а также эффективных лекарственных и профилактических средств.

В обзоре систематизированы результаты изучения пато- и иммуногенеза SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2. Доказано, что эти коронавирусы подавляют формирование адаптивного иммунного ответа еще на стадии его индукции, влияют на количество и функциональную активность эффекторов клеточного иммунитета – лимфоцитов, вызывая нарушение лимфопоэза, апоптоз и «истощение» этих клеток, что приводит к более длительному течению заболевания и увеличению вирусной нагрузки.

Отражены сведения о роли клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа к коронавирусам. Доказано, что возбудители SARS, MERS и COVID-19 запускают в макроорганизме формирование адаптивного иммунитета по гуморальному и клеточному типу. Причем синтез специфических иммуноглобулинов еще не свидетельствует о наличии протективного иммунного ответа. Не менее важным является активация клеточного звена иммунитета. Описана высокая степень гомологии антигенных эпитопов у SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, что обуславливает возможность формирования перекрестного иммунитета к коронавирусам.

В обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся длительности сохранения специфических клеток памяти к SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 и их роли в обеспечении длительной протективной защиты от этих инфекций. Учитывая, что специфические антитела к возбудителям SARS и MERS сохранялись в течение года, часто не выявлялись или регистрировались кратковременно у пациентов с легкой и бессимптомной формой инфекций, можно говорить о важной роли клеточного иммунного ответа в обеспечении иммунитета к данным коронавирусам.

Показано, что в отличие от антител, антигенспецифические Т-клетки памяти регистрировались у переболевших атипичной пневмонией от четырех до одиннадцати лет, ближневосточным острым респираторным синдромом – до двух лет. Для определения наличия и количества Т-клеток памяти при COVID-19 требуются дальнейшие исследования. Проведение сравнительного анализа данных, полученных во время предыдущих эпидемий, касающихся формирования адаптивного иммунитета

Адрес для переписки:

Иванова Инна Александровна
ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный
институт» Роспотребнадзора
344002, Россия, г. Ростов-на-Дону,
ул. Максима Горького, 117/40.
Тел.: 8 (863) 240-91-22.
Факс: 8 (863) 267-02-23.
E-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Address for correspondence:

Ivanova Inna A.
Rostov-on-Don Plague Control Research Institute
344002, Russian Federation, Rostov-on-Don,
Maxim Gorky str., 117/40.
Phone: 7 (863) 240-91-22.
Fax: 7 (863) 267-02-23.
E-mail: ivanova_ia@antiplague.ru

Образец цитирования:

И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, А.В. Филиппенко,
А.А. Труфанова, А.К. Носков «Роль клеточного звена
иммунитета в формировании иммунного ответа
при коронавирусных инфекциях» // Медицинская
иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1229-1238.
doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2302

© Иванова И.А. и соавт., 2021

For citation:

I.A. Ivanova, N.D. Omelchenko, A.V. Filippenko,
A.A. Trufanova, A.K. Noskov "Role of the cellular immunity
in the formation of the immune response in coronavirus
infections", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1229-1238.
doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2302

DOI: 10.15789/1563-0625-ROT-2302

к коронавирусам, описание белков и эпитопов, распознаваемых Т-лимфоцитами человека, будет полезно при мониторинге иммунных реакций у пациентов с COVID-19, а также при создании информативных тестов для изучения Т-клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 и новых профилактических препаратов.

Ключевые слова: SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, клеточный иммунный ответ, Т-лимфоциты, клетки памяти

ROLE OF THE CELLULAR IMMUNITY IN THE FORMATION OF THE IMMUNE RESPONSE IN CORONAVIRUS INFECTIONS

Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Filippenko A.V., Trufanova A.A., Noskov A.K.

Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The data obtained during previous epidemics caused by coronaviruses, and current pandemic indicate that assessing the role of certain immune interactions between these viruses and the macroorganism is the main pre-requisite for development of diagnostic test systems as well as effective medical drugs and preventive measures. The review summarizes the results of studying patho- and immunogenesis of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 infections. These coronaviruses were proven to suppress development of adaptive immune response at the stage of its induction, affecting the number and functional activity of lymphocytes, effectors of cellular immunity, causing impairment of lymphopoiesis, apoptosis and «depletion» of these cells, thus leading to longer duration of the disease and increased viral load. Information about the role of cellular immunity in development of immune response to coronaviruses is presented. It was proven that the causative agents of SARS, MERS and COVID-19 trigger adaptive immune response in the macroorganism according to both humoral and cellular types. Moreover, the synthesis of specific immunoglobulins does not yet point to presence of protective immune response. Activation of the cellular link of immunity is also important. A high degree of antigenic epitope homology in SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 is described, thus suggesting an opportunity for cross-immunity to coronaviruses. The review addresses issues related to the terms of specific memory immune cells to SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2, and their role in providing long-term protection against these infections. Given that specific antibodies to SARS and MERS pathogens persisted for a year, were often not detected or briefly registered in patients with mild and asymptomatic infections, we can talk about important role of the cellular immune response in providing immunity to these coronaviruses. It was shown that, in contrast to antibodies, the antigen-specific memory T cells were registered in patients with SARS virus for 4 to 11 years, and Middle East Respiratory Syndrome – up to two years. Further research is needed to determine presence and number of memory T cells in COVID-19. A comparative analysis of data obtained during previous epidemics with respect to formation of adaptive immunity to coronaviruses. Description of proteins and epitopes recognized by human T lymphocytes will be useful in monitoring immune responses in COVID-19 patients, as well as in developing informative tests to study T cell immune response to SARS-CoV-2 and new preventive drugs.

Keywords: SARS-Cov, MERS-Cov, SARS-CoV-2, cellular immune response, T lymphocytes, memory cells

Вирусы, относящиеся к семейству Coronaviridae, способны вызывать у человека в верхних и нижних дыхательных путях патологические процессы различной степени тяжести. Коронавирусы 229E, NL63, OC43, HKU1 являются причиной ОРВИ. Коронавирус SARS-CoV – этиологический агент атипичной пневмонии или тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) или SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), а MERS-CoV – ближневосточного острого респираторного синдрома (ОРДС) или MERS (Middle East Respiratory Syndrome). В 2019 г. идентифицирован и охарактеризован новый коронавирус nCoV-2019, позднее переименованный в SARS-CoV-2. Он явился причиной пандемии острого респираторного синдрома (COVID-19 – Corona Virus Disease 2019) [46, 66]

Данные, накопленные при исследовании пато- и иммуногенеза SARS-CoV и MERS-CoV, свидетельствуют о том, что создание эффектив-

ных лекарственных и профилактических средств невозможно без расшифровки различных иммунных механизмов и реакций между коронавирусами и клетками макроорганизма — от взаимодействия вирусных частиц с рецепторами до формирования специфического иммунитета.

Потребность в разработке тестов для диагностики и оценки иммунной прослойки населения обусловили многочисленные исследования гуморального иммунного ответа к новым коронавирусам. Однако результаты, полученные при изучении возбудителей MERS и SARS, доказывают, что наличие антител не является гарантом формирования стойкого протективного иммунитета [7], а важную роль играет клеточный иммунный ответ на эти коронавирусы [8, 76]. Исследования, которые проводились учеными во всем мире в течение текущей пандемии, демонстрируют, что у больных COVID-19 регистрируется как В-клеточный, так и Т-клеточный иммунитет [24, 47, 54]. Кроме того, выявленная у возбудителей MERS, SARS и COVID-19 высокая степень гомологии белков S, М, Е и N, являющихся антигенными эпитопами, способными индуцировать иммунный ответ, свидетельствует о возможности формирования перекрестного иммунитета к коронавирусам [71]. В связи с вышеизложенным, обобщение полученных в течение предыдущих эпидемий сведений о механизмах формирования адаптивного иммунитета к коронавирусам может быть полезным для совершенствования стратегии лечения и профилактики в условиях текущей пандемии.

Как и другие патогены, коронавирусы активируют в организме врожденную систему иммунитета.

Проникновение в цитоплазму клеток хозяев у коронавирусов начинается со связывания S-белка с рецепторами этих клеток [33, 78]. Для SARS-CoV и SARS-CoV-2 доминирующим рецептором хозяина является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [31, 38, 48]. Причем ACE2 имеет более высокое сродство к SARS-CoV-2, чем к SARS-CoV [67]. Для SARS-CoV рецепторами служат также DC-SIGN (CD209) и L-SIGN (CD209L) [11, 27]. Кроме того, показано, что инвазия SARS-CoV-2 может осуществляться с помощью CD147 [60, 63, 68]. Для MERS-CoV клеточным рецептором является дипептидилпептидаза 4 (DPP4, CD26) [42].

На стадии адсорбции на клеточной мембране вирус идентифицирует Toll-подобные рецепторы (TLR) 3, 7 и 8, а позднее — на стадии репликации вирусного генома — цитозольные рецепторы RIG-I и MDA5 из семейства RIG-подобных рецепторов (RLR). В результате активации этих рецепторов индуцируется выработка интерфе-

ронов (IFN) I и III типов, а также провоспалительных цитокинов [2, 55]. Однако SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 способны подавлять раннюю продукцию IFN, что является как механизмом уклонения от иммунной системы, так и одним из важных факторов вирулентности [2, 41, 58]. Позднее высвобождение IFN I типа вызывает массивную секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов [23, 53, 78], миграцию макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов из кровотока в очаг инфекции. Гиперпродукция цитокинов приводит к гиперактивации иммунных клеток и усилению патологического процесса в нижних дыхательных путях [3, 10, 61].

Далее в организме запускаются механизмы специфической иммунной защиты. Со своей стороны, коронавирусы способны подавлять формирование адаптивного иммунного ответа еще на стадии его индукции. Например, белок nsp6 SARS-CoV ингибирует слияние аутофагосом с лизосомами [2, 15], что препятствует представлению вирусных антигенов дендритными клетками в комплексе с молекулами MHC II класса. Ранее показано, что из-за генетического полиморфизма системы HLA, некоторые гаплотипы восприимчивы, а некоторые защищены от возбудителя атипичной пневмонии [34, 64]. Также обнаружена уязвимость HLA-DRB1*11 и HLA-DQB1*02 к возбудителю MERS [29]. У пациентов с COVID-19 описана способность блокировать экспрессию HLA-DR на CD14⁺ моноцитах, что может являться одной из причин нарастания гипервоспалительных состояний [25, 55].

При анализе антигенов, представляемых комплексом MHC Т-лимфоцитов, установлено, что у пациентов с атипичной пневмонией Т-клетки могут быть стимулированы четырнадцатью белками, но основную роль играет S-белок [65]. Показано, что только он активировал CD8⁺Т-лимфоциты [32]. У больных с ближневосточным респираторным синдромом ответ цитотоксических лимфоцитов был направлен против S- и N-белков и некоторых эпитопов М- и Е-белков [76]. У выздоравливающих пациентов с COVID-19 обнаружены CD4⁺Т-клетки, специфичные S-, М- и N-белкам возбудителя [20, 45]. Иммуногенные эпитопы этих белков активировали CD8⁺Т-лимфоциты [26]. Интересно, что подобный Т-клеточный ответ был выявлен не только у выздоровевших пациентов, но также присутствовал у 40-60% лиц, не инфицированных SARS-CoV-2, что свидетельствует о наличии у них перекрестно-реактивных CD4⁺Т-клеток, которые сформировались в ответ на какую-то предыдущую коронавирусную инфекцию и могли, возможно, обеспечить защитный иммунитет против SARS-CoV-2 [55].

О важности специфического Т-клеточного иммунного ответа при инфекциях, вызванных коронавирусами, свидетельствуют данные, полученные в результате экспериментальных [16] и клинических исследований [17] во время изучения пато- и иммуногенеза MERS-CoV и SARS-CoV. Выявлено, что эти коронавирусы выработали механизмы, позволяющие им влиять на количество и функциональную активность эффекторов клеточного иммунитета – лимфоцитов. Они способны вызывать нарушение лимфопоэза, индукцию апоптоза, приводящую к более длительному течению заболевания и увеличению вирусной нагрузки [71], адгезию лимфоцитов к эндотелию сосудов и снижению их циркуляции в сосудистом русле [52].

Li T. и соавт. (2004) обнаружили резкое уменьшение субпопуляций Т-клеток периферической крови у пациентов с SARS в острой фазе заболевания при неизменном содержании лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. В процессе реконвалесценции нарушенные показатели восстанавливались [37]. Показано, что острая фаза атипичной пневмонии у людей сопровождалась резким снижением CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток и выраженной лейкопенией у 80% пациентов [28]. Причем количество CD8⁺Т-лимфоцитов нормализовалось через 2-3 месяца, CD4⁺Т-клеток памяти – через год после начала заболевания, а число CD3⁺ и CD4⁺Т-лимфоцитов оставалось достоверно ниже, чем у здоровых из контрольной группы [39].

Лимфоцитопения также наблюдалась у пациентов с MERS, хотя и в меньшей степени, чем у заболевших атипичной пневмонией [28]. Было выявлено, что в инфицированных MERS-CoV Т-клетках под влиянием белка Е наружной мембраны возбудителя происходит активация апоптоза, ингибция эффекторной стадии Т-клеточного ответа [53, 70].

Выраженная лимфоцитопения и подавление клеточного иммунного ответа регистрировались при тяжелом и среднетяжелом течении COVID-19. Также у заболевших отмечались нейтрофилия (74,3%) и тромбоцитопения (24,3%) [53]. Развитие лимфоцитопении у тяжелых пациентов, особенно в течение первой недели заболевания, было связано со снижением абсолютного количества CD4⁺ и особенно CD8⁺Т-лимфоцитов [43, 55, 62, 72] и в меньшей степени В-лимфоцитов и естественных киллеров. Минимальные уровни CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток наблюдались на 4-6-й день после начала заболевания. При благоприятном исходе количество Т-лимфоцитов восстанавливалось до таковых у пациентов с легким течением болезни [40]. Qin C. и соавт. (2020) получены данные, свидетельствующие об

уменьшении у больных COVID-19 хелперных и супрессорных Т-лимфоцитов, а также Т-клеток памяти [50]. У многих заболевших были зарегистрированы нарушение баланса CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов [56], снижение способности продуцировать TNFα и IFNγ [43].

Описан вызываемый SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 феномен лимфоцитарного «истощения» у инфицированных [5, 51], обусловленный как прямой атакой коронавирусов на лимфоциты, так и индукцией апоптоза этих клеток [13, 49, 72].

Течение SARS сопровождается «истощением» CD4⁺Т-клеток, снижением количества CD8⁺ лимфоцитов и нарушением ими продукции IFNγ, а также, в конечном итоге, синтеза нейтрализующих антител [11, 12, 53, 73]. При экспериментальном изучении MERS получены доказательства того, что «истощение» CD8⁺Т-лимфоцитов ухудшает клиническую картину заболевания, но не влияет на титр противовирусных антител [14]. SARS-CoV-2 способен подавлять иммунный ответ, вызывая «истощение» CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ лимфоцитов и NK-клеток [18, 55]. Zheng M. и соавт. (2020) показано, что усиление экспрессии NKG2A на NK-клетках и CD8⁺Т-клетках у пациентов с тяжелым течением COVID-19 приводило к снижению их функциональной активности. Сделан вывод о том, что экспрессия NKG2A коррелирует с «истощением» эффекторных лимфоцитов на ранней стадии заболевания, усугубляя его течение [77].

У пациентов с тяжелым течением атипичной пневмонии выявлялось снижение активации Т-клеток [6, 30]. Тогда как у больных COVID-19 в некоторых случаях наблюдалась их гиперактивация [35], проявляющаяся увеличением числа Th17, высокой цитотоксичностью CD8⁺Т-лимфоцитов и избыточным иммунным ответом на SARS-CoV-2 [72].

При экспериментальной атипичной пневмонии выявлено, что специфичные CD4⁺Т-лимфоциты, локализованные в дыхательных путях, имеют решающее значение для защиты от SARS, обеспечивая у животных иммунный ответ в ранние и поздние сроки после заражения, в том числе и через продукцию IFNγ [75]. Специфичные CD4⁺Т-клетки продуцируют также TNFα и IL-2, что характеризует Th1-клеточный ответ и свидетельствует о формировании клеточного иммунитета [12, 32]. Иммунизация мышей дендритными клетками, несущими пептиды штамма SARS-CoV, адаптированного для этих животных, вызывала увеличение числа специфических CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток, которые накапливались в легких и способствовали увеличению выживае-

мости. Также на мышинной модели показано, что интраназальное введение CD4⁺Т-лимфоцитов памяти обеспечивало защиту от этого коронавируса. Повторное применение CD4⁺Т-клеток памяти стимулировало выработку IFN γ и активизацию специфических CD8⁺Т-лимфоцитов, обеспечивающих элиминацию возбудителя атипичной пневмонии [8, 9].

При MERS Т-клетки также выполняют главную защитную функцию. Так, экспериментально доказано, что у животных, лишенных Т-лимфоцитов, наблюдается длительная персистенция возбудителя [74]. Показана решающая роль в элиминации MERS-CoV специфических CD8⁺Т-лимфоцитов как во время первичной, так и во время вторичной инфекции.

Анализ данных пациентов с COVID-19 показал, что у заболевших количество и функциональная активность CD8⁺Т-лимфоцитов были выше по сравнению с CD4⁺Т-клетками [36]. При тяжелых случаях заболевания отмечена высокая продукция IFN γ , TNF α , IL-2 специфическими CD4⁺Т-лимфоцитами, а CD8⁺Т-клетками – IFN γ , TNF α . У умерших пациентов было диагностировано большое количество IL-4, IL-5, IL-10, характерных для Th2-клеточного иммунного ответа [52]. Экспериментальные данные, полученные Elizaldi S. и соавт. (2020), свидетельствуют о накоплении на 7-е сутки в крови, легких и лимфатических узлах макак-резусов Th1- и Th17-лимфоцитов. SARS-CoV-2-специфические CD4⁺Т-клетки обнаруживались также в периферической крови выздоровевших пациентов [20].

После элиминации вируса большая часть эффекторных Т-клеток подвергается апоптозу. Остальные образуют пул Т-клеток памяти. При повторном заражении CD4⁺Т-лимфоцитов памяти активируют В-лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки, в то время как цитотоксические Т-лимфоциты памяти участвуют в уничтожении инфицированных клеток [55].

Zhao J. и соавт. (2016) показали, что CD4⁺Т-клетки памяти дыхательных путей препятствовали заражению SARS-CoV и MERS-CoV [75]. Channappanavar R. и соавт. (2014) показана способность специфических CD8⁺Т-клеток памяти защищать мышей от возбудителя SARS в отсутствие CD4⁺Т-лимфоцитов или В-клеток, хотя наличие специфических для SARS-CoV CD4⁺Т-клеток и антител способствует наиболее полноценной защите [9].

У пациентов, переболевших SARS, CD4⁺ и CD8⁺Т-клетки памяти регистрировались от нескольких месяцев до нескольких лет [22]. Так, CD4⁺Т-лимфоциты выявлялись у выздоровевших от 4 до 6 лет [57, 69], а специфические

CD8⁺Т-лимфоциты – через 6 [9] и даже через 11 лет после заболевания [44]. Продолжительность сохранения Т-клеток памяти коррелировала с тяжестью перенесенной инфекции [57]. Следует отметить, что специфические для SARS-CoV IgM и IgA обнаруживались около 6 месяцев, а IgG в течение одного года, это свидетельствует о недостаточной роли В-клеточного звена иммунитета в обеспечении длительной протективной защиты от этой инфекции [10, 21].

У выздоровевших после инфицирования MERS-CoV Т-клетки памяти сохранялись до 2 лет, в том числе у пациентов с низким титром антител, что позволяет говорить о важной роли клеточного иммунного ответа в обеспечении иммунитета к данному возбудителю [76]. Тем более, что специфические для MERS антитела не выявляются или регистрируются кратковременно у пациентов с легкой и бессимптомной формой инфекции [4, 19].

При легком течении COVID-19 также наблюдается активация Т-клеточного звена иммунитета, образование популяции Т-клеток памяти на фоне низкой продукции антител [24, 59]. У большинства пациентов при тяжелом и длительном заболевании вырабатываются и антитела, и Т-клеточный ответ, причем величина этих двух факторов часто коррелирует с тяжестью инфекции [45]. Достаточен ли ответ Т-клеток памяти для защиты от реинфекции COVID-19, нуждается в дальнейшем изучении [52]. В недавних сообщениях показано, что наряду со снижением регуляторных популяций Т-лимфоцитов низкое количество Т-клеток памяти может усугублять воспалительную реакцию, приводящую к цитокиновому шторму и, следовательно, повреждению тканей и органной недостаточности [50, 55].

Таким образом, коронавирусы запускают в макроорганизме формирование адаптивного иммунитета по гуморальному и клеточному типу. Причем синтез специфических иммуноглобулинов еще не свидетельствует о наличии стойкого протективного иммунитета. Полученные во время прошлых эпидемий и в ходе текущей пандемии сведения доказывают не менее важную роль клеточного иммунного ответа на эти коронавирусы [10, 24, 47, 54, 76]. Число серологически подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции говорит о том, что фактическая заболеваемость значительно выше, и определение только продукции специфических иммуноглобулинов при коронавирусных инфекциях не может служить надежным маркером, отражающим всю полноту формирования адаптивного иммунного ответа [1]. В настоящее время существует настоятельная необходимость в разработке информа-

тивных тестов для изучения Т-клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2. Расшифровка механизмов CD4⁺ и CD8⁺Т-клеточных реакций, определение белков и эпитопов, распознаваемых Т-лимфоцитами человека, позволит осуществлять мониторинг иммунных реакций при

COVID-19, определять их роль в пато- и иммуногенезе возбудителя, в том числе и у разных возрастных категорий пациентов. Кроме того, полученные данные будут полезны как при создании новых вакцинных препаратов, так и при оценке их иммуногенности.

Список литературы / References

1. Костинов М.П., Шматько А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-CoV // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2020. Т. 9, № 2. С. 33-42. [Kostinov M.P., Shmatko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern ideas about the new coronavirus and the disease caused by SARS-CoV. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2020, Vol. 9, no. 2, pp. 33-42. (In Russ.)]
2. Пащенко М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология, 2020. Т. 41, № 1. С. 5-18. [Paschenkov M.V., Khaitov M.R. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, Vol. 41, no. 1, pp. 5-18. (In Russ.)]
3. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 259-268. [Smirnov V.S., Totolyan A.A. Innate immunity in coronavirus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 259-268. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-111-1440.
4. 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-Abdali H.M., Wali G.Y., Kushak I.A., Alraddadi B.M., Perlman S. Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. *Emerg. Inf. Dis.*, 2016, no. 22, pp. 1113-1115.
5. Al-Tawfiq J.A., Hinedi K., Abbasi S., Babiker M., Sunji A., Eltigani M. Hematologic, hepatic and renal function changes in hospitalized patients with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2017, Vol. 39, no. 3, pp. 272-278.
6. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Virus Res.*, 2008, Vol. 133, no. 1, pp. 13-19.
7. Chandrashekar A., Liu J., Martinot A.J., McMahan K., Mercado N.B., Peter L., Tostanoski L.H., Yu J., Maliga Z., Nekorchuk M., Busman-Sahay K., Terry M., Wrijil L.M., Ducat S., Martinez D.R., Atyeo C., Fischinger S., Burke J.S., Slein M.D., Pessaint L., Ry A.V., Greenhouse J., Taylor T., Blade K., Cook A., Finneyfrock B., Brown R., Teow E., Velasco J., Zahn R., Wegmann F., Abbink P., Bondzie E.A., Dagotto G., Gebre M.S., He X., JacobDonal C., Kordana N., Li Z., Lifton M.A., Mahrokhian S.H., Maxfield L.F., Nityanandam R., Nkolola J.P., Schmidt A.G., Miller A.D., Baric R.S., Alter G., Sorger P.K., Estes J.D., Andersen H., Lewis M.G., Barouch D.H. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, 2020, Vol. 369, no. 6505, pp. 812-817.
8. Channappanavar R., Zhao J., Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol. Res.*, 2014, Vol. 59, no. 1, pp. 118-128.
9. Channappanavar R., Fett C., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Virol.*, 2014, Vol. 88, no. 19, pp. 11034-11044.
10. 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, Vol. 129, no. 9, pp. 625-639.
11. Chen J., Subbarao K. The immunobiology of SARS. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007, no. 25, pp. 443-472.
12. 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, Vol. 84, no. 3, pp. 1289-1301.
13. Chu H., Zhou J., Wong B.H., Li C., Chan J.F., Cheng Z.S., Yang D., Wang D., Chak-Yiu L.A., Li C., Yeung M., Cai J., Chan I.H., Ho W., To K.K., Zheng B., Yao Y., Qin C., Yuen K. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 213, no. 6, pp. 904-914.
14. Corman V.M., Albarrak A.M., Omrani A.S., Albarrak M.M., Farah M.E., Almasri M., Muth D., Sieberg A., Meyer B., Assiri A.M. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 62, pp. 477-483.
15. Cottam E.M., Whelband M.C., Wileman T. Coronavirus NSP6 restricts autophagosome expansion. *Autophagy*, 2014, Vol. 10, no. 8, pp. 1426-1441.
16. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2016, Vol. 14, no. 8, pp. 523-534.

17. Deng X., van Geelen A., Buckley A.C., O'Brien A., Pillatzki A., Lager K.M., Faaberg K.S., Baker S.C. Coronavirus endoribonuclease activity in porcine epidemic diarrhea virus suppresses type I and type III interferon responses. *J. Virol.*, 2019, Vol. 93, no. 8, e02000-18. doi: 10.1128/JVI.02000-18.
18. 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, Vol. 11, 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
19. Drosten C., Meyer B., Muller M.A., Corman V.M., Al-Masri M., Hossain R., Madani H., Sieberg A., Bosch B.J., Lattwein E., Alhakeem R.f., Assiri A.M., Hajomar W., Albarrak A., Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z. Transmission of MERS coronavirus in household contacts. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 371, pp. 828-835.
20. Elizaldi S., Lakshmanappa Y.S., Roh J., Schmidt B., Carroll T., Weaver K., Smith J.C., Deere J.D., Dutra J., Stone M., Sammak R.L., Olstad K.J., Reader J.R., Ma Z.-M., Nguyen N.K., Watanabe J., Usachaenko J., Immareddy R., Yee J.L., Weiskopf D., Sette A., Hartigan-O'Connor D., McSorley S.J., Morrison J.H., Tran N.K., Simmons G., Busch M.P., Kozlowski P.A., Van Rompay K.K.A., Miller C.J., Iyer S.S. SARS-CoV-2 infection induces robust germinal center CD4 T follicular helper cell responses in rhesus macaques. *Res. Sq. Preprint*, 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-51545/v1.
21. Enjuanes L., Zuniga S., Castano-Rodriguez C., Gutierrez-Alvarez J., Canton J., Sola I. Molecular basis of coronavirus virulence and vaccine development. *Adv. Virus Res.*, 2016, Vol. 96, pp. 245-286.
22. Fan Y.-Y., Huang Z.-T., Li L., Wu M.-H., Yu T., Koup R.A., Bailer R.T., Wu C.-Y. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch. Virol.*, 2009, Vol. 154, no. 7, pp. 1093-1099.
23. Frieman M., Heise M., Baric R. SARS coronavirus and innate immunity. *Virus. Res.*, 2008, Vol. 133, no. 1, pp. 101-112.
24. Gallais F., Velay A., Wendling M.-J., Nazon C., Partisani M., Sibilia J., Candon S., Fafi-Kremer S. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 induces cellular immune response without seroconversion. *medRxiv* 2020.06.21.2013244. Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.06.21.20132449.
25. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.-E., Katsounou 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., Koutsoukouet A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 2020, Vol. 27, no. 6, pp. 992-1000.
26. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Jennifer M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R.S., Marrama D., de Silva A.M., Frazier A., Carlin A.F., Greenbaum J.A., Peters B., Krammer F., Smith D.M., Crotty S., Sette A. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 2020, Vol. 181, pp. 1489-1501.
27. Gu J., Korteweg C. Pathology and pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am. J. Pathol.*, 2007, Vol. 170, pp. 1136-1147.
28. Guihot A., Litvinova E., Autran B., Debré P., Vieillard V. Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1662. doi: 10.3389/FIMMU.2020.01662.
29. Hajeer A.H., Balkhy H., Johani S., Yousef M.Z., Arabi Y. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus infection. *Ann. Thorac. Med.*, 2016, Vol. 11, pp. 211-213.
30. 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.*, 2005, Vol. 9, pp. 323-330.
31. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, Vol. 181, pp. 271-280.
32. Ka-fai L.C., Wu H., Yan H., Ma S., Wang L., Zhang M., Tang X., Temperton N.J., Weiss R.A., Brenchley J.M., Douek D.C., Mongkolsapaya J., Tran B.-H., Steve Lin C.-l., Screaton G.R., Hou J.-l., McMichael A.J., Xet X.-N. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, pp. 5490-5500.
33. Kaul D. An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus – Molecular biology, epidemiology and clinical implications. *Curr. Med. Res. Pract.*, 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 54-64.
34. Keicho N., Itoyama S., Kashiwase K., Phi N.C., Long H.T., Ha L.D., Ban V.V., Hoa B.K., Le Hang N.T., Hijikata M., Sakurada S., Satake M., Tokunaga K., Sasazuki T., Quy T. Association of human leukocyte antigen class II alleles with Severe Acute Respiratory Syndrome in the Vietnamese population. *Hum. Immunol.*, 2009, Vol. 70, pp. 527-531.
35. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., Agyekum R., Mathew D., Baxter A.E., Vella L., Kuthuru O., Apostolidis S., Bershaw L., Dougherty J., Greenplate A.R., Pattekar A., Kim J., Han N., Gouma S., Weirick M.E., Arevalo C.P., Bolton M.J., Goodwin E.C., Anderson E.M., Hensley S.E.,

Jones T.K., Mangalmurti N.S., Luning Prak E.T., Wherry E.J., Meyer N.J., Bettset M.R. Immunologic perturbations in severe COVID-19/SARS-CoV-2 infection. Version 1. bioRxiv. Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.05.18.101717.

36. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, 2020, Vol. 92, no. 4, pp. 424-432.

37. Li T., Qiu Z., Zhang L., Han Y., He W., Liu Z., Ma X., Fan H., Lu W., Xie J., Wang H., Deng G., Wang A. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *J. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 189, no. 4, pp. 648-651.

38. Li W., Wong S.K., Li F., Kuhn J.H., Huang I-C., Choe H., Farzan M. Animal origins of the severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus: insight from ACE2-S-Protein interactions. *J. Virol.*, 2006. Vol. 80, no. 9, pp. 4211-4219.

39. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Vol. 9, no. 4, pp. 1-4.

40. 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., 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, Vol. 55, 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.

41. Lui P.-Y., Wong L.-Y. R., Fung C.-L., Siu K.-L., Yeung M.-L., Yuen K.-S., Chan C.-P., Woo P.C.-Y., Yuen K.-Y., Jin D.-Y. Middle East Respiratory Syndrome corona-virus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerg. Microbes Infect.*, 2016, Vol. 5, no. 4, e39. doi: 10.1038/EMI.2016.33.

42. Lu G., Hu Y., Wang Q., Qi J., Gao F., Li Y., Zhang Y., Zhang W., Yuan Y., Bao J., Zhang B., Shi Y., Yan J., Gao G.F. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*, 2013, Vol. 500, pp. 227-231.

43. Mazzoni A., Salvati L., Maggi L., Capone M., Vanni A., Spinicci M., Mencarini J., Caporale R., Peruzzi B., Antonelli A., Trotta M., Zammarchi L., Ciani L., Gori L., Lazzeri C., Matucci A., Vultaggio A., Rossi O., Almerigogna F., Parronchi P., Fontanari P., Lavorini F., Peris A., Rossolini G.M., Bartoloni A., Romagnani S., Liotta F., Annunziato F., Cosmi L. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J. Clin. Invest.*, 2020, Vol. 130, no. 9, pp. 4694-4703.

44. Ng O.W., Chia A., Tan A.T., Jadi R.S., Leong H.N., Bertoletti A., Tan Y.-J. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*, 2016, Vol. 34, no. 17, pp. 2008-2014.

45. Ni L., Ye F., Cheng 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, Vol. 52, no. 6, pp. 971-977.

46. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 11. World Health Organisation (January 31, 2020). Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4.

47. Oja A.E., Saris A., Ghandour C.A., Kragten N.A.M., Hogema B.M., Nossent L.M., Heunks A., Cuvalay S., Slot E., Swaneveld F.H., Vrieling H., Rispens T., van der Schoot E.J.E., van Lier R.A.W., Ten Brinke A., Hombrink P. Divergent SARS-CoV-2-specific T and B cell responses in severe but not mild COVID-19. bioRxiv 2020.06.18.159202. Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.06.18.159202.

48. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L. Guo L., Guo R., Chen T., Hu J., Xiang Z., Mu Z., Chen X., Chen J., Hu K., Jin Q., Wang J., Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.

49. Panesar N.S. What caused lymphopenia in SARS and how reliable is the lymphokine status in glucocorticoid-treated patients? *Med. Hypotheses*, 2008, Vol. 71, no. 2, pp. 298-301.

50. 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 COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, pp. 762-768.

51. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S., Dhama K., Yatoo M.I., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez. Med.*, 2020, Vol. 28, no. 2, pp. 174-184.

52. Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev. Med. Virol.*, 2020, Vol. 30, no. 3, e2107. doi: 10.1002/RMV.2107.

53. Sariol S., Perlman S. Lessons for COVID-19 Immunity from other coronavirus infections. *Immunity*, 2020, Vol. 53, no. 2, pp. 248-263.

54. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Strålin K., Gorin J.-B., Olsson A., Llewellyn-Lacey S., Kamal H., Bogdanovic G., Muschiol S., Wullimann D.J., Kammann T., Emgård J., Parrot T., Folkesson E., Rooyackers O., Eriksson L.I., Sönnnerborg A., Allander T., Albert J., Nielsen M., Klingström J., Gredmark-Russ S., Björkström N.K.,

Sandberg J.K., Price D.A., Ljunggren H.-G., Aleman S., Molinska B. COVID-19 study group, robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. bioRxiv 2020.06.29.174888. Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.06.29.174888.

55. Shah V.K., Fernald P., Alam A., Ganguly D., Chattopadhyay S. Overview of immune response during SARS-CoV-2 infection: Lessons From the Past. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1949. doi: 10.3389/FIMMU.2020.01949.

56. Shin H.-S., Kim Y., Kim G., Lee J.Y., Jeong I., Joh J.-S., Kim H., Chang E., Sim S.Y., Park J.-S., Lim D.G. Immune responses to Middle East Respiratory Syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2019, Vol. 68, pp. 984-992.

57. Tang F., Quan Y., Xin Z.T., Wrammert J., Ma M.J., Lv H., Wang T.B., Yang H., Richardus J.H., Liu W., Cao W.C. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: a six-year follow-up study. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 7264-7268.

58. Thiel V., Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2008, Vol. 19, no. 2, pp. 121-132.

59. Thieme C.J., Anft M., Paniskaki K., Blazquez-Navarro A., Doevelaar A., Seibert F., Hoelzer B., Konik M.J., Brenner T., Tempfer C., Watzl C., Dolff S., Dittmer U., Westhoff T.H., Witzke O., Stervbo U., Roch T., Babel N. The SARS-CoV-2 T-cell immunity is directed against the spike, membrane, and nucleocapsid protein and associated with COVID 19 severity. medRxiv 2020.05.13.20100636. Preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.05.13.20100636.

60. Ulrich H., Pillat M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem. Cell Rev. Rep.*, 2020, Vol. 16, no. 3, pp. 434-440.

61. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 5, 277. doi: 10.1038/S41577-020-0305-6.

62. 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., Gao C. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br. J. Haematol.*, 2020, Vol. 189, no. 3, pp. 428-437.

63. Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.-Q., Zhang Z., Du P., Gong L., Zhang Y., Cui H.Y., Geng J.-J., Wang B., Sun X.-X., Wang C.-F., Yang X., Lin P., Deng Y.-Q., Wei D., Yang X.-M., Zhu Y.-M., Zhang K., Zheng Z.-H., Miao J. L., Guo T., Shi Y., Zhang J., Fu L., Wang Q.-Y., Bian H., Zhu P., Chenet Z.-N. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. BioRxiv preprint, 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.

64. Wang S.F., Chen K.H., Chen M., Li W.Y., Chen Y.J., Tsao C.H., Yen M.-Y., C Huang J., Chen Y.-M. A Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and Class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol.*, 2011, Vol. 24, pp. 421-426

65. Wang Y.D., Sin W.Y., Xu G.B., Yang H.H., Wong T.Y., Pang X.W., He X.Y., Zhang H.G., Ng J.N., Cheng C.S., Yu J., Meng L., Yang R.F., Lai S.T., Guo Z.H., Xie Y., Chen W.F. T-cell epitopes in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *J. Virol.*, 2004, Vol. 78, no. 11, pp. 5612-5618.

66. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

67. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, Vol. 367, pp. 1260-1263.

68. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, Vol. 367, no. 6485, pp. 1444-1448.

69. Yang L.T., Peng H., Zhu Z.L., Li G., Huang Z.T., Zhao Z.X., Koup R.A., Bailer R.T., Wu C.Y. Long-lived effector/central memory T-cell responses to Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) S antigen in recovered SARS patients. *Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 120, no. 2, pp. 171-178.

70. 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, Vol. 392, no. 1, pp. 135-143.

71. Yaqinuddin A. Cross-immunity between respiratory coronaviruses may limit COVID-19 fatalities. *Med. Hypotheses*, 2020, Vol. 144, 110049. doi: 10.1016/J.MEHY.2020.110049.

72. Yuan X., Huang W., Ye B., Chen C., Huang R., Wu F., Wei Q., Zhang W., Hu J. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int. J. Hematol.*, 2020, Vol. 112, no. 4, pp 553-559.

73. Zhao J., Zhao J., Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-infected mice. *J. Virol.*, 2010, Vol. 84, pp. 9318-9325

74. Zhao J., Li K., Wohlford-Lenane C., Agnihothram S.S., Fett C., Zhao J., Gale M.J. Jr., Baric R.S., Enjuanes L., Gallagher T., McCray P.B., Perlman S. Rapid generation of a mouse model for Middle East Respiratory Syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2014, Vol. 111, no. 13, pp. 4970-4975.

75. Zhao J., Zhao J., Mangalam A.K., Channappanavar R., Fett C., D.K., Agnihothram S., Baric R.S., David C.S., Perlman S. Airway memory CD4⁺T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 6, pp. 1379-1391.

76. Zhao J., Alshukairi A.N., Baharoon S.A., Ahmed W.A., Bokhari A.A., Nehdi A.M., Layqah L.A., Alghamdi M.G., Al Gethamy M.M., Dada A.M., Khalid I., Boujelal M., Al Johani S.M., Vogel L., Subbarao K., Mangalam A., Wu C., Ten Eyck P., Perlman S., Zhao J. Recovery from the Middle East Respiratory Syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Sci. Immunol.*, 2017, Vol. 2, eaan5393. doi: 10.1126/SCIIMMUNOL.AAN5393.

77. 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, Vol. 17, no. 5, pp. 533-535.

78. Zhu Z., Lian X., Su X., Wu W., Marraro G.A., From Z.Y. SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir. Res.*, 2020, Vol. 21, 224. doi: 10.1186/S12931-020-01479-W.

Авторы:

Иванова И.А. — к.б.н., ведущий научный сотрудник,врио заведующего лабораторией иммунологии особо опасных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Омельченко Н.Д. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии особо опасных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Филиппенко А.В. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии особо опасных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Труфанова А.А. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии особо опасных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Носков А.К. — директор ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Ivanova I.A., PhD (Biology), Leading Research Associate, Acting Head, Laboratory of Immunology of Specially Dangerous Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Omelchenko N.D., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology of Specially Dangerous Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Filippenko A.V., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology of Specially Dangerous Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Trufanova A.A., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology of Specially Dangerous Infections, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Noskov A.K., Director, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 17.03.2021
Отправлена на доработку 20.05.2021
Принята к печати 12.08.2021

Received 17.03.2021
Revision received 20.05.2021
Accepted 12.08.2021