

Особенности иммунного ответа при COVID-19

А.А. Инюткина^{1,2} ✉, В.П. Никулина¹, М.А. Годков^{1,2}

Лаборатория клинической иммунологии

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

✉ Контактная информация: Инюткина Алиса Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: alisa.inyutkina@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Данный обзор посвящен анализу особенностей иммунного ответа при COVID-19. В обзоре указаны клинические проявления COVID-19, рассмотрены современные данные об иммунопатогенезе заболевания и его осложнений.

ЦЕЛЬ

Прояснить некоторые патогенетические механизмы иммунного ответа при COVID-19, что может помочь в создании алгоритма обследования пациентов для раннего прогноза и профилактики тяжелого течения и осложнений заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты отечественных и зарубежных научных исследований, посвященных патогенезу, диагностике и лечению COVID-19. Поиск литературы проводился в электронных поисковых системах *Scopus* и *PubMed*. Для анализа были отобраны научные статьи, опубликованные в период с 2019 по 2021 год; 88% проанализированных работ не старше 5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшее значение для развития тяжелой формы COVID-19 имеет поздняя продукция *IFN* типа I, повышение уровня в крови провоспалительных моноцитов, снижение экспрессии *HLA-DR* на моноцитах, нарушение презентации вируса и формирования специфических лимфоцитов, гибель *T*-лимфоцитов и глубокая иммуносупрессия.

Ключевые слова:

COVID-19, «цитокиновый шторм», антигенпрезентирующие клетки, моноциты, *HLA-DR*, *T*-лимфоциты, *IL*, *IFN*

Для цитирования

Инюткина А.А., Никулина В.П., Годков М.А. Особенности иммунного ответа при COVID-19. Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь. 2023;12(1):122–129. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-122-129>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АПК — антигенпрезентирующие клетки
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГЛГ — гемофагocитарный лимфогистиоцитоз
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
САМ — синдром активации макрофагов
СРБ — С-реактивный белок
CTL — цитотоксические лимфоциты

IFN — интерферон
Ig — иммуноглобулин
IL — интерлейкин
HLA — человеческий лейкоцитарный антиген
HLA-DR — человеческий лейкоцитарный антиген-DR
MHC — главный комплекс гистосовместимости
MHP1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1
MIP1α — макрофагальный воспалительный белок 1α
TLR7 — *Toll*-подобный рецептор 7
Th-1 — *T*-хелперные клетки 1 типа
TNFα — фактор некроза опухоли α
TSP2 — трансмембранная сериновая протеаза типа 2

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 — тяжелое острое респираторное заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2. Его первая вспышка зафиксирована в Ухане (Китай) в декабре 2019 года [1]. Эпидемия COVID-19 быстро распространилась по всему миру, и уже 11 марта 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения официально объявила начало пандемии [2].

Возбудитель заболевания — оболочечный зооантропонозный РНК-вирус SARS-CoV-2 из семейства *Coronaviridae* рода *Betacoronavirus*, передающийся воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями [3]. После внедрения в организм человека основной мишенью для SARS-CoV-2 является белок клеточной мембраны — ангиотензинпревращающий

фермент 2 (АПФ2) [4, 5]. АПФ2 располагается на мембранах альвеолоцитов, энтероцитов, эндотелиальных клеток сосудов и гладкомышечных клеток большинства органов. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (*TSP2*) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения *SARS-CoV-2* в клетку [5].

Инкубационный период *COVID-19* довольно продолжителен и длится до 14 суток, в течение которых инфицированный человек может выделять вирус. Активное выделение вируса в течение инкубационного периода, не сопровождающееся клиническими симптомами, способствует росту уровня заболеваемости *COVID-19*. Внедрение вируса в организм индуцирует иммунный ответ, связанный с выработкой интерферонов (*IFN-α* и *IFN-β*) [6]. Именно от базового уровня интерферонов зависит, остановится ли распространение вируса на уровне верхних дыхательных путей [6].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По статистическим данным, около 80% пациентов переносят *COVID-19* в легкой форме [7, 8]. Клинически это проявляется лихорадкой, сухим кашлем, утомляемостью, головокружением, аносмией. При проникновении вируса в желудочно-кишечный тракт первыми симптомами являются тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Больные с легкой формой коронавирусной инфекции не требуют госпитализации в стационар [7, 8].

Однако у части пациентов отмечается снижение или замедление продукции *IFN α/β* на ранней стадии инфекции, что приводит к позднему и чрезмерному иммунному ответу и тяжелой форме *COVID-19*, острому повреждению легких и развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Спускаясь ниже по респираторному тракту, вирус проникает в пневмоциты типа II, ответственные за выработку сурфактанта и поддержание поверхностного натяжения в альвеолах [9]. Прогрессирующая репликация вируса и его цитопатическое действие вызывают генерализованный гипервоспалительный процесс в легких, диффузное альвеолярное повреждение и нарушение газообмена, что клинически проявляется как ОРДС.

ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА *COVID-19*

Наиболее уязвимы для *COVID-19* люди старше 60 лет с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (гипертоническая болезнь, атеросклероз, кардиопатия), диабетом, ожирением, аутоиммунными заболеваниями и рядом других видов патологии. Чаще всего именно у них наблюдается тяжелая форма коронавирусной инфекции — двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность, ОРДС, гиперкоагуляция с тромбозами и тромбоэмболиями, сердечная недостаточность, сепсис и септический шок [7, 8, 10].

Одно из осложнений тяжелой формы *COVID-19* — «цитокиновый шторм», проявления которого сходны с течением гемофагocитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При этом регистрируется активация врожденного и приобретенного иммунитета, дисрегуляция синтеза про- и противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов, интерлейкинов (*IL*): *IL-1*, 2, 6, 7–10, 12, 17, 18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (*TNFα*), *IFNγ*, *IFNα* и *IFNβ*, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (*MIP1*) и макрофагально-воспалительного белка 1 α (*MIP1α*) [7, 10].

стимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (*TNFα*), *IFNγ*, *IFNα* и *IFNβ*, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (*MIP1*) и макрофагально-воспалительного белка 1 α (*MIP1α*) [7, 10].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Данные лабораторных исследований играют важную роль в определении степени тяжести заболевания и выявлении осложнений. В клиническом анализе крови обычно отмечается нормоцитоз или лейкопения, лимфопения, при присоединении бактериальной инфекции — нейтрофилез. Уровень гемоглобина не изменяется или снижается. Уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорость оседания эритроцитов увеличиваются пропорционально степени тяжести. При развитии тромботических осложнений повышается уровень в крови D-димера и содержание в ней тромбоцитов. При «цитокиновом шторме» повышен уровень *IL-6*. У пациентов с тяжелым течением *COVID-19* отмечаются высокие значения маркеров воспаления (СРБ, ферритина, прокальцитонина) [6–8, 10].

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ *COVID-19*

Для полноты понимания механизма развития заболевания необходимо подробнее рассмотреть иммунный ответ на *SARS-CoV-2*. Инфицированная вирусом клетка начинает экспрессировать видоизмененный главный комплекс гистосовместимости *MHC I*, распознающий *Toll*-подобным рецептором 7 (*TLR7*), который находится в эндосомах антигенпрезентирующих клеток (*APC*) [11, 12]. Для полноценного иммунного ответа чрезвычайно важен достаточный базовый уровень *IFN* именно на данной стадии заболевания, так как он стимулирует фагоцитарную активность макрофагов и препятствует размножению вируса. При высоком базовом уровне *IFN* макрофаги фагоцитируют зараженные клетки, процессируют и презентуют антигены *T*-клеткам с помощью комплекса *HLA*. Это индуцирует дифференцировку наивных *T*-лимфоцитов в антигенспецифические *CD4+* *T*-хелперные клетки I типа (*Th-I*). *Th*-лимфоциты инициируют продукцию провоспалительных цитокинов *Th*-фактора некроза опухоли, *IL-6*, *IL-1β*, *IL-2*, что оказывает стимулирующий эффект как на макрофаги, так и на *CD8+*-цитотоксические лимфоциты (*CTL*) [14].

Кроме того, запускается гуморальный ответ. *T*-хелперные клетки стимулируют дифференцировку *B*-лимфоцитов в плазматические клетки, которые затем продуцируют антитела, специфичные к вирусному антигену. Нейтрализующие антитела эффективно блокируют проникновение вируса в клетки организма, опсонизируют зараженные клетки и предотвращают рецидив инфекции у реконвалесцентов [14].

По сравнению с другими респираторными вирусами *SARS-CoV-2* вызывает более низкий антивирусный транскрипционный ответ, характеризующийся низким уровнем *IFN* типа I и повышенной экспрессией цитокинов. Также у пациентов с тяжелой формой *COVID-19* наблюдается нарушение ответа на *IFN* типа I и более низкий клиренс вируса [9]. У людей старше 60 лет отмечается снижение выработки *IFN* дендритными клетками, и, напротив, повышение продукции цитокинов, что извращает иммунный ответ и усугубляет течение заболевания [11, 13].

РОЛЬ МОНОЦИТОВ

COVID-19 характеризуется диффузным альвеолярным поражением и очаговой реактивной гиперплазией пневмоцитов с признаками внутрисосудистого тромбоза и воспалительной клеточной инфильтрацией [15]. Воспалительный инфильтрат легочной ткани препятствует эффективному альвеолярному газообмену [16, 17]. Легочный интерстиций инфильтрируют иммунокомпетентные клетки: макрофаги, лимфоциты и моноциты [15–17].

Важную роль в развитии воспалительного процесса играют клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Моноциты крови человека представляют собой популяцию клеток, развивающихся из миелоидных предшественников в костном мозге, экспрессирующих на своей поверхности различные маркеры [16]. Один из них — *HLA-DR* (человеческий лейкоцитарный антиген-DR) — это молекула МНС II класса, гликозилированный трансмембранный белок антигенпрезентирующих клеток. Экспрессия *HLA-DR* на моноцитах (*mHLA-DR*) чрезвычайно важна для презентации антигена, поскольку Т-хелперные клетки реагируют на чужеродные антигены, представленные на поверхности макрофагов, только в комплексе с *HLA-DR* [18]. Потеря этой молекулы клинически проявляется в виде феномена иммунопаралича [18, 19] — толерантности к эндотоксинам, характеризующейся пониженной реакцией на вторичную инфекцию после первого воспалительного стресса [18–20]. Низкая экспрессия *mHLA-DR* также отражает сниженную способность презентации антигена.

Подавление экспрессии *mHLA-DR* у пациентов с тяжелым течением инфекционных заболеваний и сепсисом является ранним признаком иммуносупрессии. Данное изменение может использоваться как прогностический критерий смертельного исхода. Поскольку IL-6 может подавлять экспрессию *HLA-DR* [21], можно предположить, что избыточная продукция IL-6 связана со сниженной экспрессией *HLA-DR* при COVID-19 [22, 23].

В зависимости от уровня экспрессии поверхностных маркеров *CD14* и *CD16* моноциты человека делятся на две основные подгруппы с разными характеристиками. Классические моноциты экспрессируют маркеры *CD14+* и *CD16-*. Второй подтип — это *CD16+* популяция моноцитов, которая, в зависимости от уровня экспрессии, состоит из промежуточных (*CD14++*, *CD16+*) и неклассических (*CD14+*, *CD16++*) моноцитов [24–26]. У здоровых людей более 95% моноцитов периферической крови — классические (*CD14+*, *CD16-*) [27, 28]. Моноциты, экспрессирующие на своей поверхности рецепторы *CD16* и обладающие фенотипом *CD14++*, *CD16+* и *CD14+*, *CD16+*, считаются провоспалительными моноцитами, выделяющими цитокины и участвующими в развитии хронического воспаления [27, 29]. В свою очередь микроокружение в очаге инфекции также индуцирует увеличение содержания воспалительных моноцитов с экспрессией *CD16+* и поддерживает воспалительную реакцию [30]. При этом у людей старшего возраста и пациентов с хроническими заболеваниями, независимо от этиологии, количество классических моноцитов снижается, а промежуточных — увеличивается до 20% и более [28, 31]. Также в ряде исследований было отмечено, что моноциты больных, экспрессирующие *CD16+*, осуществляли повышенную выработку провоспалительных цитокинов *TNF-α* [32], *IL-6* [33]

и *IL-1β* [32] по сравнению с данными контрольной группы. При этом, с точки зрения ряда авторов, избыток *TNF-α* в крови являлся пусковым фактором для генерализации воспаления [27, 34] и впоследствии — «цитокинового шторма».

ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

«Цитокиновый шторм» — грозное осложнение коронавирусной инфекции, вызываемое системным гипервоспалением, неконтролируемым увеличением числа и непрерывной активацией иммунных клеток, лимфоцитов и макрофагов, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов [35–37]. Точный механизм этого явления еще не изучен, но последние исследования показывают, что «цитокиновый шторм» при COVID-19 является результатом несостоятельного иммунного ответа на вирус. Поздняя секреция *IFN* типа I на стадии активной репликации вируса приводит к усиленной активации иммунных клеток и гиперсекреции провоспалительных цитокинов мононуклеарными макрофагами [38–41]. Клинически это проявляется поражением не только легких, но и других органов: сердца, почек и печени, что приводит к полиорганной недостаточности и смертельному исходу [42, 43].

Одним из основных провоспалительных цитокинов является *IL-1*. Он состоит из двух типов лигандов, *IL-1α* и *IL-1β*, из которых *IL-1β* имеет системный провоспалительный эффект. *IL-1* продуцируется макрофагами и моноцитами и оказывает провоспалительное действие, запуская пролиферацию иммунных клеток и индуцируя вторичную продукцию цитокинов [44]. Кроме того, с повышением уровня *IL-1* связаны некоторые аутоиммунные заболевания, например, болезнь Стилла и подагрический артрит.

Огромное значение в развитии «цитокинового шторма» имеет уровень *IL-6* — провоспалительного цитокина, обладающего плейотропным действием. Он индуцирует дифференцировку В- и Т-клеток, содействует выработке гепатоцитами различных белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, фибриноген и гепсидин, а также способствует ингибированию синтеза альбумина [44, 45]. *IL-6* является основным триггером «цитокинового шторма» [46]. По данным исследователей, значения его уровня в периферической крови можно использовать в качестве прогностического фактора прогрессирования COVID-19, поэтому роль *IL-6* в этом заболевании заслуживает особого внимания [47].

Уникальной особенностью «цитокинового шторма» при COVID-19 является парадоксальная роль *IL-10* [48]. Этот интерлейкин обладает противовоспалительным действием, регулируя выработку провоспалительных *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*, *TNF-α*, *GM-CSF*, *IFN-γ*, и повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Но при вирусном сепсисе у больных COVID-19 резкий рост *IL-10* может усиливать воспаление благодаря своей способности индуцировать пролиферацию цитотоксических эффекторных *CD8+* Т-клеток и гиперактивацию адаптивного иммунитета [49].

Немаловажным провоспалительным цитокином является *IL-18*, который вырабатывается клетками моноцитарно-макрофагального ряда в ответ на активацию инфламмасом вирусными компонентами. *IL-18* ответственен за индукцию адаптивного иммунного ответа после активации врожденного. По последним

данным, содержание в крови *IL-18* коррелирует с уровнями в ней ферритина, прокальцитонина и биохимических маркеров цитолиза [50].

Наряду с другими цитокинами, *TNF- α* также является провоспалительным и продуцируется различными типами клеток, такими как моноциты, макрофаги и *T*-клетки. *TNF- α* участвует в регуляции воспалительных процессов, инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей [51]. Фактор некроза опухоли индуцирует апоптоз *T*-клеток посредством взаимодействия со своим рецептором *TNFR1*, экспрессия которого повышена в старых *T*-клетках, что усугубляет лимфопению, характерную для *COVID-19* [52].

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

У пациентов с тяжелым течением *COVID-19*, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наблюдаются лимфопения и значительное истощение эффекторных *CD4+*, *CD8+*-лимфоцитов и *NK*-клеток. По данным ряда исследований, у пациентов с тяжелым течением *COVID-19* лимфопения коррелирует с высокими сывороточными уровнями *IL-6*, *IL-10* и *TNF- α* , отмечается снижение уровня *IL-2*, *IL-7* — интерлейкинов, влияющих на пролиферацию лимфоцитов, что является плохим прогностическим признаком. Лимфопения также может развиваться в результате непосредственной гибели *T*-лимфоцитов, инфицированных вирусом [53–55]. Ряд авторов опубликовали данные о высоких уровнях экспрессии маркеров запрограммированной клеточной гибели — *PD-1* (лиганд *PD-1L*) на лимфоцитах при тяжелом течении инфекции *COVID-19*. Ранее высокая экспрессия *PD-1* регистрировалась у пациентов с сепсисом, онкологией, тяжелыми вирусными инфекциями, в том числе вирусом иммунодефицита человека [56–58].

Все эти изменения в иммунном ответе при инфицировании вирусом *COVID-19* приводят к подавлению адаптивного иммунитета: уменьшению пролиферативной и противовирусной активности и формированию глубокой иммуносупрессии. В работе *Rajendra Karki et al.* было показано, что лимфопения и гибель *T*-лимфоцитов при тяжелой *COVID-19* инфекции — это результат усиления синтеза *TNF- α* и *IFN- γ* . Повышенное производство *TNF- α* и *IFN- γ* , наблюдаемое у пациентов с *COVID-19*, может быть связано с несколькими типами клеток. Результаты секвенирования клеток периферической крови у пациентов с *COVID-19* показали повышенную экспрессию *TNF- α* и *IL-1 α* на мононуклеарных клетках и повышенную экспрессию *IFN- γ* на *NK*- и *CD8 T*-лимфоцитах по сравнению с данными здоровых доноров [59]. Как указывают авторы, синергизм *TNF- α* и *IFN- γ* играет важную роль в патогенезе не только инфекции *COVID-19*, но и ряда заболеваний и синдромов, таких как сепсис и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, для которых характерна гиперактивация иммунной системы, синтез широкого спектра цитокинов, массивная гибель иммунокомпетентных клеток и формирование полиорганной недостаточности [60].

Изучение периферического пула лимфоцитов показало, что *COVID-19* индуцирует лимфопению и ремоделирует антигенпрезентирующие клетки с образованием пула неклассических и промежуточных типов моноцитов, что влияет на формирование адаптивного иммунитета у пациентов с *COVID-19*. Особенно это выражено у возрастных пациентов, имеющих призна-

ки иммунной дисрегуляции и нарушения функции циркулирующих моноцитов. Относительное количество промежуточных (*CD14+*, *CD16+*) и неклассических (*CD14+*, *CD16+*) моноцитов у этих пациентов, по данным исследований, может составлять до 20–45% от всей популяции, в то время как у здоровых доноров — только до 5% [27, 28, 53, 54]. Снижение экспрессии *HLA-DR* на моноцитах и других антигенпрезентирующих клетках также нарушает формирование адаптивного иммунного ответа во время острой инфекции, уменьшая образование специфических *CD4+* и *CD8+*-цитотоксических лимфоцитов. Формирование лимфопении способствует дальнейшей репликации вируса, расширению зон инфицирования и утяжелению клинического состояния пациента.

В то же время у пациентов с легкой формой *COVID-19* презентация вируса классическими моноцитами приводит к клональной пролиферации специфических к вирусу *SARS-CoV-2 T*-клеток. Дальнейшее формирование *CD8+* и *CD4+* *T*-клеток адаптивной иммунной системы пациентов с *COVID-19* и клональное увеличение специфических эффекторных *CD8+* клеток и *NK*-клеток приводит к уничтожению инфицированных клеток, прекращению репликации вируса и образованию долгоживущих *T*- и *B*-клеток памяти. Недавние исследования показали устойчивый адаптивный иммунный ответ у пациентов с легкой формой *COVID-19*, что свидетельствует о решающей роли адаптивного иммунитета в элиминации *SARS-CoV-2* [30, 52, 54]. Косвенным доказательством успешной презентации вирусного антигена и более легкого течения *COVID-19* является увеличение уровня специфических иммуноглобулинов *IgM* и *IgG* у пациентов с более высоким относительным количеством *T*-лимфоцитов, *CD4+* лимфоцитов и *NK*-клеток [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент накопленные знания о патогенезе *COVID-19* показывают, что наибольшее значение для реализации тяжелого течения воспалительного процесса имеет, прежде всего, поздняя продукция *IFN* типа I, необходимого для прекращения репликации вируса. Следующим фактором, усиливающим воспалительный иммунный ответ, является повышение уровня провоспалительных моноцитов (промежуточных и неклассических). К подавлению адаптивного иммунного ответа приводит снижение экспрессии *HLA-DR* на моноцитах, нарушение презентации вируса, и, как следствие, нарушение формирования пула специфических лимфоцитов, гибель *T*-лимфоцитов и глубокая иммуносупрессия.

Использование современных знаний об иммунопатогенезе *COVID-19* может помочь в создании иммунологического алгоритма для раннего прогноза и профилактики осложнений тяжелого течения инфекции. Проведение иммунологического обследования пациентов, поступивших в стационар, включающего, помимо клинического анализа крови, такие показатели состояния иммунной системы, как: СРБ, анализ уровня *IL-6*, *IL-10*, спектр моноцитов и активность экспрессии *HLA-DR*, уровень экспрессии *PD-1* на лимфоцитах, поможет оценить риск тяжелого течения инфекции и возможного развития осложнений, что позволит своевременно провести эффективную патогенетическую терапию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. PMID: 31978945 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- 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> [Accessed January 21, 2022].
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–1567. PMID: 32182409 <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94(7):e00127–20. PMID: 31996437 <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. PMID: 32142651 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):558–570. PMID: 32172672 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. PMID: 32091533 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima ÉA, Galvão JGFM, da Silva JSF, Sales-Neto JM, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107233. PMID: 33290963 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107233>
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 13.1 (17.11.2021). Москва; 2021.
- van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663–673. PMID: 32706371 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>
- Zhu J, Mohan C. Toll-Like receptor signaling pathways—therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:781235. PMID: 20981241 <https://doi.org/10.1155/2010/781235>
- Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:720109. PMID: 34367190 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
- Долгов В.В. (ред.) *Клиническая лабораторная диагностика: в 2-х т. Т. 1.* Москва: Лабдиаг; 2017.
- Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health.* 2020;13(11):1619–1629. PMID: 32718895 <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.001>
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998–1002. PMID: 34676125 <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
- Boyette LB, Macedo C, Hadi K, Elinoff BD, Walters JT, Ramaswami B, et al. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176460. PMID: 28445506 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176460>
- Zhuang Y, Peng H, Chen Y, Zhou S, Chen Y. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22:1344–1354. PMID: 28199206 <https://doi.org/10.2741/4547>
- Napoli C, Benincasa G, Criscuolo C, Faenza M, Liberato C, Rusciano M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunol Lett.* 2021;231:28–34. PMID: 33421440 <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.001>
- Monneret G, Gossez M, Aghaepour N, Gaudilliere B, Venet F. How Clinical Flow Cytometry Rebooted Sepsis Immunology. *Cytometry A.* 2019;95(4):431–441. PMID: 30887636 <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23749>
- Ohno Y, Kitamura H, Takahashi N, Ohtake J, Kaneumi S, Sumida K, et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(2):193–204. PMID: 26759006 <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1791-4>
- Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164. PMID: 32290839 <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-5>
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992–1000.e3. PMID: 32320677 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
- Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sci.* 2021;269:119010. PMID: 33454368 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119010>
- Bassler K, Schulte-Schrepping J, Warnat-Herresthal S, Aschenbrenner AC, Schultze JL. The Myeloid Cell Compartment-Cell by Cell. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:269–293. PMID: 30649988 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041728>
- Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2035. PMID: 31543877 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
- Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, Aljama P, Ramirez R, Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity. *J Immunol.* 2011;186(3):1809–1815. PMID: 21191073 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001866>
- Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1. *Психиатрия.* 2020;18(3):76–85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>
- Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol.* 2007;82(2):244–52. PMID: 17475785 <https://doi.org/10.1189/jlb.0307191>
- Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, Cuda CM, Walter JM, McQuattie-Pimentel AC, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *J Exp Med.* 2017;214(8):2387–2404. PMID: 28694385 <https://doi.org/10.1084/jem.20162152>
- Ярилин А.А. *Иммунология.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Калашникова А.А., Ворошилова Т.М., Чиненова Л.В., Давыдова Н.И., Калинина Н.М. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология.* 2018;20(6):815–824.
- Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Ouyang W, et al. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14+CD16+ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):2245–2251. PMID: 32104290 <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8467>
- Zhu M, Lei L, Zhu Z, Li Q, Guo D, Xu J, et al. Excess TNF-D in the blood activates monocytes with the potential to directly form cholesterol ester-laden cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015;47(11):899–907. PMID: 26373842 <https://doi.org/10.1093/abbs/gmv092>
- Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316–329. PMID: 33391477 <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. PMID: 32105632 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. PMID: 32612617 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- 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. PMID: 32251717 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613. PMID: 32283152 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036–1045.e9. PMID: 32416070 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
- Hadijadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. PMID: 32661059 <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. PMID: 32192578 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth*

- Factor Rev.* 2020;53:66–70. PMID: 32418715 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
44. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316–329. PMID: 33391477 <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
 45. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(11):2283–2285. PMID: 32343429 <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>
 46. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. PMID: 32344321 <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
 47. Yang P, Ding Y, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. *MedRxiv.* 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20028068v1> [Accessed January 24, 2022]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20028068>
 48. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1123–1130. PMID: 32475230 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>
 49. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3–5. PMID: 33214057 <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012>
 50. Satş H, Özger HS, Aysert Yildiz P, Hizel K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302. PMID: 33002740 <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155302>
 51. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62–75. PMID: 32513566 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>
 52. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. PMID: 32425950 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- ## REFERENCES
1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. PMID: 31978945 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
 2. 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> [Accessed Jan 21, 2022].
 3. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–1567. PMID: 32182409 <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
 4. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94(7):e00127–20. PMID: 31996437 <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
 5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. PMID: 32142651 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 6. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):558–570. PMID: 32172672 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644>
 7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(15):1239–1242. PMID: 32091533 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 9. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima ÉA, Galvão JGFM, da Silva JSF, Sales-Neto JM, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107233. PMID: 33290963 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107233>
 10. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): vremennye metodicheskie rekomendatsii.* Ed. 13.1 (17.11.2021). Moscow, 2021. (In Russ.).
 11. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663–673. PMID: 32706371. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>
 12. Zhu J, Mohan C. Toll-Like receptor signaling pathways—therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:781235. PMID: 20981241 <https://doi.org/10.1155/2010/781235>
 13. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:720109. PMID: 34367190. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
 14. Dolgov VV (ed.). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika:* in 2 vol. Vol. 1. Moscow: Labdiag Publ.; 2017. (in Russ.)
 15. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *J Infect Public Health.* 2020;13(11):1619–1629. PMID: 32718895 <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.001>
 16. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998–1002. PMID: 34676125 <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
 17. Boyette LB, Macedo C, Hadi K, Elinoff BD, Walters JT, Ramaswami B, et al. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176460. PMID: 28445506 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176460>
 18. Zhuang Y, Peng H, Chen Y, Zhou S, Chen Y. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22:1344–1354. PMID: 28199206 <https://doi.org/10.2741/4547>
 19. Napoli C, Benincasa G, Criscuolo C, Faenza M, Liberato C, Rusciano M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunol Lett.* 2021;231:28–34. PMID: 33421440 <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.001>
 20. Monneret G, Gossez M, Aghaiepour N, Gaudilliere B, Venet F. How Clinical Flow Cytometry Rebooted Sepsis Immunology. *Cytometry A.* 2019;95(4):431–441. PMID: 30887636 <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23749>
 21. Ohno Y, Kitamura H, Takahashi N, Ohtake J, Kaneumi S, Sumida K, et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(2):193–204. PMID: 26759006 <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1791-4>
 22. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164. PMID: 32290839 <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
 23. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992–1000.e3. PMID: 32320677 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>

24. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sci.* 2021;269:119010. PMID: 33454368 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119010>
25. Bassler K, Schulte-Schrepping J, Warnat-Herresthal S, Aschenbrenner AC, Schultze JL. The Myeloid Cell Compartment-Cell by Cell. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:269–293. PMID: 30649988 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041728>
26. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2035. PMID: 31543877 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
27. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, Aljama P, Ramirez R, Carracedo J. Senescent CD14⁺CD16⁺ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity. *J Immunol.* 2011;186(3):1809–1815. PMID: 21191073 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001866>
28. Vasilyeva EF, Brusov OS. The Role of Monocytes Cellular and Molecular Mechanisms in the Development of Systemic Immune Inflammation. Part 1. *Psikhiatriya.* 2020;18(3):76–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>
29. Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol.* 2007;82(2):244–252. PMID: 17475785 <https://doi.org/10.1189/jlb.0307191>
30. Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, Cuda CM, Walter JM, McQuattie-Pimentel AC, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *J Exp Med.* 2017;214(8):2387–2404. PMID: 28694385 <https://doi.org/10.1084/jem.20162152>
31. Yarin AA. *Immunologiya.* Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (In Russ.)
32. Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, Davydova NI, Kalinina NM. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology (Russia).* 2018;20(6):815–824. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>
33. Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Ouyang W, et al. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14⁺CD16⁺ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp Ther Med.* 2020;199(3):2243–2251. PMID: 32104290 <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8467>
34. Zhu M, Lei L, Zhu Z, Li Q, Guo D, Xu J, et al. Excess TNF-D in the blood activates monocytes with the potential to directly form cholesterol ester-laden cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015;47(11):899–907. PMID: 26373842 <https://doi.org/10.1093/abbs/gmv092>
35. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316–329. PMID: 33391477 <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
36. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. PMID: 32105632 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
37. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. PMID: 32612617 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
38. 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. PMID: 32251717 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
39. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613. PMID: 32283152 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.037>
40. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036–1045.e9. PMID: 32416070 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
41. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. PMID: 32661059 <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. PMID: 32192578 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
43. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:66–70. PMID: 32418715 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
44. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316–329. PMID: 33391477 <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
45. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(11):2283–2285. PMID: 32343429 <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>
46. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. PMID: 32344321 <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
47. Yang P, Ding Y, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. *MedRxiv.* 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20028068v1> [Accessed January 24, 2022]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20028068>
48. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1123–1130. PMID: 32475250 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>
49. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3–5. PMID: 33214057 <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012>
50. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302. PMID: 33002740 <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155302>
51. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62–75. PMID: 32513566 <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>
52. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. PMID: 32425950 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
53. Pence BD. PenceSevere COVID-19 and aging: are monocytes the key? *Geroscience.* 2020;42(4):1051–1061. PMID: 32556942 <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00213-0>
54. Zhang F, Gan R, Zhen Z, Hu X, Li X, Zhou F, et al. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):156. PMID: 32796814 <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00263-y>
55. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martínez-Colón GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1070–1076. PMID: 32514174 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
56. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature.* 2021;590(7847):635–641. PMID: 33429418 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03148-w>
57. Rezaei M, Mahmoudi S, Mortaz E, Marjani M. Immune cell profiling and antibody response in patients with COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):646. PMID: 34225645 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06278-2>
58. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *Int J Biol Sci.* 2020;16(14):2479–2489. PMID: 32792851 <https://doi.org/10.7150/ijbs.48400>
59. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell.* 2021;184(1):149–168.e17. PMID: 33278357 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
60. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021;95(4):e12998. PMID: 33190302 <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
61. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489–1501.e15. PMID: 32475127 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Инюткина Алиса Андреевна** младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», старший лаборант кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0003-0296-5538>, alisa.inyutkina@yandex.ru;
 50%: подбор и анализ литературы, написание рабочего варианта обзора, оформление библиографии
- Никulina Валентина Петровна** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-6811-6809>, sa-to@yandex.ru;
 25%: разработка концепции, редактирование текста
- Годков Михаил Андреевич** доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>, mgodkov@yandex.ru;
 25%: редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Features of the Immune Response in COVID-19

A.A. Inyutkina^{1, 2} ✉, V.P. Nikulina¹, M.A. Godkov^{1, 2}

Laboratory of Clinical Immunology

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

2/1, bldg. 1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

✉ **Contacts:** Alisa A. Inyutkina, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
 Email: alisa.inyutkina@yandex.ru

BACKGROUND This review is devoted to the analysis of the features of the immune response in COVID-19. The review indicates the clinical manifestations of COVID-19, modern data on the immunopathogenesis of the disease and its complications are considered.

AIM OF STUDY To clarify some pathogenetic mechanisms of the immune response in COVID-19, which can help in creating an algorithm for examining patients for early prognosis and prevention of severe course and complications of the disease.

MATERIAL AND METHODS To achieve this goal, the results of domestic and foreign scientific studies on the pathogenesis, diagnosis and treatment of COVID-19 were analyzed. The literature search was carried out in electronic search engines Scopus and PubMed. For the analysis, scientific articles published in the period from 2019 to 2021 were selected; 88% of analyzed works are not older than 5 years.

CONCLUSION The late production of type I IFN, an increase in the level of pro-inflammatory monocytes, a decrease in the expression of HLA-DR on monocytes, violation of the presentation of the virus and the formation of specific lymphocytes, the death of T-lymphocytes and profound immunosuppression are of greatest importance for the development of a severe form of COVID-19.

Keywords: COVID-19, cytokine storm, antigen-presenting cells, monocytes, HLA-DR, T-lymphocytes, IL, IFN

For citation Inyutkina AA, Nikulina VP, Godkov MA. Features of the Immune Response at COVID-19. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2023;12(1):122–129. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-122-129> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

- Alisa A. Inyutkina Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Senior Laboratory Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;
<https://orcid.org/0000-0003-0296-5538>, alisa.inyutkina@yandex.ru;
 50%, selection and analysis of literature, writing a working version of the review, designing a bibliography
- Valentina P. Nikulina Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0001-6811-6809>, sa-to@yandex.ru;
 25%, concept development, text editing
- Michail A. Godkov Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory Diagnostics of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;
<https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>, mgodkov@yandex.ru;
 20%, text editing, approval of the final version of the article

Received on 15.06.2022

Review completed on 24.10.2022

Accepted on 27.12.2022

Поступила в редакцию 15.06.2022

Рецензирование завершено 24.10.2022

Принята к печати 27.12.2022