

# T-ХЕЛПЕРЫ И ИХ КЛЕТКИ-МИШЕНИ ПРИ COVID-19



И.В. Кудрявцев<sup>1,2</sup>, А.С. Головкин<sup>3</sup>, Арег А. Тотолян<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

**Резюме.** Данный обзор посвящен анализу субпопуляционного состава и фенотипическим изменениям, которые были отмечены для различных субпопуляций Т-хелперов (Th) периферической крови и их клеток-мишеней у пациентов с острой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Уже в первых работах, посвященных анализу фенотипа и функциональных характеристик дендритных клеток, отмечалось снижение ключевых молекул, отвечающих за презентацию антигенов (HLA-DR), миграцию в лимфоидную ткань (CCR7) и формирование костимуляционного сигнала (CD80 и CD86). Некоторыми исследователями показано, что SARS-CoV-2-специфические Т-хелперы появлялись в циркуляции уже на 2–4 день после появления первых симптомов, а позднее формирование клонов SARS-CoV-2-специфических Th было связано с неблагоприятным исходом COVID-19. В острой фазе инфекции уровень Th1-клеток изменялся слабо, тогда как среди их основных клеток-мишеней — CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и НК-клеток — в периферической крови преобладали клетки эффекторных популяций с высокой экспрессией маркеров клеточного «старения» (TIM3, PD-1, VISTA, TIGIT и т. д.), а уровень макрофагов жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (ЖБАЛ) повышался. При анализе клеток, участвующих в запуске воспаления по 2 типу, большинством исследователей отмечалось увеличение доли CD4<sup>+</sup> Т-клеток, обладавших фенотипом и свойствами Th2. Более того, снижение в периферической крови основных клеток-мишеней Th2 — базофилов и эозинофилов — было тесно связано с тяжелым течением COVID-19, тогда как в легочной ткани наблюдалось увеличение уровня тучных клеток и активности медиаторов, высвобождавшихся в ходе их дегрануляции. Содержание Th17 в периферической крови могло быть тесно связано с тяжестью течения COVID-19 — минимальные значения этих клеток были характерны для тяжелых форм заболевания, тогда как в составе ЖБАЛ доля Th17 и концентрации секретируемых ими цитокинов резко возрастала. Увеличение в циркуляции нейтрофилов было тесно связано с тяжестью COVID-19, тогда как в рамках общего пула этих клеток возрастала доля незрелых клеток с пониженной способностью к продукции активных форм кислорода. В большинстве работ отмечалось снижение уровня общего уровня Tfh клеток в циркулирующей крови, тогда как в рамках Tfh увеличивалась доля активированных клеток и отмечалось нарушение баланса между «регуляторными» Tfh1 и «провоспалительными» Th2 и Th17. У пациентов с острым COVID-19 в циркуляции были снижены практически все основные субпопуляции «наивных» В-клеток и В-клеток памяти, но отмечалось увеличение доли эффекторных клеток — циркулирующих пред-

## Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 12,  
ФГБНУ Институт экспериментальной медицины.  
Тел.: 8 (812) 234-29-29.  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

## Contacts:

Igor V. Kudryavtsev  
197376, Russian Federation, St. Petersburg,  
Academician Pavlov str., 12, Institute of Experimental Medicine.  
Phone: +7 (812) 234-29-29.  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

## Для цитирования:

Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян Арег А. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 409–426. doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882

## Citation:

Kudryavtsev I.V., Golovkin A.S., Totolian Areg A. T helper cell subsets and related target cells in acute COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet. 2022, vol. 12, no. 3, pp. 409–426. doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-24-20013.

This research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 22-24-20013.

шественников плазматических клеток с фенотипом CD27<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>CD24<sup>-</sup>, а также функционально неактивных CD21<sup>low</sup> В-лимфоцитов. Анализ данных литературы указывает на наличие существенных нарушений в функционировании всех основных субпопуляций Th и их клеток-мишеней в острую фазу COVID-19, которые могут сохраняться после элиминации патогена и являться одной из причин проявления «постковидных» нарушений.

**Ключевые слова:** COVID-19, Т-хелперы, субпопуляции Т-хелперов 17, фолликулярные Т-хелперы, Т-хелперы 1, Т-хелперы 2.

## T HELPER CELL SUBSETS AND RELATED TARGET CELLS IN ACUTE COVID-19

Kudryavtsev I.V.<sup>a,b</sup>, Golovkin A.S.<sup>c</sup>, Totolian Areg A.<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Current review presents a brief overview of the immune system dysregulation during acute COVID-19 and illustrates the main alterations in peripheral blood CD4<sup>+</sup> T-cell (Th) subsets as well as related target cells. Effects of dendritic cell dysfunction induced by SARS-CoV-2 exhibited decreased expression of cell-surface HLA-DR, CCR7 as well as co-stimulatory molecules CD80 and CD86, suggesting reduced antigen presentation, migratory and activation capacities of peripheral blood dendritic cells. SARS-CoV-2-specific Th cells could be detected as early as days 2–4 post-symptom onset, whereas the prolonged lack of SARS-CoV-2-specific Th cells was associated with severe and/or poor COVID-19 outcome. Firstly, in acute COVID-19 the frequency of Th1 cell was comparable with control levels, but several studies have reported about upregulated inhibitory immune checkpoint receptors and exhaustion-associated molecules (TIM3, PD-1, BTLA, TIGIT etc.) on circulating CD8<sup>+</sup> T-cells and NK-cells, whereas the macrophage count was increased in bronchoalveolar lavage (BAL) samples. Next, type 2 immune responses are mediated mainly by Th2 cells, and several studies have revealed a skewing towards dominance of Th2 cell subset in peripheral blood samples from patients with acute COVID-19. Furthermore, the decrease of circulating main Th2 target cells — basophiles and eosinophils — were associated with severe COVID-19, whereas the lung tissue was enriched with mast cells and relevant mediators released during degranulation. Moreover, the frequency of peripheral blood Th17 cells was closely linked to COVID-19 severity, so that low level of Th17 cells was observed in patients with severe COVID-19, but in BAL the relative number of Th17 cells as well as the concentrations of relevant effector cytokines were dramatically increased. It was shown that severe COVID-19 patients vs. healthy control had higher relative numbers of neutrophils if compared, and the majority of patients with COVID-19 had increased frequency and absolute number of immature neutrophils with altered ROS production. Finally, the frequency of Tfh cells was decreased during acute COVID-19 infection. Elevated count of activated Tfh were found as well as the alterations in Tfh cell subsets characterized by decreased “regulatory” Tfh1 cell and increased “pro-inflammatory” Tfh2 as well as Tfh17 cell subsets were revealed. Descriptions of peripheral blood B cells during an acute SARS-CoV-2 infection were reported as relative B cell lymphopenia with decreased frequency of “naïve” and memory B cell subsets, as well as increased level of CD27<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>CD24<sup>-</sup> plasma cell precursors and atypical CD21<sup>low</sup> B cells. Thus, the emerging evidence suggests that functional alterations occur in all Th cell subsets being linked with loss-of-functions of main Th cell subsets target cells. Furthermore, recovered individuals could suffer from long-term immune dysregulation and other persistent symptoms lasting for many months even after SARS-CoV-2 elimination, a condition referred to as post-acute COVID-19 syndrome.

**Key words:** COVID-19, CD4<sup>+</sup> T-cells, Th17 cell subsets, follicular Th cell, Th1, Th2.

## Введение

SARS-CoV-2-специфические Т-хелперы (Th) обнаруживаются в циркуляции уже на 2–4 день после появления первых клинических симптомов COVID-19 [81, 96], что обычно связано с легкими формами течения заболевания и быстрой элиминацией вируса из организма [89]. С другой стороны, длительное отсутствие в циркуляции антиген-специфических Th-клеток являлось одним из признаков тяжелого

течения COVID-19 и прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания [14, 81, 89]. В настоящее время уже известно множество причин, которые лежат в основе отсроченной или замедленной активации системы приобретенного иммунитета при COVID-19. К их числу относятся использование вирусом SARS-CoV-2 стратегий избегания распознавания и индукции неспецифического иммунного ответа [6], связанные, в первую очередь, с блокадой продукции IFN I типа и провоспалитель-

ных цитокинов за счет подавления активности транскрипционного фактора NF-κB, наличие у инфицированных пациентов определенных аллелей молекул МНС I и/или II класса, снижающих презентацию вирусных антигенов для системы приобретенного иммунитета [65], или аллелей клеточных рецепторов ACE2, обеспечивающих высокую эффективность заражения клеток хозяина [40]. Однако в большинстве случаев при инфицировании SARS-CoV-2 происходит быстрая активация различных клеток иммунной системы, что выражается в увеличении экспрессии маркеров клеточной активации моноцитами [29] и лимфоцитами [2, 88], появлении в периферической крови экзосом различного происхождения [54], а также увеличение уровня ключевых провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления [11, 42]. Успешная кооперация между клеточными и гуморальными факторами иммунной системы определяет эффективность развития защитной реакции против внедряющегося патогена. Более того, некоторые исследователи указывали, что циркулирующие SARS-CoV-2-специфические Th-клетки обнаруживались у 100% перенесших COVID-19 пациентов, входивших в состав их выборки [35].

О широком спектре распознаваемых вирусных белков также свидетельствует тот факт, что в рамках общего пула вирус-специфических Th-клеток переболевших COVID-19 обнаруживались лимфоциты, способные к распознаванию пептидов из состава S-, M- и N-белков SARS-CoV-2 [76]. В настоящее время описано более 1400 эпитопов, входящих в состав различных белков SARS-CoV-2, которые распознаются различными популяциями CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, что указывает не только на способность системы приобретенного иммунитета распознавать данный патоген, но и на высокую эффективность клеток, участвующих в презентации вирусных антигенов [34]. Также было отмечено, что SARS-CoV-2-специфические Th-клетки способны в первую очередь продуцировать эффекторные цитокины TNFα и IFNγ, свойственные для Th1, а также некоторое количество Th2 (IL-5 и IL-13) и Th17 (IL-17 и IL-22) цитокинов [96]. О формировании пула вирус-специфических Th1-клеток памяти, которые сохранялись как минимум на протяжении 2 месяцев после выздоровления, указывают данные о наличии у переболевших пациентов Tbet-экспрессировавших CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, способных к продукции IFNγ в ответ на стимуляцию вирусными пептидами [75]. В рамках другого исследования *in vitro* было показано, что в рамках общего пула SARS-CoV-2-специфических Th преобладали IFNγ<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Th1-клетки, также в достаточном количестве

определялись IL-17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Th17-клеток, тогда как IL-4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Th2-лимфоциты практически отсутствовали [39]. С другой стороны, анализ экспрессии хемокиновых рецепторов на активированных в условиях *in vitro* пептидами SARS-CoV-2 Th-клетках показал, что специфические к S-белку Th-клетки преимущественно обладали фенотипом фолликулярных Th, а M- и S-специфические CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты были представлены Th1- и Th17.1-клетками [85]. Таким образом, приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что в ответе на SARS-CoV-2 участвуют все основные популяции Т-хелперов, что, в свою очередь, указывает на запуск всех основных типов воспалительных реакций, которые находятся под контролем этих клеток приобретенного иммунитета. Именно поэтому целью данного обзора является анализ описанных в литературе нарушений в механизмах инициации и реализации воспалительных реакций, связанных с различными клетками иммунной системы в острой фазе коронавирусной инфекции.

## Дендритные клетки при COVID-19

Запуск специфического иммунного ответа (вне зависимости от его типа) тесно связан с эффективным функционированием системы антиген-презентирующих клеток, главными из которых для Т-хелперов являются дендритные клетки (DC). Циркулирующие в периферической крови DC являются весьма гетерогенной популяцией лейкоцитов, которые традиционно подразделяют на миелоидные или «классические» CD123<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup> (cDC, от англ. «conventional dendritic cell») и CD123<sup>+</sup>CD11c<sup>-</sup> плазмацитоподобные (pDC, от англ. «plasmacytoid dendritic cell») дендритные клетки, которые играют важную роль в развитии противовирусного ответа [77]. cDC принято разделять на две основные субпопуляции: cDC1 и cDC2, которые различаются как по своему фенотипу, так и по выполняемым функциям [36]. Так, cDC1 несут на своей мембране BDCA-3 (CD141), Clec9A, CADM1, BTLA и CD26, а также способны к кросс-презентации антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитами и «поляризации» «наивных» Т-хелперов в сторону Th1. Тогда как cDC2 обладают фенотипом CD1c<sup>+</sup> (а также FcεR1<sup>+</sup>SIRPα<sup>+</sup>) и играют ведущую роль в инициации ответа, опосредованного Т-хелперами различных типов, включая Th2, Th9, Th17, фолликулярные Т-хелперы (Tfh) и Treg [20]. Следует отметить, что снижение уровня общего пула DC в циркулирующей крови характерно не только для острого периода заболевания, но и для уже выздоровевших пациентов [107]. Было показано, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюда-

лось снижение миелоидных ( $CD11c^+CD123^{lo/-}$ ) и плазматоидных ( $CD11c^-CD123^+$ ) дендритных клеток в циркуляции [57]. Сходные результаты были получены и другой группой исследователей, показавших, что концентрации  $cDC$  и  $pDC$  снижаются у всех больных COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания [59]. В рамках другого исследования было показано, что увеличение соотношения  $cDC/pDC$  в циркулирующей крови может рассматриваться в качестве перспективного маркера тяжелого течения COVID-19 [107]. Дальнейшие исследования выявили существенные нарушения фенотипических и функциональных характеристик различных субпопуляций DC [57]. Так, на поверхности циркулирующих в крови  $pDC$  был снижен уровень экспрессии  $CD45RA$ , а у больных с тяжелой формой заболевания отмечалось снижение экспрессии мРНК  $HLA-DQA2$  и  $HLA-DR$ . При детальном анализе фенотипа различных субпопуляций DC было показано, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на всех популяциях клеток (за исключением  $cDC1$ ) уровни  $HLA-DR$  и  $CD86$  были снижены [58]. Кроме того, на циркулирующих DC возрастал уровень экспрессии ингибиторной молекулы  $PD-L1$ , способствующей подавлению активации Т-хелперов при распознавании [98]. Сходные результаты были полу-

чены в ходе *in vitro* стимуляции DC пациентов с COVID-19 лигандами для TLR-3, -4, -7 и -8, когда было показано, что все  $pDC$ ,  $cDC1$  и  $cDC2$  больных экспрессировали меньше  $CD80$ ,  $CD86$ ,  $CCR7$  и  $HLA-DR$ , чем клетки условно здоровых добровольцев [107]. Следует подчеркнуть, что снижение функциональной активности циркулирующих DC может носить весьма длительный характер — пониженная плотность экспрессии, например,  $CD86$  отмечается и у выздоровевших после COVID-19, тогда для восстановления нормальной плотности  $HLA-DR$  и  $CCR2$  требуется значительно меньшее время [107].

Снижение уровней DC в циркуляции может быть обусловлено их миграцией в лимфоидную ткань, где эти клетки выполняют свои функции, связанные с запуском специфического противовирусного иммунного ответа. Приведенные выше результаты указывают на то, что при тяжелом течении COVID-19 эффективность функционирования практически всех субпопуляций DC может быть снижена, что, в первую очередь, связано со снижением эффективности презентации антигенов (снижение уровня молекул семейства MHC) и формирования костимуляционного сигнала (снижение молекул семейства B7 —  $CD80$  и  $CD86$ ). Кроме того, снижается уровень активации DC даже по сравнению с легкими формами тече-

**Таблица 1. Т-хелперы и их клетки-мишени [10, 22, 26, 27, 93, 108]**

Table 1. Main Th cell subsets and their target cells [10, 22, 26, 27, 93, 108]

Т-хелперы Th cell subset	Дендритные клетки/ цитокины Dendritic cells/ cytokines	Эффекторные цитокины Effector cytokines	Клетки-мишени Target cells	Эффекты Effects
Th1	$pDC$ , $cDC1/IL-12$	$IFN\gamma$	<b>Моноциты/М1 макрофаги; <math>CD8^+</math> Т-лимфоциты; НК-клетки</b> Monocytes/M1 macrophages; $CD8^+$ T cells; NK-cells	<b>Активация фагоцитоза, АФК, синтез цитокинов, усиление цитолитических свойств</b> Stimulation of phagocytosis, ROS and cytokine production; enhancement of cytotoxicity
Th2	$cDC2/IL-4$	$IL-4$ , $IL-5$ , $IL-13$	<b>Базофилы, тучные клетки, эозинофилы</b> Basophils; mast cells; eosinophils	<b>Дегрануляция, выброс медиаторов воспаления</b> Degranulation and pro-inflammatory mediators production
Th17	$cDC2/IL-1\beta$ , $IL-6$ , $IL-23$	$IL-17$ , $IL-22$	<b>Нейтрофилы/эпителий</b> Neutrophils/epithelial cells	<b>Активация фагоцитоза и АФК/секреция слизи</b> Stimulation of phagocytosis and ROS production; mucus secretion
Tfh	$cDC2/activin A$ , $IL-12$ , $TGF\beta$ (?)	$IL-21$ ( $IFN\gamma$ , $IL-4$ , $IL-5$ , $IL-17$ )	<b><math>CD19^+</math> В-клетки</b> $CD19^+$ B cells	<b>Гипермутации и переключение класса антител, клетки памяти и плазматические клетки</b> Somatic hypermutations, Igs class-switch; memory and plasma cells

ния COVID-19, что наводит на мысль об использовании вирусом SARS-CoV-2 весьма эффективных стратегий избегания иммунного ответа. Столь же негативное влияние на запуск специфического иммунного ответа оказывает накопление в периферической крови (возможно, за счет привлечения из красного костного мозга) различных незрелых предшественников DC, которые пока еще не обладают эффекторными свойствами и не могут стимулировать Т-клетки.

## Т-хелперы 1 типа и их клетки-мишени при COVID-19

В инициации специфического иммунного ответа по 1 типу (направленного против внутриклеточных патогенов — в первую очередь вирусов и бактерий) важную роль играют pDC и cDC1, а также цитокины IL-12 и IFN $\gamma$ , необходимые для активации ILC1 и «поляризации» Th0 в сторону Th1 [27]. Th1 участвуют в реализации клеточных реакций приобретенного иммунитета за счет продукции провоспалительных цитокинов IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , а также IL-2 и IL-15, тогда как главными клетками-мишенями являются тканевые макрофаги, которые

приобретают M1 фенотип, и цитотоксические клетки — CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты и NK-клетки [5]. Роль Th1-клеток в патогенезе COVID-19 достаточно противоречива. Так, некоторые авторы указывают на положительную роль IFN $\gamma$ -продуцирующих Th1-клеток при данной патологии и связывают их повышенную активность с более легким течением заболевания [17]. С другой стороны, у возрастных пациентов — группы, которая традиционно характеризуется тяжелым течением COVID-19, отмечалось снижение уровней IFN $\gamma$ -продуцирующих вирус-специфических клеток, что также косвенно указывает на важную роль именно Th1-клеток в развитии эффективного иммунного ответа [83]. На миграцию Th1-клеток в воспаленные ткани косвенно указывает некоторое снижение доли общего пула этих клеток в периферической крови больных в острой фазе инфекции, что было отмечено сразу в нескольких независимых исследованиях [39, 59, 84]. Хотя некоторыми авторами отмечалось накопление в периферической крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 «атипичных» Th1, экспрессировавших на своей поверхности CD161 и IL-1RI, более свойственные «неклассическим» Th17.1 [84]. Важнейшей фенотипической

**Таблица 2. Изменения в составе и фенотипе Т-хелперов и их клеток-мишеней при остром COVID-19**

Table 2. Alterations in frequencies and phenotypes of Th cell subsets and their target cells during acute COVID-19

Тх и клетки-мишени Th subset/target cell	Содержание Frequency	Изменения фенотипа/состава Phenotype/subset
<b>Th1:</b>	↓ [38, 59, 84]; = [31]	↑CD161 <sup>+</sup> [84]
– макрофаги – macrophages	↑ ЖБАЛ [19, 63] ↑ BAL [19, 63]	↑FCN1 <sup>+</sup> [63]
– NK-клетки – NK cells	↓ [24, 45, 68, 95]	↑LAG3, PDCD1, HAVCR2 [97]; ↑TIM-3, PD-1 [92]; ↑CD39 [24];
– CD8 <sup>+</sup> Т-клетки – CD8 <sup>+</sup> T cell	= [67]; ↓ [92]	↓Naive, CM [23, 67, 69]; ↑TIM-3, PD-1 [59]; ↑Ki-67, CD38, HLA-DR [23, 67]; ↑BTLA, TIGIT [84]
<b>Th2:</b>	↑ [23, 30, 31]	↑CXCR3-CCR6 <sup>-</sup> [30]
– базофилы – basophile	↓ [80, 90, 94]	↓CD11b, ↓CD294 [94]
– тучные клетки – mast cells	↑ [72]	↑CD117 <sup>+</sup> , ↑IL-4 <sup>+</sup> [72]
– эозинофилы – eosinophile	↓ [61, 100, 101]	↓CD294, ↑PDL1 [94]
<b>Th17:</b>	↓ [23, 31]	↓Th17.1 [31, 59]; ↑CCR4 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>-</sup> Th17 [31]
– нейтрофилы – neutrophil	↑ [9, 43, 104]	↑CD16 <sup>low</sup> [18]; ↑CD10 <sup>low</sup> [67, 87]; ↑CD16 <sup>+</sup> CD11b <sup>hi</sup> [67, 87]
<b>Tfh:</b>	↓ [31, 35]; = [57]; ↑ [84]	↑CD38 <sup>+</sup> ICOS <sup>+</sup> [69, 88]; ↓Tfh1, ↑Tfh17 [31]; ↑CD38 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> [88]
– CD19 <sup>+</sup> В-клетки – CD19 <sup>+</sup> B cell	↓ [23, 67]	↑CD27-IgD <sup>-</sup> [23, 49, 99]; ↑CD38 <sup>hi</sup> CD24 <sup>-</sup> [23, 31, 49, 55, 68, 99]; ↑CD21 <sup>-</sup> [56, 99]; ↓IgD <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup> , ↓CD27 <sup>+</sup> [23, 31, 49, 55, 68]

характеристикой Th1-клеток является наличие хемокинового рецептора CXCR3, благодаря которому эти клетки способны проникать в очаги воспаления по градиенту соответствующих хемокинов — CXCR9, CXCR10 и CXCR11 [12]. Следует отметить, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 было отмечено увеличение в сыворотке крови CXCR9 и CXCR10 [1], которые совместно с увеличенными уровнями как клеточных («неклассические» моноциты, CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> Т-клетки, а также Т-клетки, несущие перфорин и гранзим В), так и сывороточных (уровни CXCL8, IL-6 и IL-10) факторов и позволяли дифференцировать легкое и тяжелое течение заболевания [2, 38, 59]. Полученные данные, по мнению авторов исследования, указывают на факт связи поляризации в сторону Th1 и высоким цитолитическим профилем Т-клеток у пациентов с тяжелым COVID-19. В рамках другого исследования также была отмечена взаимосвязь между увеличением уровней CXCL10, IL-6 и IL-10 и тяжестью течения заболевания [59]. Более того, при анализе клеток ЖБАЛ пациентов с COVID-19 было отмечено увеличение доли IFN $\gamma$ - и/или TNF $\alpha$ -продуцирующих Th1, в которых на уровне мРНК отмечалось увеличение экспрессии хемокинов CCL4 и CCL5 или CCL2, CCL18, CXCL9, CXCL10 и CXCL11, соответственно, что способствовало привлечению клеток-эффекторов очаг и воспаления в легочной ткани [103].

В рамках одной из первых работ было показано, что уровень цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в периферической крови больных COVID-19 мог значимо не изменяться, однако отмечалось снижение уровня «наивных» CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток в циркуляции на фоне повышения доли более высоко дифференцированных клеток [67]. Минимальные значения как относительного, так и абсолютного содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в периферической крови были свойственны пациентам с неблагоприятным исходом COVID-19 [92]. Более того, авторами были отмечены обратные зависимости между уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов и концентрациями D-димера и ферритина в сыворотке крови больных [69]. В целом, субпопуляционный состав CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клеток характеризовался снижением в циркуляции доли «наивных» клеток и клеток центральной памяти [23, 67, 69], что являлось неблагоприятным фактором, так как именно эти популяции клеток способны к быстрому развитию ответа на новые и повторно проникающие в организм антигены, соответственно [3]. Более того, накопление в циркуляции клеток с эффекторным фенотипом (например, EM2 и EMRA с фенотипами

CD45RA<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CCR7<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>, соответственно [69]), а также несущих на своей поверхности маркеры активации Ki-67, CD38 и HLA-DR [23, 69], указывало переход ответа, опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами, в эффекторную фазу. Помимо маркеров «хронической» активации — CD38 и HLA-DR — столь же важным прогностическим значением обладает оценка экспрессии CD69, который традиционно рассматривается в качестве маркера «ранней» активации цитотоксических Т-клеток. Так, у всех пациентов с COVID-19 уровень CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> клеток возрастал по сравнению с контролем, однако максимальных значений концентрация этих клеток в крови достигала у пациентов с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания [92]. Однако некоторые исследователи отмечали высокую экспрессию эффекторными CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клетками маркеров «старения» или «клеточного истощения», которые, как считается, блокируют проявление эффекторных свойств клетками в тканях, способствуя выживанию вирус-инфицированных клеток [16]. Так, на поверхности CD8<sup>+</sup> Т-клеток отмечалось увеличение экспрессии PD-1 и TIM3, которые традиционно рассматриваются в качестве маркеров «клеточного старения» [59]. Кроме того, увеличение экспрессии PD-1 и TIM3 цитотоксическими Т-лимфоцитами было тесно связано с тяжестью течения заболевания, так как у больных с тяжелой формой COVID-19 содержание этих клеток в циркуляции превосходило значения, полученные для больных с легким течением заболевания [50]. В циркуляции на поверхности CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клеток также повышался уровень других ингибиторных молекул — BTLA и TIGIT, которые также можно отнести к группе молекул, ограничивающих проявление эффекторных свойств клетками [84].

Уже первые исследования показали снижение количества NK-клеток в циркулирующей крови у пациентов с COVID-19 [95], а минимальные значения были характерны для больных в критическом состоянии [24, 45]. Длительный воспалительный процесс при COVID-19, связанный с продолжительной высокой вирусной нагрузкой, обычно связан с прогрессивным снижением NK-клеток в циркуляции и может рассматриваться как маркер неблагоприятного исхода заболевания [68]. Также было отмечено увеличение в периферической крови пациентов в критическом состоянии CXCR3<sup>+</sup> NK-клеток, уровень которых снижался при проведении эффективной терапии [61].

При остром инфекционном процессе, вызванном SARS-CoV-2, отмечаются существенные изменения в фенотипе NK-клеток инфи-

цированных пациентов. Так, при COVID-19 наблюдается увеличение уровня экспрессии ингибиторного рецептора NKG2A [24, 106], который традиционно рассматривается как маркер «клеточного старения», а его наличие напрямую связано с нарушением функциональной активности NK-клеток, что подтверждается снижением уровней экспрессии NK-клетками цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-2 и TNF $\alpha$ ), а также маркера дегрануляции CD107a [106]. Эти результаты были подтверждены опытами *in vitro*, когда была обнаружена сниженная продукция IFN $\gamma$  и CD107a NK-клетками пациентов с COVID-19 при совместном культивировании с клетками линии K562 [70]. Данные молекулярно-биологических исследований также указывают на снижение цитолитических функций у NK-клеток пациентов с COVID-19 [102]. В ходе дальнейших исследований на NK-клетках было показано увеличение экспрессии трех других маркеров «клеточного старения» — LAG3, PDCD1 и HAVCR2 [97], а также TIM-3 и PD-1 [92]. Кроме того, среди NK-клеток пациентов с COVID-19 было отмечено увеличение клеток, несущих на своей поверхности CD39 — экзофермент, способный запускать каскад реакций, приводящих к формированию из провоспалительного АТФ противовоспалительного аденозина [24], что также может снижать эффективность противовирусного ответа.

Еще одним типом клеток-мишеней для Th1 являются общий пул тканевых макрофагов, формирующийся как за счет резидентных клеток, так и циркулирующих в крови моноцитов, которые пополняют пул тканевых макрофагов различной локализации, хотя преимущественно мигрируют в очаги воспаления [41]. Что же касается анализа процессов инфильтрации и функций моноцитов в воспаленных тканях, то при COVID-19 особое внимание традиционно уделяется тканям легких. Было показано, что в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19 при сравнении со средней степенью тяжести содержалось больше макрофагов и нейтрофилов, тогда как уровни дендритных клеток (как pDC, так и cDC) и Т-лимфоцитов были снижены [63]. Накопление макрофагов в легочной ткани было связано с направленной миграцией моноцитов из периферической крови и их дифференцировкой в FCN1<sup>+</sup>-макрофаги, которые обладали высокой провоспалительной активностью. Более того, эти легочные макрофаги у пациентов с тяжелым течением COVID-19 экспрессировали большое количество провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL4 и CCL7). Сходные результаты были по-

лучены Chua R.L. и соавт., показавшими, что у пациентов с тяжелым COVID-19 макрофаги, которые формировались в ходе *in vitro* дифференцировки циркулирующих моноцитов, экспрессировали высокие уровни CCL3 [19]. Тогда как «не резидентные» макрофаги у тяжелых больных характеризовались выраженным провоспалительным фенотипом, который был связан с повышенными уровнями экспрессии генов, кодирующих хемокины CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL20 и CXCL1, а также некоторых провоспалительных цитокинов IL-8, IL-18 и TNF.

## Т-хелперы 2 типа и их клетки-мишени при COVID-19

Клеточный иммунный ответ по 2 типу (Th2 и ILC2) характеризуется притоком в воспаленную ткань эозинофилов, тучных клеток, базофилов и альтернативно активированных макрофагов (M2), а также ремоделированием тканей слизистых с увеличением доли продуцирующих слизь клеток, повышенной сократимостью гладкомышечных клеток, и, в конечном итоге, развитием фиброза [108]. Этот тип воспаления был сформирован в ходе эволюции для защиты от гельминтов, а также от укусов змей, насекомых и клещей. Ключевую роль в запуске ответа играют эпителиоциты барьерных тканей и различные клетки соединительной ткани, а для «поляризации» Th0 в сторону Th2 важны cDC2 и IL-4 [10]. Дифференцированные Th2-клетки при распознавании патогена секретируют цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, хотя основной «мишенью» Th2-клеток являются многоклеточные патогены при COVID-19 обнаруживаются вирусспецифические Th2 [96], а в сыворотке крови больных в острой фазе инфекции выявляются высокие уровни цитокинов Th2-клеток [38]. В периферической крови больных также отмечалось увеличение доли CCR4<sup>+</sup> и GATA3<sup>+</sup> Т-хелперов, в составе ядра [23]. Увеличение в крови Th2-клеток с фенотипом CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup> было тесно связано с неблагоприятным исходом у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что позволило рассматривать этот показатель в качестве независимого маркера прогноза [30]. Что же касается воспаленной ткани, то при анализе клеток из состава ЖБАЛ пациентов с тяжелым COVID-19 отмечалось увеличение экспрессии не только генов ключевых факторов, отвечающих за «поляризацию» клеток в сторону Th2 (GATA3, IL4R и MAF), хотя по уровням продукции основных Th2-цитокинов больные с различной тяжестью течения COVID-19 не различались [47]. Более того, у выздоровевших после COVID-19 паци-

ентов высокий уровень Th2-клеток сохранялся в крови на протяжении нескольких месяцев, тогда как уровни IL-4, IL-5 и IL-13 достоверно не отличались от контрольных значений [32].

Для острой фазы COVID-19 отмечено снижение уровня базофилов в периферической крови больных [94], причем минимальные значения отмечались для пациентов с неблагоприятным исходом заболевания [90]. Восстановление уровня этих клеток до нормативных значений могло рассцениваться как прогностический параметр перехода от острой фазы воспаления, вызванного COVID-19, к фазе восстановления [80]. Что же касается изменения фенотипа базофилов, то у пациентов с COVID-19 отмечается снижение уровней экспрессии интергинового рецептора CD11b и рецептора для простагландина D2 (CRTH2 или CD294) на поверхности базофилов по сравнению с клетками аналогичной популяции условно здоровых добровольцев [94]. Кроме того, при сравнении пациентов с тяжелым и легким течением COVID-19 наблюдалось увеличение плотности экспрессии PDL1 базофилами у тяжелых больных, что позволило рассматривать данный показатель в качестве перспективного прогностического маркера тяжести течения заболевания. Более того, плотность PDL1 на базофилах положительно коррелировала с тяжестью течения заболевания, выраженной в единицах шкал WHO и SOFA [94].

Что же касается тучных клеток, то их участие в патогенезе COVID-19 может быть связано с выбросом различных провоспалительных медиаторов, высокий уровень которых может играть важную роль в повреждении ткани легких и активации различных иммунных и не иммунных клеток как в очаге воспаления, так и на системном уровне. Например, в образцах сыворотки крови от пациентов с COVID-19 были увеличены, по сравнению со здоровыми донорами, уровни специфичных для тучных клеток ферментов (химазы,  $\beta$ -триптазы и карбоксипептидазы А3), которые высвобождаются при секреторной дегрануляции [28]. Более того, повышение уровней этих ферментов было тесно связано с увеличением концентраций некоторых провоспалительных хемокинов (IP-10, CCL2 и CCL4), которые позволяли оценить тяжесть течения COVID-19. Кроме того, анализ биоптатов легочной ткани у пациентов с COVID-19 показал увеличение численности CD117<sup>+</sup> тучных клеток и IL-4-экспрессирующих клеток в периваскулярном пространстве и альвеолярных септах по сравнению с контролем [72]. Столь массовая активация тучных клеток, а также их накопление в очагах воспаления позволяют, по мнению некоторых исследователей, рассматривать эти клетки в качестве мишени для терапии при

остром течении COVID-19 [51]. Тогда как ограничение или блокада активации тучных клеток, связанная с секрецией медиаторов воспаления и продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, может использоваться в клинической практике для уменьшения объема поражения легочной ткани [7].

Сниженное содержание эозинофилов в периферической крови было характерно для ~75% больных с COVID-19 [62]. Эозинопения могла рассматриваться в качестве предиктора тяжести COVID-19 и его последующего прогрессирования, тогда как возвращение уровня этих клеток к нормативным значениям являлось благоприятным признаком [100]. С другой стороны, у пациентов с эозинофилией отмечался более низкий уровень СРБ, более легкое клиническое течение и лучшие исходы заболевания по сравнению с пациентами без эозинофилии [74]. Столь же важно отметить и тот факт, что уровни эозинофилов в циркуляции были значительно ниже у пациентов с критическим течением COVID-19 по сравнению с пациентами со средним и тяжелым течением [101]. В целой серии работ была отмечена взаимосвязь между эозинофилией и легкой формой течения COVID-19, что указывает на важную роль этих клеток в ограничении воспаления при данном инфекционном процессе [21, 79]. Можно предполагать, что развитие воспалительного процесса по 2 типу, связанное с увеличением Th2 и эозинофилов в периферической крови, может рассматриваться в качестве благоприятного прогностического фактора. Более того, имеются свидетельства того, что Th2 и эозинофилы посредством секреции цитокинов (в первую очередь, IL-13) способны снижать уровень экспрессии ACE2 на эпителиальных клетках — ключевых мишенях для вируса SARS-COV-2 [52], что также подтверждается клиническими наблюдениями за пациентами с респираторными заболеваниями [48].

## T-хелперы 17 и их клетки-мишени при COVID-19

Клеточный иммунный ответ по 3 типу (Th17 и ILC17), направленный на элиминацию внеклеточных бактерий и грибов, характеризуется притоком из периферической крови в воспаленную ткань нейтрофилов, а также активацией клеток барьерных тканей (в первую очередь, эпителиоцитов слизистых оболочек) с увеличением продукции слизи и антимикробных защитных факторов [108]. При проникновении патогенов активируются миелоидные дендритные клетки (mDC2) для выработки IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23, вызывающие активацию ILC3 и «поля-

ризации» «наивных» Т-хелперов в сторону Th17. Следует отметить, что уровень этих ключевых поляризационных цитокинов (IL-1 $\beta$  и IL-6) особенно повышается в острой фазе инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, что может служить дополнительными маркерами тяжести течения заболевания [82]. Главными эффекторными цитокинами Th17 являются белки семейства IL-17 (в первую очередь, IL-17A), регулирующие функции нейтрофилов и их привлечение в очаг воспаления, и IL-22, основной функцией которого является активация защитных свойств клеток эпителиальных пластов, причем именно IL-17A [86], и IL-22 [7] могут играть важную роль в патогенезе COVID-19 и рассматриваться в качестве мишеней для терапии данного заболевания.

При анализе субпопуляционного состава Th-клеток при COVID-19 было отмечено снижение доли Th17.1 и Th1-лимфоцитов, способных к продукции IFN $\gamma$ , а также некоторое уменьшение уровня Treg в циркуляции [59]. Более того, в ответ на стимуляцию *in vitro* Т-хелперы пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, накапливали IL-17A и IL-2 более эффективно, чем клетки аналогичной популяции группы сравнения [23]. Вместе с тем, в упомянутой выше работе было отмечено снижение доли Т-хелперов, несущих на своей поверхности ключевые антигены Th17 — CD161 и CCR6, тогда как содержание клеток, экспрессировавших маркеры Th2 (CCR4 и GATA3), было достоверно выше, чем в контроле. Сходные результаты были получены при помощи молекулярно-биологических методов исследования, когда было показано, что в CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах периферической крови больных с тяжелым течением COVID-19 снижалась экспрессия Th17-ассоциированных генов на примере RORC, IL17A, IL17F и CCR6 [47]. Минимальный уровень Th17 отмечался у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [31]. Общий пул Th17 на основании анализа коэкспрессии хемокиновых рецепторов CCR4 и CXCR3 можно разделить на несколько независимых субпопуляций [4]. Так, в рамках общего пула CCR6<sup>+</sup> Th17 именно у тяжелых больных отмечалось снижение доли CCR4<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> Th17.1-клеток и увеличение CCR4<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup> «классических» Th17 [31]. Однако, в рамках другого исследования было показано, что в периферической крови больных COVID-19 отмечалось увеличение доли Th17 и фолликулярных Т-клеток на фоне некоторого снижения Th1, а значения, полученные для Th2 и Th17.1, не отличались от группы контроля [84]. Можно предполагать, что Th17 в острой фазе инфекционного процесса покидали кровотоки и мигрировали в воспаленную ткань легкого, где продуцировали широкий

спектр провоспалительных цитокинов, способных вызывать воспаление и повреждение окружающих тканей при помощи различных механизмов. Действительно, при анализе ЖБАЛ, которые указывают на накопление в тканях пораженных легких Th17 с «провоспалительным» фенотипом [105]. Так, эти Th17 обладали фенотипом тканевых резидентных Т-клеток памяти, экспрессировали гены, связанные с цитолитическими свойствами (SRGN, GZMB и GNLY), и гены цитокинов IL-21, IL-17F, IL-17A, IFN $\gamma$  и GM-CSF [105]. Более того, ткани легких больных COVID-19 были обогащены клетками, коэкспрессировавшими CCR6 и IL17A, а в жидкой фазе ЖБАЛ обнаруживались высокие концентрации IL-6, IL-17A, GM-CSF, IFN $\gamma$  и IL-8.

Главными клетками-мишенями для Th17 являлись нейтрофилы, увеличение уровня которых в циркуляции являлось одним из важнейших признаков воспалительного процесса при COVID-19 [43, 104]. Так, повышение уровня этих клеток в циркуляции в совокупности с некоторыми другими рутинными клиническими тестами позволяет отличить пациентов в критическом состоянии от пациентов с тяжелым течением заболевания уже на ранних этапах развития инфекции [9]. Еще одним из потенциальных маркеров COVID-19 является появление в периферической крови больных со средним и тяжелым течением заболевания незрелых форм нейтрофилов [67]. По мере увеличения тяжести заболевания относительное содержание CD16<sup>+</sup>CD11b<sup>hi</sup>-нейтрофилов в рамках общей лейкоцитарной популяции возрастало. С другой стороны, в периферической крови и легких пациентов с COVID-19 отмечалось накопление незрелых нейтрофилов с фенотипом CD10<sup>low</sup>CD101<sup>-</sup>CXCR4<sup>+/-</sup>, обладавших выраженными супрессорными свойствами [87]. Кроме того, для пациентов с легким течением отмечено увеличение доли CD10<sup>low</sup>CD101<sup>+</sup>-нейтрофилов в периферической крови, тогда как у тяжелых пациентов возрастала CD10<sup>low</sup>CD101<sup>-</sup> популяция нейтрофилов. И, наконец, нейтрофилы пациентов с тяжелым течением заболевания в ответ на стимуляцию *in vitro* менее эффективно продуцировали активные формы кислорода, хотя их фагоцитарная активность не была снижена при сравнении с клетками аналогичной популяции, полученных от больных с легким течением COVID-19 [67, 87]. Более того, незрелые CD16<sup>low</sup>-нейтрофилы пациентов с тяжелым течением COVID-19 могли содержать Ki67 [18], что указывало на недавнее прохождение митотического цикла этими клетками. В рамках другого исследования была показана значимость анализа соотношений нейтро-

филы/ $CD3^+CD8^+$  и нейтрофилы/лимфоциты как прогностических факторов тяжелой формы течения COVID-19 при достижении значений более 21,9 и более 5,0 соответственно [64]. Кроме того, была обнаружена зависимость между значением соотношения нейтрофилы/лимфоциты и тяжестью течения COVID-19, выраженной в баллах шкалы APACHE III [57].

## Фолликулярные Т-хелперы и В-лимфоциты при COVID-19

При развитии специфического гуморального ответа антиген-специфические антитела продуцируют В-лимфоциты, которые одновременно являются антиген-презентирующими клетками и эффекторными клетками [22]. В свою очередь, для формирования пула фолликулярных Т-хелперов человека из Th0 необходимы  $sDC2$  и клетки Лангерганса, а также наличие в составе микроокружения активина А, IL-12 и/или TGF $\beta$ , хотя точные механизмы «поляризации» данного типа Т-хелперов еще до конца не исследованы [26]. Однако именно Tfh играют важнейшую роль в созревании и дифференцировке В-клеток в рамках реакции зародышевого центра в периферических лимфоидных органах [93]. Эти клетки осуществляют контроль процессов переключения классов синтезируемых В-клеткой антител, запуска соматических гипермутаций, селекции высокоаффинных клонов В-клеток, которые в дальнейшем дифференцируются в плазматические клетки и клетки памяти [12, 53]. Уровень циркулирующих Tfh при COVID-19 мог снижаться вне зависимости от тяжести течения заболевания [38], хотя в некоторых работах отмечается отсутствие различий между здоровыми добровольцами и больными COVID-19 [57] или увеличение доли Tfh в циркуляции [84], которые могли быть тесно связаны с тяжестью течения, достигая минимальных значений у пациентов с тяжелым COVID-19 [31]. Более того, подобного рода нарушения могли носить длительный характер и могли быть связаны с увеличением  $CXCR5^+PD-1^{high}CD4^+$  Tfh и  $CCR7^{lo}PD-1^+$  фолликулярных клеток эффекторной памяти (Tfh-em) и снижением количества  $CCR7^{hi}PD-1^-$  фолликулярных клеток центральной памяти (Tfh-st), способных к миграции в лимфоидную ткань [32].

В большинстве работ отмечались изменения в субпопуляционном составе циркулирующих Tfh-клеток. Так, было выявлено достоверное повышение уровня активированных Tfh-клеток с фенотипом  $CD38^+ICOS^+$  в пределах общего пула  $CD45RA-PD-1^+CXCR5^+$  циркулирующих фолликулярных Т-хелперов памяти [69]. Было

показано, что в циркуляции у всех пациентов с COVID-19 доля  $PD-1^+ICOS^+$  и  $CD38^+HLA-DR^+$ -клеток возрастала среди  $CXCR5^+CD4^+$  Tfh [88]. Следует отметить, что у переболевших COVID-19 уровень активированных Tfh также был достоверно выше такового у группы сравнения. Кроме того, в рамках общего пула циркулирующих Tfh пациентов с COVID-19 выявлялось достоверно большее число клеток, экспрессировавших Ki67 и оба активационных антигена CD38 и HLA-DR, чем в группе контроля [69]. В периферической крови пациентов в острый период COVID-19 отмечалось нарушение баланса между  $CXCR3^+CCR6^-$  Tfh1-клетками, обладавшими «регуляторными» свойствами и способными подавлять гуморальный ответ, и  $CXCR3-CCR6^-$  Tfh2 и  $CXCR3-CCR6^+$  Tfh17, стимулировавшими развитие В-клеточного ответа [71], связанные со снижением доли «регуляторных» Tfh1 и увеличением «провоспалительных» Tfh17 [31].

Несмотря на высокий уровень активации Tfh, данные литературы свидетельствуют о низкой эффективности этих клеток в стимуляции гуморального ответа, связанной с нарушением формирования зародышевых центров в В-зависимых зонах лимфатических узлов, а также со снижением экспрессии ключевого транскрипционного фактора Bcl-6, отвечающего за реализацию функциональной активности Tfh [49]. Кроме того, результаты гистологических исследований указывают на атрофию герминативных центров В-зависимых зон в лимфатических узлах при остром заболевании. Вместе с тем, уровень циркулирующих Tfh-клеток, специфичных S-, N- или M-белкам, обладал положительной корреляцией с нейтрализующей активностью плазмы и уровнем N-специфических IgG [13]. У переболевших COVID-19 обнаруживались циркулирующие вирус-специфические  $CD45RA^-CXCR5^+$  Tfh, способные к распознаванию S-белка, тогда как доля RBD-специфичных Tfh была крайне низкой [46]. Более того, подавляющее большинство SARS-CoV-2-специфичных Tfh-клеток относилось  $CCR6^+CXCR3^-$  Tfh17, однако часть этих клеток обладала фенотипом Tfh1 ( $CCR6^-CXCR3^+$ ). У выздоровевших пациентов, чья плазма имела высокую нейтрализующую способность, отмечалось высокое количество  $sTfh1^-$  и  $sTfh2^-$  клеток, высокие уровни которых положительно коррелировали с нейтрализующей активностью сыворотки крови у переболевших субъектов [46].

Интересно отметить, что в периферической крови пациентов, перенесших COVID-19, уровень Tfh мог оставаться повышенным на протяжении нескольких месяцев после выздоровления, что было тесно связано с увеличением

доли Tfh2- и Tfh17-клеток [54]. Сходные результаты были получены Gong и соавторами, отметившими увеличение доли CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup> Tfh1- и CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup> Tfh2-клеток по сравнению с контролем, тогда как уровень CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup> Tfh17 был достоверно снижен [32]. Также у этой группы пациентов отмечалось снижение в циркуляции CD45RA<sup>-</sup>CD127<sup>-</sup>CD25<sup>+</sup>CXCR5<sup>hi</sup>PD-1<sup>hi</sup> регуляторных Tfh относительно здоровых добровольцев.

Столь существенные изменения в субпопуляционном составе Tfh-клеток и их функциональной активности при COVID-19 должны быть тесно связаны с нарушениями в дифференцировке и активации В-клеток. Так, содержание В-клеток у пациентов с COVID-19 в периферической крови было снижено относительно контрольных показателей по результатам некоторых исследований [23, 67]. В первую очередь, это снижение было особенно заметно у тяжелых пациентов по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью заболевания [67]. Следует отметить, что в циркуляции были снижены практически все основные субпопуляции В-лимфоцитов, к числу которых относились как «наивные» В-клетки, так и В-клетки памяти с переключенным и непереключенным классом синтезируемых антител [23]. С другой стороны, отмечалось увеличение доли эффекторных клеток — циркулирующих предшественников плазматических клеток или плазмобластов с фенотипом CD27<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>CD24<sup>-</sup> [23, 49, 67]. При COVID-19 эти В-клетки содержали в составе цитоплазмы не только высокие уровни Ki67, что указывало на недавнее прохождение митотического цикла, но и экспрессировали на своей мембране маркер активации CD95, что могло указывать на недавнюю эмиграцию В-клеток из зародышевых центров лимфоидной ткани [69]. Среди циркулирующих плазмобластов в достаточном количестве встречались RBD-специфичные клетки даже в остром периоде инфекционного процесса, что еще раз указывает на эффективность формирования нейтрализующих антител [15]. С другой стороны, уровень IgM<sup>+</sup>- и IgM<sup>-</sup>-плазмобластов и «дважды негативных» В-клеток памяти (CD27<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>) при COVID-19 значительно увеличивался [23]. Более того, в рамках этой популяции клеток у пациентов с тяжелым течением заболевания растет доля DN IgD<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CXCR5<sup>-</sup>, не способных проникать в В-зависимые зоны и участвовать в развитие повторного ответа на антиген [49]. Присутствие в циркуляции у пациентов с COVID-19 увеличенного числа DN В-клеток может указывать на «экстрафолликулярные» механизмы развития специфического гуморального ответа, который может являться до-

минирующим у пациентов с тяжелым течением данного заболевания [49, 99]. По-видимому, в этом случае имеет место гиперактивация В-клеток, что, по мнению авторов, выражается в повышении уровня CD11c<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup> DN2 и предшественников плазматических клеток с фенотипом CD27<sup>+</sup>CD38<sup>hi</sup>, равно как и является неблагоприятным признаком исхода заболевания [99].

На нарушение процессов дифференцировки В-клеток указывает еще и то, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в периферической крови снижалось относительное и абсолютное содержания общего пула В-клеток, а также «наивных» IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> клеток, переходных IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>CD10<sup>+</sup>CD45RB<sup>-</sup> и фолликулярных CXCR5<sup>+</sup> (IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>CD10<sup>-</sup>CD73<sup>+</sup>) В-лимфоцитов по сравнению с контролем и выздоровевшими пациентами [49]. Еще одним признаком, указывающим на нарушения в процессах созревания и дифференцировки эффекторных В-клеток, является выход в циркулирующую кровь CD21-негативных В-лимфоцитов, которые не способны эффективно проводить сигнал на активацию от В-клеточного рецептора при взаимодействии с антигеном [57, 99]. Так, у пациентов с легким и тяжелым течением COVID-19 в циркуляции уровень CD21<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>-клеток был снижен относительно контроля, тогда как доля CD21<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>-клеток достоверно возрастала [57]. С другой стороны, CD21<sup>low</sup> В-лимфоцитов могут рассматриваться в качестве клеток, которые только что покинули зародышевый центр и являются предшественниками плазматических клеток [60]. В этом случае накопление CD21-негативных В-клеток в крови может быть тесно связано с интенсивными процессами созревания в лимфоидной ткани. Еще одним признаком, позволяющим предположить наличие серьезных нарушений в функционировании В-клеток при COVID-19, является резкое снижение уровня экспрессии CXCR5 — хемокинового рецептора, отвечающего за миграцию В-клеток в В-зависимые зоны периферических лимфоидных органов ткани [49, 69]. Снижение доли CXCR5<sup>+</sup>-клеток у пациентов с COVID-19 было отмечено во всех субпопуляциях циркулирующих В-клеток, включая «наивные» (IgD<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>), клетки памяти, не переключившие (IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) и переключившие (IgD<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>) класс синтезируемых антител, а также CD27<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup> и CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> плазмобласты.

Приведенные данные указывают на существенные нарушения в механизмах запуска и регуляции специфического гуморального иммунного ответа, которые затрагивают не только основы функционирования В-лимфоцитов как главных эффекторных клеток, но и фолли-

кулярные Т-хелперы, которые, по-видимому, в острой фазе COVID-19 не могут эффективно выполнять свои функции, связанные с контролем за антигенной специфичностью формирующихся антител.

## Заключение

Пандемия COVID-19 уже продолжается около двух лет, и наши представления об остром течении инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, расширяются с каждым месяцем. Вместе с тем, анализ состояния клеток иммунной системы в острой фазе заболевания, а также наблюдения за теми изменениями, которые сохраняются в функционировании иммунной системы переболевших пациентов, позволяют предполагать наличие отдаленных или «постковидных» осложнений [44, 56]. Например, гиперактивация Th17 и нарушения их субпопуляционного состава, изменения соотношения «регуляторных» и «провоспалительных» Tfh-клеток, а также снижение контроля за антитело-продуцирующими В-клетками весьма схожи с изменениями, характерными для широ-

кого спектра аутоиммунных патологий [25, 66], заболеваемость которыми резко возрастает после COVID-19 [78]. Долговременные нарушения в процессах созревания и дифференцировки НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, наличием на их поверхности ингибиторных рецепторов или маркеров «клеточного старения», что сопровождается, в первую очередь, низкой эффективностью уничтожения клеток-мишеней, могут снижать эффективность противоопухолевого и противовирусного иммунитета [33, 91]. Кроме того, гиперактивация тканевых макрофагов, формирование пула активированных мигрировавших из кровотока моноцитов на фоне цитокинового «шторма» и изменение баланса между Т-хелперами разных популяций (Th1/Th2 и Th17/Treg) в очаге воспаления вносят свой вклад в нарушение процессов регенерации воспаленной ткани различной локализации и развитие фиброза [37, 73]. Таким образом, исследование патогенеза COVID-19 и определение роли иммунной системы в «постковидных» нарушениях работы всего организма в ближайшие годы останутся актуальными.

## Список литературы/References

1. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Лиознов Д.А., Шарапова М.А., Певцов Д.Э., Тотолян А.А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 311–326. [Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Lioznov D.A., Sharapova M.A., Pevtcov D.E., Totolian A.A. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the disease and following complete recovery. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, vol. 23, no. 2, pp. 311–326 (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312
2. Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Филиппенко А.В., Труфанова А.А., Носков А.К. Роль клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа при коронавирусных инфекциях // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 6. С. 1229–1238. [Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Filippenko A.V., Trufanova A.A., Noskov A.K. Role of the cellular immunity in the formation of the immune response in coronavirus infections. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, vol. 23, no. 6, pp. 1229–1238. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2302
3. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян Арег А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 2. С. 227–240. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilyeva E.V., Krobinec I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian Areg A. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 227–240. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240
4. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 3. С. 239–250. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinec I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian A.A. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 239–250. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250
5. Лядова И.В., Стариков А.А. COVID-19 и вакцинация БЦЖ: есть ли связь? // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 459–468. [Lyadova I.V., Starikov A.A. COVID-19 and BCG vaccine: is there a link? *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 459–468. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-CAB-1472
6. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. [Smirnov V.S., Totolian 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
7. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 100, pp. 327–332. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016
8. Alcorn J.F. IL-22 plays a critical role in maintaining epithelial integrity during pulmonary infection. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 1160. doi: 10.3389/fimmu.2020.01160

9. Amer S.A., Albeladi O.A., Elshabrawy A.M., Alsharief N.H., Alnakhli F.M., Almugathai A.F., Almashahadi S.S., Dawood H.M., Malik M.B., Shah J., Aiash H. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for COVID-19. *Health Sci. Rep.*, 2021, vol. 4, no. 4: e442. doi: 10.1002/hsr2.442
10. Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, vol. 135, no. 3, pp. 626–635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
11. Bakin E.A., Stanevich O.V., Chmelevsky M.P., Belash V.A., Belash A.A., Savateeva G.A., Bokinova V.A., Arsentieva N.A., Sayenko L.F., Korobkov E.A., Lioznov D.A., Totolian A.A., Polushin Y.S., Kulikov A.N. A novel approach for COVID-19 patient condition tracking: from instant prediction to regular monitoring. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, vol. 8: 744652. doi: 10.3389/fmed.2021.744652
12. Bonecchi R., Bianchi G., Bordignon P.P., D'Ambrosio D., Lang R., Borsatti A., Sozzani S., Allavena P., Gray P.A., Mantovani A., Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 187, no. 1, pp. 129–134. doi: 10.1084/jem.187.1.129
13. Boppana S., Qin K., Files J.K., Russell R.M., Stoltz R., Bibollet-Ruche F., Bansal A., Erdmann N., Hahn B.H., Goepfert P.A. SARS-CoV-2-specific circulating T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during early convalescence. *PLoS Pathog.*, 2021, vol. 17, no. 7: e1009761. doi: 10.1371/journal.ppat.1009761
14. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P., Kurth F., Hippenstiel S., Dingeldey M., Kruse B., Fauchere F., Baysal E., Mangold M., Henze L., Lauster R., Mall M.A., Beyer K., Röhmel J., Voigt S., Schmitz J., Miltenyi S., Demuth I., Müller M.A., Hocke A., Witzentrath M., Suttrop N., Kern F., Reimer U., Wenschuh H., Drosten C., Corman V.M., Giesecke-Thiel C., Sander L.E., Thiel A. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*, 2020, vol. 587, no. 7833, pp. 270–274. doi: 10.1038/s41586-020-2598-9
15. Byazrova M., Yusubaliev G., Spiridonova A., Efimov G., Mazurov D., Baranov K., Baklaushev V., Filatov A. Pattern of circulating SARS-CoV-2-specific antibody-secreting and memory B-cell generation in patients with acute COVID-19. *Clin. Transl. Immunology*, 2021, vol. 10, no. 2: e1245. doi: 10.1002/cti2.1245
16. Cai H., Liu G., Zhong J., Zheng K., Xiao H., Li C., Song X., Li Y., Xu C., Wu H., He Z., Zhu Q. Immune checkpoints in viral infections. *Viruses*, 2020, vol. 12, no. 9: 1051. doi: 10.3390/v12091051
17. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 5, pp. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI1137244
18. Chevrier S., Zurbuchen Y., Cervia C., Adamo S., Raebler M.E., de Souza N., Sivapatham S., Jacobs A., Bachli E., Rudiger A., Stüssi-Helbling M., Huber L.C., Schaer D.J., Nilsson J., Boyman O., Bodenmiller B. A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19. *Cell Rep. Med.*, 2020, vol. 2, no. 1: 100166. doi: 10.1016/j.xcrim.2020.100166
19. Chua R.L., Lukassen S., Trump S., Hennig B.P., Wendisch D., Pott F., Debnath O., Thürmann L., Kurth F., Völker M.T., Kazmierski J., Timmermann B., Twardziok S., Schneider S., Machleidt F., Müller-Redetzky H., Maier M., Krannich A., Schmidt S., Balzer F., Liebig J., Loske J., Suttrop N., Eils J., Ishaque N., Liebert U.G., von Kalle C., Hocke A., Witzentrath M., Goffinet C., Drosten C., Laudi S., Lehmann I., Conrad C., Sander L.E., Eils R. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.*, 2020, vol. 38, no. 8, pp. 970–979. doi: 10.1038/s41587-020-0602-4
20. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*, 2018, vol. 154, pp. 3–20. doi:10.1111/imm.12888
21. Cortés-Vieyra R., Gutiérrez-Castellanos S., Álvarez-Aguilar C., Baizabal-Aguirre V.M., Nuñez-Anita R.E., Rocha-López A.G., Gómez-García A. Behavior of eosinophil counts in recovered and deceased COVID-19 patients over the course of the disease. *Viruses*, 2021 vol. 13, no. 9: 1675. doi: 10.3390/v13091675
22. Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity*, 2019, vol. 50, no. 5, pp. 1132–1148. doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.011
23. De Biasi S., Meschiari M., Gibellini L., Bellinazzi C., Borella R., Fidanza L., Gozzi L., Iannone A., Lo Tartaro D., Mattioli M., Paolini A., Menozzi M., Milić J., Franceschi G., Fantini R., Tonelli R., Sita M., Sarti M., Trenti T., Brugioni L., Cicchetti L., Facchinetti F., Pietrangelo A., Clini E., Girardis M., Guaraldi G., Mussini C., Cossarizza A. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1: 3434. doi: 10.1038/s41467-020-17292-4
24. Demaria O., Carvelli J., Batista L., Thibult M.L., Morel A., André P., Morel Y., Vély F., Vivier E. Identification of druggable inhibitory immune checkpoints on natural killer cells in COVID-19. *Cell Mol. Immunol.*, 2020, vol. 17, no. 9, pp. 995–997. doi: 10.1038/s41423-020-0493-9
25. Dewanjee S., Kandimalla R., Kalra R.S., Valupadas C., Vallamkondu J., Kolli V., Dey Ray S., Reddy A.P., Reddy P.H. COVID-19 and rheumatoid arthritis crosstalk: emerging association, therapeutic options and challenges. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 12: 3291. doi: 10.3390/cells10123291
26. Durand M., Walter T., Pirnay T., Naessens T., Gueguen P., Goudot C., Lameiras S., Chang Q., Talaei N., Ornatsky O., Vassilevskaia T., Baulande S., Amigorena S., Segura E. Human lymphoid organ cDC2 and macrophages play complementary roles in T follicular helper responses. *J. Exp. Med.*, 2019, vol. 216, no. 7, pp. 1561–1581. doi: 10.1084/jem.20181994
27. Eberl G. Immunity by equilibrium. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 8, pp. 524–532. doi: 10.1038/nri.2016.75
28. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K.M., Butuci M., Luu T., Brock E.C., Xu A., Wong A., Leung J., Korver W., Morin R.D., Schleimer R.P., Bochner B.S., Youngblood B.A. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-siglec-8 antibody. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 650331. doi: 10.3389/fimmu.2021.650331
29. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.E., Katsaounou P., Ntaganou M., Kyriakopoulou M., Dimopoulos G., Koutsodimitropoulos I.,

- Velissaris D., Koufargyris P., Karageorgos A., Katrini K., Lekakis V., Lupse M., Kotsaki A., Renieris G., Theodoulou D., Panou V., Koukaki E., Koulouris N., Gogos C., Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 2020, vol. 27, no. 6, pp. 992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
30. Gil-Etayo F.J., Suárez-Fernández P., Cabrera-Marante O., Arroyo D., Garcinuño S., Naranjo L., Pleguezuelo D.E., Allende L.M., Mancebo E., Lalueza A., Díaz-Simón R., Paz-Artal E., Serrano A. T-helper cell subset response is a determining factor in COVID-19 progression. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2021, vol. 11: 624483. doi: 10.3389/fcimb.2021.624483
  31. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukikh V., Aquino A., Zaikova E., Karonova T., Melnik O., Vasilieva E., Kudryavtsev I. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 10: 1966. doi: 10.3390/v13101966
  32. Gong F., Dai Y., Zheng T., Cheng L., Zhao D., Wang H., Liu M., Pei H., Jin T., Yu D., Zhou P. Peripheral CD4<sup>+</sup> T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 12, pp. 6588–6599. doi: 10.1172/JCI141054
  33. Gosain R., Abdou Y., Singh A., Rana N., Puzanov I., Ernst M.S. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr. Oncol. Rep.*, 2021, vol. 22, no. 5, pp. 53. doi: 10.1007/s11912-020-00934-7
  34. Grifoni A., Sidney J., Vita R., Peters B., Crotty S., Weiskopf D., Sette A. SARS-CoV-2 human T cell epitopes: adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host Microbe*, 2021, vol. 29, no. 7, pp. 1076–1092. doi: 10.1016/j.chom.2021.05.010
  35. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jardi 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, no. 7, pp. 1489–1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
  36. Guilliams M., Ginhoux F., Jakubczak C., Naik S.H., Onai N., Schraml B.U., Segura E., Tussiwand R., Yona S. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, vol. 14, no. 8, pp. 571–578. doi: 10.1038/nri3712
  37. Guizani I., Fourti N., Zidi W., Feki M., Allal-Elasmi M. SARS-CoV-2 and pathological matrix remodeling mediators. *Inflamm. Res.*, 2021, vol. 70, no. 8, pp. 847–858. doi: 10.1007/s00011-021-01487-6
  38. Gutiérrez-Bautista J.F., Rodríguez-Nicolas A., Rosales-Castillo A., Jiménez P., Garrido F., Anderson P., Ruiz-Cabello F., López-Ruz M.Á. Negative clinical evolution in COVID-19 patients is frequently accompanied with an increased proportion of undifferentiated Th cells and a strong underrepresentation of the Th1 subset. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 596553. doi: 10.3389/fimmu.2020.596553
  39. Hou H., Zhang Y., Tang G., Luo Y., Liu W., Cheng C., Jiang Y., Xiong Z., Wu S., Sun Z., Xu S., Fan X., Wang F. Immunologic memory to SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients at 1 year postinfection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 148, no. 6, pp. 1481–1492.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.008
  40. Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A., Chung M.K., Jehi L., Sharifi N., Erzurum S., Eng C., Cheng F. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med.*, 2020, vol. 18, no. 1: 216. doi: 10.1186/s12916-020-01673-z
  41. Hume D.A., Irvine K.M., Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages. *Trends Immunol.*, 2019, vol. 40, no. 2, pp. 98–112. doi: 10.1016/j.it.2018.11.007
  42. Iwamura A.P.D., Tavares da Silva M.R., Hümmelgen A.L., Soeiro Pereira P.V., Falcai A., Grumach A.S., Goudouris E., Neto A.C., Prando C. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: a systematic review. *Rev. Med. Virol.*, 2021, vol. 31, no. 4: e2199. doi: 10.1002/rmv.2199
  43. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., Lavena Marzio M.A., Agnoletti C., Bengolea A., Ceirano A., Espinosa F., Saavedra E., Sanguine V., Tassara A., Cid C., Catalano H.N., Agarwal A., Foroutan F., Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 11: e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955
  44. Jennings G., Monaghan A., Xue F., Mockler D., Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: ongoing symptomatic phase vs. post-COVID-19 syndrome. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, no. 24: 5913. doi: 10.3390/jcm10245913
  45. Jiang Y., Wei X., Guan J., Qin S., Wang Z., Lu H., Qian J., Wu L., Chen Y., Chen Y., Lin X. COVID-19 pneumonia: CD8<sup>+</sup> T and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential. *Clin. Immunol.*, 2020, vol. 218: 108516. doi: 10.1016/j.clim.2020.108516
  46. Juno J.A., Tan H.X., Lee W.S., Reynaldi A., Kelly H.G., Wragg K., Esterbauer R., Kent H.E., Batten C.J., Mordant F.L., Gherardin N.A., Pymm P., Dietrich M.H., Scott N.E., Tham W.H., Godfrey D.I., Subbarao K., Davenport M.P., Kent S.J., Wheatley A.K. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 9, pp. 1428–1434. doi: 10.1038/s41591-020-0995-0
  47. Kalfaoglu B., Almeida-Santos J., Tye C.A., Satou Y., Ono M. T-cell hyperactivation and paralysis in severe COVID-19 infection revealed by single-cell analysis. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 589380. doi: 10.3389/fimmu.2020.589380
  48. Kanannejad Z., Alyasin S., Esmailzadeh H., Nabavizadeh H., Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focused on the eosinophil count and ACE2 expression. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2021. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.233
  49. Kaneko N., Kuo H.H., Boucau J., Farmer J.R., Allard-Chamard H., Mahajan V.S., Piechocka-Trocha A., Lefteri K., Osborn M., Bals J., Bartsch Y.C., Bonheur N., Caradonna T.M., Chevalier J., Chowdhury F., Diefenbach T.J., Einkauf K., Fallon J., Feldman J., Finn K.K., Garcia-Broncano P., Hartana C.A., Hauser B.M., Jiang C., Kaplonek P., Karpell M., Koscher E.C., Lian X., Liu H., Liu J., Ly N.L., Michell A.R., Rassadkina Y., Seiger K., Sessa L., Shin S., Singh N., Sun W., Sun X., Ticheli H.J., Waring M.T., Zhu A.L., Alter G., Li J.Z., Lingwood D., Schmidt A.G., Lichterfeld M., Walker B.D., Yu X.G., Padera R.F.Jr., Pillai S.; Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness Specimen Working Group. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*, 2020, vol. 183, no. 1, pp. 143–157.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025

50. Kang C.K., Han G.C., Kim M., Kim G., Shin H.M., Song K.H., Choe P.G., Park W.B., Kim E.S., Kim H.B., Kim N.J., Kim H.R., Oh M.D. Aberrant hyperactivation of cytotoxic T-cell as a potential determinant of COVID-19 severity. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 97, pp. 313–321. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.106
51. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E., Raikwar S.P., Thangavel R., Khan A., Zaheer S.A., Iyer S.S., Burton C., James D., Zaheer A. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*, 2020, vol. 26, no. 5–6, pp. 402–414. doi: 10.1177/1073858420941476
52. Kimura H., Francisco D., Conway M., Martinez F.D., Vercelli D., Polverino F., Billheimer D., Kraft M. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 80–88.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004
53. Koutsakos M., Lee W.S., Wheatley A.K., Kent S.J., Juno J.A. T follicular helper cells in the humoral immune response to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *J. Leukoc. Biol.*, 2022, vol. 111, no. 2, pp. 355–365. doi: 10.1002/JLB.5MR0821-464R
54. Kudryavtsev I., Kalinina O., Bezrukikh V., Melnik O., Golovkin A. The significance of phenotyping and quantification of plasma extracellular vesicles levels using high-sensitivity flow cytometry during COVID-19 treatment. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 5: 767. doi: 10.3390/v13050767
55. Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Khamitova I.V., Isakov D.V., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2022, vol. 44, no. 1, pp. 194–205. doi: 10.3390/cimb44010014
56. Kunal S., Madan M., Tarke C., Gautam D.K., Kinkar J.S., Gupta K., Agarwal R., Mittal S., Sharma S.M. Emerging spectrum of post-COVID-19 syndrome. *Postgrad. Med. J.*, 2021. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139585
57. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., Agyekum R.S., Mathew D., Baxter A.E., Vella L.A., Kuthuru O., Apostolidis S.A., 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., Betts M.R. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5, no. 49: eabd7114. doi: 10.1126/sciimmunol.abd7114
58. Kvedaraitė E., Hertwig L., Sinha I., Ponzetta A., Hed Myrberg I., Lourda M., Dzidic M., Akber M., Klingström J., Folkesson E., Muvva J.R., Chen P., Gredmark-Russ S., Brighenti S., Norrby-Teglund A., Eriksson L.I., Rooyackers O., Aleman S., Strålin K., Ljunggren H.G., Ginhoux F., Björkström N.K., Henter J.I., Svensson M., Karolinska K.I.K. COVID-19 Study Group. Major alterations in the mononuclear phagocyte landscape associated with COVID-19 severity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2021, vol. 118, no. 6: e2018587118. doi: 10.1073/pnas.2018587118
59. Laing A.G., Lorenc A., Del Molino Del Barrio I., Das A., Fish M., Monin L., Muñoz-Ruiz M., McKenzie D.R., Hayday T.S., Francos-Quijorna I., Kamdar S., Joseph M., Davies D., Davis R., Jennings A., Zlatareva I., Vantourout P., Wu Y., Sofra V., Cano F., Greco M., Theodoridis E., Freedman J.D., Gee S., Chan J.N.E., Ryan S., Bugallo-Blanco E., Peterson P., Kisand K., Haljasmägi L., Chadli L., Moingeon P., Martinez L., Merrick B., Bisnauthsing K., Brooks K., Ibrahim M.A.A., Mason J., Lopez Gomez F., Babalola K., Abdul-Jawad S., Cason J., Mant C., Seow J., Graham C., Doores K.J., Di Rosa F., Edgeworth J., Shankar-Hari M., Hayday A.C. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 10, pp. 1623–1635. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6
60. Lau D., Lan L.Y., Andrews S.F., Henry C., Rojas K.T., Neu K.E., Huang M., Huang Y., DeKosky B., Palm A.E., Ippolito G.C., Georgiou G., Wilson P.C. Low CD21 expression defines a population of recent germinal center graduates primed for plasma cell differentiation. *Sci. Immunol.*, 2017, vol. 2, no. 7: eaai8153. doi: 10.1126/sciimmunol.aai8153
61. Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y., Yang Y., Han Q., Shan G., Meng F., Du D., Wang S., Fan J., Wang W., Deng L., Shi H., Li H., Hu Z., Zhang F., Gao J., Liu H., Li X., Zhao Y., Yin K., He X., Gao Z., Wang Y., Yang B., Jin R., Stambler I., Lim L.W., Su H., Moskalev A., Cano A., Chakrabarti S., Min K.J., Ellison-Hughes G., Caruso C., Jin K., Zhao R.C. Transplantation of ACE2<sup>+</sup> mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 216–228. doi: 10.14336/AD.2020.0228
62. Li Q., Ding X., Xia G., Chen H.G., Chen F., Geng Z., Xu L., Lei S., Pan A., Wang L., Wang Z. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: a retrospective case-control study. *EClinicalMedicine*, 2020, vol. 23: 100375. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100375
63. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F., Liu L., Amit I., Zhang S., Zhang Z. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, pp. 842–844. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9
64. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong L., Guo C., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng C., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu L., Lu S., Wang B., Weng Z., Han C., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He S., He Y., Jie S., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer U., Lu M., Hu Y., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 2020, vol. 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
65. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic predictors of severe COVID-19. *Vaccines (Basel)*, 2021, vol. 9, no. 3: 211. doi: 10.3390/vaccines9030211
66. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A., Kudlay D., Zinchenko Y., Glushkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Post COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens*, 2021, vol. 10, no. 11: 1408. doi: 10.3390/pathogens10111408
67. Mann E.R., Menon M., Knight S.B., Konkel J.E., Jagger C., Shaw T.N., Krishnan S., Rattray M., Ustianowski A., Bakerly N.D., Dark P., Lord G., Simpson A., Felton T., Ho L.P.; NIHR Respiratory TRC, Feldmann M., CIRCO, Grainger J.R., Hussels T. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci Immunol.*, 2020, vol. 5, no. 51: eabd6197. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6197

68. Martín-Sánchez E., Garcés J.J., Maia C., Inogés S., López-Díaz de Cerio A., Carmona-Torre F., Marin-Oto M., Alegre F., Molano E., Fernandez-Alonso M., Perez C., Botta C., Zabaleta A., Alcaide A.B., Landecho M.F., Rua M., Pérez-Warnisher T., Blanco L., Sarvide S., Vilas-Zornoza A., Alignedani D., Moreno C., Pineda I., Sogbe M., Argemi J., Paiva B., Yuste J.R. Immunological biomarkers of fatal COVID-19: a study of 868 patients. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 659018. doi: 10.3389/fimmu.2021.659018
69. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E., Alanio C., Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., D'Andrea K., Manne S., Chen Z., Huang Y.J., Reilly J.P., Weisman A.R., Ittner C.A.G., Kuthuru O., Dougherty J., Nzingha K., Han N., Kim J., Pattekar A., Goodwin E.C., Anderson E.M., Weirick M.E., Gouma S., Arevalo C.P., Bolton M.J., Chen F., Lacey S.F., Ramage H., Cherry S., Hensley S.E., Apostolidis S.A., Huang A.C., Vella L.A., UPenn COVID Processing Unit, Betts M.R., Meyer N.J., Wherry E.J. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*, 2020, vol. 369, no. 6508: eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511
70. Maucourant C., Filipovic I., Ponzetta A., Aleman S., Cornillet M., Hertwig L., Strunz B., Lentini A., Reinius B., Brownlie D., Cuapio A., Ask E.H., Hull R.M., Haroun-Izquierdo A., Schaffer M., Klingström J., Folkesson E., Buggert M., Sandberg J.K., Eriksson L.I., Rooyackers O., Ljunggren H.G., Malmberg K.J., Michaëlsson J., Marquardt N., Hammer Q., Strålin K., Björkström N.K.; Karolinska COVID-19 Study Group. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5, no. 50: eabd6832. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6832
71. Morita R., Schmitt N., Bentebibel S.E., Ranganathan R., Bourdery L., Zurawski G., Foucat E., Dullaers M., Oh S., Sabzghabaei N., Lavecchio E.M., Punaro M., Pascual V., Banchereau J., Ueno H. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*, 2011, vol. 34, no. 1, pp. 108–121. doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.012
72. Motta Junior J.D.S., Miggiolaro A.F.R.D.S., Nagashima S., de Paula C.B.V., Baena C.P., Scharfstein J., de Noronha L. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: a pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 574862. doi: 10.3389/fimmu
73. Mylvaganam R.J., Bailey J.L., Sznajder J.I., Sala M.A.; Northwestern Comprehensive COVID Center Consortium. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev.*, 2021, vol. 30, no. 162: 210194. doi: 10.1183/16000617.0194-2021.73
74. Nair A.P., Soliman A., Al Masalamani M.A., De Sanctis V., Nashwan A.J., Sasi S., Ali E.A., Hassan O.A., Iqbal F.M., Yassin M.A. Clinical outcome of eosinophilia in patients with COVID-19: a controlled study. *Acta Biomed.*, 2020, vol. 91, no. 4: e2020165. doi: 10.23750/abm.v91i4.10564
75. Neidleman J., Luo X., Frouard J., Xie G., Gill G., Stein E.S., McGregor M., Ma T., George A.F., Kusters A., Greene W.C., Vasquez J., Ghosn E., Lee S., Roan N.R. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit phenotypic features of helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferation potential. *Cell Rep. Med.*, 2020, vol. 1, no. 6: 100081. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100081
76. 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.e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023
77. Patente T.A., Pinho M.P., Oliveira A.A., Evangelista G.C.M., Bergami-Santos P.C., Barbuto J.A.M. Human dendritic cells: their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 9: 3176. doi: 10.3389/fimmu.2018.03176
78. Picchianti Diamanti A., Rosado M.M., Nicastrì E., Sesti G., Pioli C., Laganà B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection and autoimmunity 1 year later: the era of vaccines. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 708848. doi: 10.3389/fimmu.2021.708848
79. Qeadan F., Chehade M., Tingey B., Egbert J., Dellon E.S., Peterson K.A. Patients with eosinophilic gastrointestinal disorders have lower in-hospital mortality rates related to COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol Pract.*, 2021, vol. 9, no. 12, pp. 4473–4476. e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.022
80. Rodriguez L., Pekkarinen P.T., Lakshmikanth T., Tan Z., Consiglio C.R., Pou C., Chen Y., Mugabo C.H., Nguyen N.A., Nowlan K., Strandin T., Levanov L., Mikes J., Wang J., Kantele A., Hepojoki J., Vapalahti O., Heinonen S., Kekäläinen E., Brodin P. Systems-level immunomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. *Cell Rep. Med.*, 2020, vol. 1, no. 5: 100078. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100078
81. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., Grifoni A., Hastie K.M., Weiskopf D., Belanger S., Abbott R.K., Kim C., Choi J., Kato Y., Crotty E.G., Kim C., Rawlings S.A., Mateus J., Tse L.P.V., Frazier A., Baric R., Peters B., Greenbaum J., Ollmann Saphire E., Smith D.M., Sette A., Crotty S. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 2020, vol. 183, no. 4, pp. 996–1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038
82. Santa Cruz A., Mendes-Frias A., Oliveira A.I., Dias L., Matos A.R., Carvalho A., Capela C., Pedrosa J., Castro A.G., Silvestre R. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 613422. doi: 10.3389/fimmu.2021.613422
83. Sattler A., Angermair S., Stockmann H., Heim K.M., Khadzhynov D., Treskatsch S., Halleck F., Kreis M.E., Kotsch K. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 12, pp. 6477–6489. doi: 10.1172/JCI140965
84. Schultheiß C., Paschold L., Simnica D., Mohme M., Willscher E., von Wenserski L., Scholz R., Wieters I., Dahlke C., Tolosa E., Sedding D.G., Ciesek S., Addo M., Binder M. Next-generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease. *Immunity*, 2020, vol. 53, no. 2, pp. 442–455.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.024
85. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Stralin K., Gorin J.B., Olsson A., Llewellyn-Lacey S., Kamal H., Bogdanovic G., Muschiol S., Wullimann D.J., Kammann T., Enggård J., Parrot T., Folkesson E.; Karolinska COVID-19 Study Group,

- Rooyackers O., Eriksson L.I., Henter J.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., Buggerd M. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*, 2020, vol. 183, no. 1, pp. 158–168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017
86. Shihabaw T. Inflammatory cytokine: IL-17A signaling pathway in patients present with COVID-19 and current treatment strategy. *J. Inflamm. Res.*, 2020, vol. 13, pp. 673–680. doi: 10.2147/JIR.S278335
  87. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G., Goubet A.G., Dubuisson A., Derosa L., Almire C., Hénon C., Kosmider O., Droin N., Rameau P., Catelain C., Alfaro A., Dussiau C., Friedrich C., Sourdeau E., Marin N., Szwebel T.A., Cantin D., Mouthon L., Borderie D., Deloger M., Bredel D., Mouraud S., Drubay D., Andrieu M., Lhonnear A.S., Saada V., Stoclin A., Willekens C., Pommeret F., Griscelli F., Ng L.G., Zhang Z., Bost P., Amit I., Barlesi F., Marabelle A., Pène F., Gachot B., André F., Zitvogel L., Ginhoux F., Fontenay M., Solary E. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell*, 2020, vol. 182, no. 6, pp. 1401–1418.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.002
  88. Spoerl S., Kremer A.N., Aigner M., Eisenhauer N., Koch P., Meretuk L., Löffler P., Tenbusch M., Maier C., Überla K., Heinzerling L., Frey B., Lutzny-Geier G., Winkler T.H., Krönke G., Vetter M., Bruns H., Neurath M.F., Mackensen A., Kremer A.E., Völkl S. Upregulation of CCR4 in activated CD8<sup>+</sup> T cells indicates enhanced lung homing in patients with severe acute SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Immunol.*, 2021, vol. 51, no. 6, pp. 1436–1448. doi: 10.1002/eji.202049135
  89. Tan A.T., Linster M., Tan C.W., Le Bert N., Chia W.N., Kunasegaran K., Zhuang Y., Tham C.Y.L., Chia A., Smith G.J.D., Young B., Kalimuddin S., Low J.G.H., Lye D., Wang L.F., Bertoletti A. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep.*, 2021, vol. 34, no. 6: 108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728
  90. Tong X., Cheng A., Yuan X., Zhong X., Wang H., Zhou W., Xu X., Li Y. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2021, vol. 21, no. 1: 1236. doi: 10.1186/s12879-021-06899-7
  91. Van Eeden C., Khan L., Osman M.S., Cohen Tervaert J.W. Natural killer cell dysfunction and its role in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 17: 6351. doi: 10.3390/ijms21176351
  92. Varchetta S., Mele D., Oliviero B., Mantovani S., Ludovisi S., Cerino A., Bruno R., Castelli A., Mosconi M., Vecchia M., Roda S., Sachs M., Klersy C., Mondelli M.U. Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cell Mol. Immunol.*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 604–612. doi: 10.1038/s41423-020-00557-9
  93. Vinuesa C.G., Linterman M.A., Yu D., MacLennan I.C. Follicular helper T cells. *Annu Rev. Immunol.*, 2016, vol. 34, pp. 335–368. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055605
  94. Vitte J., Diallo A.B., Boumaza A., Lopez A., Michel M., Allardet-Servent J., Mezouar S., Sereme Y., Busnel J.M., Miloud T., Malergue F., Morange P.E., Halfon P., Olive D., Leone M., Mege J.L. A granulocytic signature identifies COVID-19 and its severity. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 222, no. 12, pp. 1985–1996. doi: 10.1093/infdis/jiaa591
  95. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 221, no. 11, pp. 1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150
  96. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P., Grifoni A., Okba N.M.A., Endeman H., van den Akker J.P.C., Molenkamp R., Koopmans M.P.G., van Gorp E.C.M., Haagmans B.L., de Swart R.L., Sette A., de Vries R.D. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5, no. 48: eabd2071. doi: 10.1126/sciimmunol.abd2071
  97. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., Roque J., Martínez-Colón G.J., McKechnie J.L., Ivison G.T., Ranganath T., Vergara R., Hollis T., Simpson L.J., Grant P., Subramanian A., Rogers A.J., Blish C.A. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 7, pp. 1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y
  98. Winheim E., Rinke L., Lutz K., Reischer A., Leutbecher A., Wolfram L., Rausch L., Kranich J., Wratil P.R., Huber J.E., Baumjohann D., Rothenfusser S., Schubert B., Hilgendorff A., Hellmuth J.C., Scherer C., Muenchhoff M., von Bergwelt-Baildon M., Stark K., Straub T., Brocker T., Keppler O.T., Subklewe M., Krug A.B. Impaired function and delayed regeneration of dendritic cells in COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, vol. 17, no. 10: e1009742. doi: 10.1371/journal.ppat.1009742
  99. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Nguyen D.C., Cashman K.S., Saini A.S., Haddad N.S., Ley A.M., Kyu S., Howell J.C., Ozturk T., Lee S., Suryadevara N., Case J.B., Bugrovsky R., Chen W., Estrada J., Morrison-Porter A., Derrico A., Anam F.A., Sharma M., Wu H.M., Le S.N., Jenks S.A., Tipton C.M., Staitieh B., Daiss J.L., Ghosn E., Diamond M.S., Carnahan R.H., Crowe J.E. Jr., Hu W.T., Lee F.E., Sanz I. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat. Immunol.*, 2020, vol. 21, no. 12, pp. 1506–1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
  100. Xie G., Ding F., Han L., Yin D., Lu H., Zhang M. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*, 2021, vol. 76, no. 2, pp. 471–482. doi: 10.1111/all.14465
  101. Yan B., Yang J., Xie Y., Tang X. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organ J.*, 2021, vol. 14, no. 3: 100521. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100521
  102. Yao C., Bora S.A., Parimon T., Zaman T., Friedman O.A., Palatinus J.A., Surapaneni N.S., Matusov Y.P., Chiang G.C., Kassar A.G., Patel N., Green C.E.R., Aziz A.W., Suri H., Suda J., Lopez A.A., Martins G.A., Stripp B.R., Gharib S.A., Goodridge H.S., Chen P. Cell-type-specific immune dysregulation in severely ill COVID-19 patients. *Cell Rep.*, 2021, vol. 34, no. 13: 108943. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108943
  103. Youdi H., Bing Z., Shan Z., Xiaoqian W., Renxi W. Chemokine-expressing Th1 and treg cells are increased in the lung of patients with COVID-19. *SSRN Electronic Journal*, 2020. doi: 10.2139/ssrn.3629437
  104. Zhao Q., Yuan Y., Zhang J., Li J., Li W., Guo K., Wang Y., Chen J., Yan W., Wang B., Jing N., Ma B., Zhang Q. Early predictors of severe COVID-19 among hospitalized patients. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2021, pp. e24177. doi: 10.1002/jcla.24177
  105. Zhao Y., Kilian C., Turner J.E., Bosurgi L., Roedel K., Bartsch P., Gnirck A.C., Cortesi F., Schultheiß C., Hellmig M., Enk L.U.B., Hausmann F., Borchers A., Wong M.N., Paust H.J., Siracusa F., Scheibel N., Herrmann M., Rosati E., Bacher P., Kyllies D., Jarczack D., Lütgehetmann M., Pfefferle S., Steurer S., Zur-Wiesch J.S., Puelles V.G., Spherhake J.P., Addo M.M., Lohse A.W.,

- Binder M., Huber S., Huber T.B., Kluge S., Bonn S., Panzer U., Gagliani N., Krebs C.F. Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lungs of severe COVID-19 patients. *Sci. Immunol.*, 2021, vol. 6, no. 56: eabf6692. doi: 10.1126/sciimmunol.abf6692
106. 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. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
107. Zhou R., To K.K., Wong Y.C., Liu L., Zhou B., Li X., Huang H., Mo Y., Luk T.Y., Lau T.T., Yeung P., Chan W.M., Wu A.K., Lung K.C., Tsang O.T., Leung W.S., Hung I.F., Yuen K.Y., Chen Z. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity*, 2020, vol. 53, no. 4, pp. 864–877.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026
108. Zhu X., Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 21: 8011. doi: 10.3390/ijms21218011

---

**Авторы:**

**Кудрявцев И.В.**, к.б.н., зав. лабораторией клеточной иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

**Головкин А.С.**, д.м.н., руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

**Тотолян Арег А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Kudryavtsev I.V.**, PhD (Biology), Head of the Cell Immunology Laboratory, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Assistant Professor, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Golovkin A.S.**, PhD, MD (Medicine), Head of a Research Group of Genetic Cell Engineering, Institute of Molecular Biology and Genetics, V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation;

**Totolian Areg A.**, RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 15.02.2022  
Принята к печати 25.02.2022

Received 15.02.2022  
Accepted 25.02.2022