

# ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ COVID-19



М.В. Киселевский<sup>1,2</sup>, Е.М. Трещалина<sup>1</sup>, И.Н. Михайлова<sup>1</sup>, Д.В. Мартиросян<sup>3</sup>,  
И.В. Манина<sup>4</sup>, В.В. Решетникова<sup>1</sup>, И.Г. Козлов<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ООО Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева, Москва, Россия

**Резюме.** Обзор выполнен посредством поиска тематической информации среди доступных источников литературы в базах данных Pubmed, Scopus, Web of Science, eLibrary, 49 из которых (1997–2022 гг. издания) вошли в данный обзор. Анализ этих работ направлен на особенности индуцированной цитокиновым штормом гипервоспалительной реакции с признаками иммуносупрессии, сопровождающейся выраженной лимфопенией со снижением количества CD4<sup>+</sup> Т-хелперов при тяжелом течении COVID-19. Прогностическим фактором неблагоприятного прогноза служит коррелирующий с тяжестью заболевания маркер системной воспалительной реакции — растворимый рецептор IL-2, а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и дисбаланс субпопуляций лимфоцитов. Направленная на ослабление воспалительной реакции иммуносупрессивная терапия тяжелых форм COVID-19 усугубляет иммунную дисфункцию, подавляя Т-клеточный ответ, в основном, за счет Th1 лимфоцитов, участвующих в идентификации и элиминации внутриклеточных патогенов, в частности вирусов. При этом страдает клеточно-опосредованный иммунитет, который обеспечивают цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры и макрофаги. Для предупреждения или ослабления иммуносупрессии, сопровождающей тяжелое течение и приводящей к серьезным и длительным осложнениям, а также к присоединению вторичных инфекций, необходима своевременная и адресная иммунокоррекция. В борьбе с цитокиновым штормом важно не упустить момент развития иммуносупрессивного состояния, переходящего в иммунопаралич, что следует из последних публикаций, освещающих тактику лечения иммуноопосредованных осложнений коронавирусной инфекции. В обзоре рассмотрены возможности иммуносупрессивной терапии, помимо глюкокортикостероидов и моноклональных антител, блокирующих IL-6 или его рецепторы. Приведены примеры работ с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для снижения системной воспалительной реакции при COVID-19. Подвергнуто анализу применение антиген-специфических Treg и их сочетаний с антагонистами фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и с низкими дозами IL-2 у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Прогностические перспективы технологии CAR-T-клеток и CAR-NK-клеток рассмотрены в плане новых терапевтических подходов, нацеленных на «обучение» эффекторных клеток распознавать поверхностный шиповидный (S) белок вируса SARS-CoV-2. Целесообразность

## Адрес для переписки:

Киселевский Михаил Валентинович  
115478, Россия, Москва, Каширское ш., 24,  
ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.  
Тел.: 8 (903) 199-49-72.  
E-mail: kisele@inbox.ru

## Contacts:

Mikhail V. Kiselevskiy  
115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe hw, 24,  
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
Phone: +7 (903) 199-49-72.  
E-mail: kisele@inbox.ru

## Для цитирования:

Киселевский М.В., Трещалина Е.М., Михайлова И.Н., Мартиросян Д.В., Манина И.В., Решетникова В.В., Козлов И.Г. Возможности коррекции иммуносупрессивных состояний у больных COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 4. С. 651–658. doi: 10.15789/2220-7619-OFC-1917

## Citation:

Kiselevskiy M.V., Treshalina H.M., Mikhailova I.N., Martirosyan D.V., Manina I.V., Reshetnikova V.V., Kozlov I.G. Opportunities for correction of immunosuppression in patients with COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 651–658. doi: 10.15789/2220-7619-OFC-1917

иммунокорректирующей терапии подчеркивается также сравнительным анализом эффективности ИЛ-7 или ИЛ-15 у пациентов с COVID-19 с иммуносупрессией. Критическая оценка коррекции иммуносупрессивных состояний у пациентов с COVID-19 в постковидный период с помощью низкодозной терапии препаратами ИЛ-2 позволила выявить ее способность восстанавливать клеточный иммунный ответ. В результате в качестве заместительной цитокиновой терапии у этих пациентов, при переходе от гипервоспалительной к гиповоспалительной фазе иммунного ответа, может быть рекомендована низкодозная ИЛ-2 терапия.

**Ключевые слова:** COVID-19, цитокиновый шторм, Т-клеточный ответ, иммунокорректирующая терапия, ИЛ-2.

## OPPORTUNITIES FOR CORRECTION OF IMMUNOSUPPRESSION IN PATIENTS WITH COVID-19

Kiselevskiy M.V.<sup>a,b</sup>, Treshalina H.M.<sup>a</sup>, Mikhailova I.N.<sup>a</sup>, Martirosyan D.V.<sup>c</sup>, Manina I.V.<sup>d</sup>, Reshetnikova V.V.<sup>a</sup>, Kozlov I.G.<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> National University of Science and Technology "MISIS", Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>e</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>f</sup> Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Here, we review thematic publications in available literature sources of the databases PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, 49 of which were dated of the years 1997–2022. Analysis of such reports is aimed at assessing features of cytokine storm-induced hyperinflammatory reaction with signs of immunosuppression accompanied by pronounced lymphopenia and lowered count of CD4<sup>+</sup>T helpers during severe COVID-19. The prognostic factor for unfavorable prognosis was based on the marker of systemic inflammatory reaction correlating with the disease severity — the soluble IL-2 receptor as well as the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the lymphocyte subset imbalance. An immunosuppressive therapy of severe forms of COVID-19, aimed at weakening the inflammatory response, exacerbates immune dysfunction by suppressing the T cell function, mainly due to Th1 lymphocytes involved in recognizing and eliminating intracellular pathogens particularly viruses. Upon that, cell-mediated immunity becomes compromised that relies on cytotoxic T-lymphocytes, natural killer cells and macrophages. Timely and targeted immunocorrection is required to prevent or reduce the immunosuppression that accompanies a severe disease course and leads to serious and prolonged complications, as well as to association of secondary infections. In fight against the cytokine storm, it is important not to miss a time point of developing immunosuppressive condition that transitions into immunoparalysis as follows from recent publications covering the tactics of treating immune-mediated complications of coronavirus infection. The review discusses opportunities for immunosuppressive therapy along with glucocorticosteroids and monoclonal antibodies blocking IL-6 or cognate receptors. Studies using mesenchymal stem cells (MSCs) to reduce systemic inflammatory response at COVID-19 are outlined in the review. The use of antigen-specific Treg and their combinations with antagonists of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) as well as low-dose IL-2 in patients with SARS-CoV-2 infection were analyzed. The prognostic perspectives for CAR-T cells and CAR-NK cells technology have been considered as novel therapeutic approaches aimed at “training” effector cells to recognize the surface SARS-CoV-2 virus spike-like (S) protein. The feasibility of a therapeutic approach is also emphasized by comparatively analyzed of efficacy of using IL-7 or IL-15 during lymphopenia in patients with COVID-19. Here, side effects complicating immunocorrection come to the fore. Critical evaluation of corrected immunosuppressive conditions in patients with COVID-19 in the post-COVID-19 period by using low-dose IL-2 therapy revealed its ability to repair cellular immune response. As a result, a low-dose IL-2 therapy is recommended as a cytokine replacement therapy in such patients with COVID-19 during hyper-to-hypo-inflammatory phase transition in immune response.

**Key words:** COVID-19, cytokine storm, T-cell response, immunocorrection therapy, IL-2.

## Введение

Факторы риска, связанные с поступлением в отделение интенсивной терапии и смертью пациентов с COVID-19, включают пожилой возраст, сопутствующие заболевания, повышенный индекс массы тела, уровень в крови трансаминаз, лактатдегидрогеназы, Д-димера, ферритина и лимфопению на фоне увеличения растворимого рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2Р) [21]. Недавние исследования показали, что лимфопения (число лимфоцитов < 1,0 × 10<sup>9</sup>/л) является одним из кри-

териев тяжести COVID-19 и может рассматриваться как проявление иммуносупрессии [2, 45]. Уменьшение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток и цитокиновый шторм с повышением уровня медиаторов воспаления в крови, например ИЛ-6, являются типичными лабораторными отклонениями при тяжелом течении коронавирусных инфекций, таких как MERS-CoV (Betacoronavirus) и SARS-CoV (COVID-19). Динамика субпопуляций лимфоцитов и воспалительных цитокинов в периферической крови при COVID-19 остается в значительной степени неясной [25].

## Лимфопения у больных COVID-19 как показатель тяжести течения заболевания

Лимфопения указывает на степень прогрессирования заболевания; она зарегистрирована у 85% больных COVID-19 в критическом состоянии, что обеспечивает ее значимую прогностическую ценность. Лимфопения наблюдается не только при COVID-19, но и при других вирусных инфекциях, в частности при тяжелом течении гриппа и MERS. Предполагаемые механизмы лимфопении включают миграцию лимфоцитов в ткани паренхиматозных органов, гиперлактацидемию, вызывающую подавление пролиферации лимфоцитов, а также воспалительный цитокиновый шторм, приводящий к апоптозу этих клеток [20]. В когортном исследовании ( $n = 191$ ) показано, что выявленная у пациентов лимфопения почти в 3 раза более выражена у невыживших пациентов в сравнении с выжившими [8]. Ретроспективное клиническое исследование ( $n = 589$ ) продемонстрировало, что часто встречающаяся лимфопения у пожилых пациентов с COVID-19 и с сопутствующими заболеваниями является важным прогностическим признаком тяжелого течения и смерти при COVID-19. У большинства умерших пациентов лимфопения была выраженной [15].

Прогностическим параметром можно считать как относительное, так и абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. Относительное количество лимфоцитов у больных с тяжелой вирусной интоксикацией снижалось до 5% от нормы в течение 2 недель после начала заболевания и увеличивалось примерно до 10% в период выздоровления. Однако у больных с умеренной интоксикацией отклонения этого показателя были незначительными [41]. Снижение относительного числа лимфоцитов ниже 20% у больных COVID-19 в течение первых 10–12 дней заболевания рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, а снижение лимфоцитов ниже 5% связано с высоким риском смерти, и такие пациенты нуждались в интенсивной терапии. У пациентов в отделениях интенсивной терапии среднее число лимфоцитов составляло 800 кл/мкл, а в тяжелых случаях абсолютное число лимфоцитов резко снижалось до 100 кл/мкл [47]. Явно выраженная лимфопения наблюдалась у терминальных пациентов в отличие от выздоравливающих. Это свидетельствует о прогрессивном нарушении иммунного статуса при тяжелой вирусной интоксикации с развитием иммунодепрессии вплоть до иммунопаралича. Маркером системной воспалительной реакции при тяжелой степени заболевания может служить выраж отношения нейтрофилов к лимфоцитам (Н/Л). Подобный феномен описан для пациентов с сеп-

сисом, у которых нарушение соотношения Н/Л коррелирует с тяжестью заболевания, определяемой по шкале APACHE II, и 28-дневной летальностью [26]. При относительно благоприятном течении COVID-19 лимфопения не сопровождается значительными колебаниями количества нейтрофилов в крови.

## Субпопуляционный состав лимфоцитов на фоне лимфопении

Прогностическое значение для прогрессирования заболевания у пациентов с COVID-19 имеет не только лимфопения, но также изменение соотношения отдельных субпопуляций лимфоцитов. У пациентов с COVID-19, особенно с тяжелым течением, лимфопения развивалась преимущественно в результате снижения количества  $CD4^+$  Т-хелперов. Однако число  $CD8^+$  Т-клеток и В-лимфоцитов не претерпевало существенных изменений. Выраженная лимфопения была связана не только со снижением количества Т-хелперов, но и с торможением их дифференцировки из наивных клеток в клетки памяти, играющие особенно важную роль в адаптивном противоинфекционном иммунитете. Хорошо известно, что баланс между наивными Т-хелперными клетками и Т-клетками памяти имеет решающее значение для развития эффективного иммунного ответа [33]. Как известно,  $CD4^+$  Т-клетки — ключевые игроки в регуляции иммунных ответов (в частности за счет продукции ИЛ-2 — регулятора пролиферации и дифференцировки иммунных клеток), способствуют продукции вирус-специфических антител В-клетками, а также формированию клонов цитотоксических лимфоцитов с противовирусной активностью [12, 46].

Клинические наблюдения показали, что у всех пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии с показанием к искусственной вентиляции легких, снижен уровень  $CD4^+$  и  $CD8^+$  клеток и изменен иммунорегуляторный индекс  $CD4^+/CD8^+$  [43, 44]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 лимфопения проявляется снижением абсолютного количества эффекторов врожденного иммунитета: NK-клеток и  $\gamma\delta$ Т-клеток, ответственных за противовирусный иммунитет. У пациентов с тяжелым течением COVID-19, как правило, снижено и количество Т-регуляторных клеток (Treg), которые задействованы в ослаблении чрезмерного воспалительного ответа на вирусную инфекцию [3, 10, 37].

В острой фазе COVID-19 вирусные антигены распознаются Т-клетками при участии главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС I). Снижение уровня экспрессии МНС I коррелируют с тяжестью вирусной инфекции [38]. У пациентов с COVID-19, наряду с лимфопенией, наблюдаются патоморфологические изменения в иммунокомпетентных и других

жизненно важных органах. В частности, снижается интенсивность миелопоэза в костном мозге и уменьшается число  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток в селезенке и лимфатических узлах. В сердце отмечена дегенерация и некроз кардиомиоцитов параллельно с инфильтрацией интерстиция моноцитами, лимфоцитами и/или нейтрофилами. В печени, наряду с дегенерацией и очаговым некрозом гепатоцитов, отмечена нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация. В легких при развитии выраженного отека в альвеолярных перегородках также наблюдается инфильтрация лимфоцитами и моноцитами. Эти данные свидетельствуют о том, что полиорганная недостаточность имеет иммунозависимый характер и сопровождается перераспределением клеток-эффекторов [48].

Важную роль в регуляции иммунитета играет IL-2, который определяется в цитоплазме Т-клеток. Этот цитокин повышает цитотоксическую активность NK- и Т-клеток и формирует эффекторные иммунные механизмы для элиминации инфицированных клеток, что в свою очередь снижает репликацию вируса. IL-2 усиливает секрецию IFN $\gamma$  лимфоцитами и способен индуцировать на мембране активированных иммунных клеток экспрессию высокоаффинного IL-2-рецептора (IL-2R) [18]. Основными продуцентами IL-2 являются  $CD4^+$  Т-клетки. Критическое снижение этой субпопуляции лимфоцитов при тяжелом течении COVID-19 и высокий уровень растворимого IL-2R приводят к дефициту IL-2 и, соответственно, к снижению эффекторных иммунных клеток, как цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, так и супрессорных Treg клеток.

## Иммунотерапия и иммунокоррекция при COVID-19

Лечение больных COVID-19 во многом сосредоточено на проведении иммуносупрессивной терапии для подавления чрезмерной воспалительной реакции. Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности иммуносупрессивной терапии, в частности, при применении глюкокортикостероидов, а также моноклональных антител, блокирующих IL-6 или рецепторы IL-6, для борьбы с цитокиновым штормом [36, 42].

Иммунная дисфункция у больных COVID-19, с одной стороны, проявляется чрезмерной активацией иммунной системы, а другой — лимфопенией, свидетельствующей об иммуносупрессии. Оба эти состояния являются серьезными проблемами у пациентов с COVID-19 [14]. В этой связи высказывается мнение, что применение у больных COVID-19 иммуностимулирующих препаратов может быть также оправдано, как и применение иммуносупрессантов [35].

Значительные перспективы в лечении больных COVID-19 связывают с клеточными про-

дуктами, обладающими иммуномодулирующей активностью. Клиническое применение в лечении COVID-19-пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом уже нашли мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Ранее было показано, что МСК могут обладать толлерогенной активностью и снижают проявление системной воспалительной реакции за счет продукции противовоспалительных факторов [23]. МСК оказывают положительное влияние при лечении заболеваний легких, таких как идиопатический фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, рак легких, астма и хроническая обструктивная болезнь легких. В настоящее время более чем в 70 клинических испытаниях оценивают возможность использования МСК для терапии COVID-19. Хотя большинство этих испытаний все еще находятся на ранних стадиях, предварительные данные обнадеживают [6].

Другим перспективным направлением клеточной терапии на фоне цитокинового шторма является адоптивная иммунотерапия с использованием Treg. Для этих целей используется аутологичные  $CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$  клетки или индуцированные трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и трансретиноевой кислотой Treg. Выделенные из периферической крови пациентов Treg подвергаются экспансии в условиях *ex vivo* под воздействием IL-2. Для предупреждения развития неспецифической иммуносупрессии в ответ на массивное воздействие Treg предлагается использовать антиген-специфические Treg, однако это направление, очевидно, существенно усложнит технологию получения конечного клеточного продукта [4, 27, 28, 49].

В качестве перспективной стратегии при COVID-19 рассматривается комбинация Treg и антагонистов фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и IL-6 для снижения системной воспалительной реакции в сочетании с дополнительной индукцией Treg *in vivo* путем введения TGF- $\beta$  в комбинации с малой дозой IL-2. Такая схема была апробирована и одобрена при лечении аутоиммунных заболеваний [39]. Полученные ранее данные дают основание предполагать, что Treg, подвергнутые экспансии *ex vivo*, могут восстанавливать гомеостаз этих клеток у пациентов с недостаточной активностью Treg, вызванной инфекцией SARS-CoV-2, и, следовательно, подавлять чрезмерное воспаление и цитокиновый шторм.

В первом исследовании эффективности адоптивной иммунотерапии Treg у двух пациентов с COVID-19 в критическом состоянии (несмотря на применение тоцилизумаба) были получены обнадеживающие результаты. После 3-х инфузий Treg в количестве  $1 \times 10^8$  клеток на пациента (на 1, 3 и 7-й день) наблюдали снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и MCP-4) и улучшение состояния больных; при этом при проведении адоптивной иммунотерапии не отмечено побочных реакций.

Вместе с тем авторы признают, что оба пациента получали другие виды лечения, которые могли способствовать их выздоровлению. Таким образом, применение Treg рассматривается как перспективный вариант клеточной терапии у больных COVID-19 с системной воспалительной реакцией и цитокиновым штормом [17].

В настоящее время технологии CAR-T- и CAR-NK-клеток являются перспективными стратегиями для разработки новых методов терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Большинство подходов нацелено на «обучение» эффекторных клеток распознавать поверхностный шиповидный (S) белок вируса [29, 30, 40]. Однако пока в основном проводятся доклинические исследования или инициирована I фаза клинических испытаний. Поэтому перспективность этого направления еще предстоит оценить; кроме того, при использовании CAR-лимфоцитов необходимо учитывать вероятность выраженных иммуноопосредованных реакций, в том числе синдрома высвобождения цитокинов, характерных для данного вида адоптивной иммунотерапии [31]. Вместе с тем применение иммуносупрессивных стратегий может увеличить риск вторичной инфекции за счет подавления пролиферации и активности Т- и В-лимфоцитов, а также NK-клеток, жизненно важных для борьбы с патогенами [16, 34].

Поэтому, несмотря на важность терапевтических стратегий, направленных на борьбу с гипервоспалением при COVID-19, необходимо учитывать, что последствием цитокинового шторма является развитие иммуносупрессии, проявляющейся прогрессирующей лимфопенией и нарушением субпопуляционного состава лимфоцитов. Кроме того, чрезмерное применение иммуносупрессирующих препаратов и клеточных технологий, направленных на ограничение активности иммунной системы, неизбежно приведет к усугублению дисфункции иммунитета.

В этой связи представляется целесообразным для предотвращения иммунопаралича и присоединения вторичных инфекций проводить иммунокоррекцию на определенном этапе развития заболевания. Существуют опасения, связанные с предположением, что иммуностимулирующая терапия у пациентов с гипервоспалительной фазой заболевания может способствовать усилению воспалительной реакции и обострению заболевания. Однако сепсисоподобный характер осложнений, вызванных COVID-19, позволяет предположить, что цитокиновая терапия может способствовать нормализации иммунного статуса и уменьшению числа вторичных инфекций, как это было ранее показано у больных с иммунодепрессивными состояниями при тяжелой травме и сепсисе [7, 32]. Также было продемонстрировано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с генерализованной инфекцией введение IL-7 приводило к избирательному увеличению содержания

CD4<sup>+</sup> Т-клеток [5]. Недавнее клиническое исследование показало эффективность IL-7 у пациентов с COVID-19 и тяжелой лимфопенией (количество лимфоцитов менее 700 кл/мкл). 12 больных получали IL-7 в дозе 3–10 мкг/кг внутримышечно 2 раза в неделю в течение 2 недель. Контрольная группа состояла из 13 пациентов с аналогичной тяжестью заболевания и сопутствующими заболеваниями. IL-7 хорошо переносился и не влиял на уровень провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6). Через 15 суток после первой инъекции содержание лимфоцитов в крови больных, получавших IL-7, более чем в два раза превышало количество лимфоцитов у пациентов контрольной группы. Вторичные инфекции на фоне проводимой цитокиновой терапии IL-7 наблюдались реже по сравнению с контрольной группой [11, 24].

IL-15 также обладает потенциальным эффектом иммунокоррекции, однако модельные эксперименты выявили гепатотоксичность при его применении [19], а данные клинических исследований показали, что наряду с активацией NK-клеток и Т-киллеров, IL-15 вызывает лихорадку, гипотензию и печеночную недостаточность, что ограничивает перспективы его клинического применения [7].

Учитывая патогенез иммуносупрессивной реакции у больных COVID-19, представляется целесообразным включение в комплексную терапию регуляторного цитокина IL-2, стимулирующего пролиферацию и активацию лимфоцитов. Важно отметить, что регуляция клеточного и гуморального иммунитета во многом связана с продукцией IL-2. Эти теоретические данные подтверждаются результатами клинических исследований рекомбинантного IL-2 у больных с иммуносупрессивным статусом, связанным с системными воспалительными реакциями, вызванными сепсисом или тяжелой травмой. Показаниями к иммунокорректирующей терапии могут быть прогрессирующая лимфопения (ниже 900 кл/мкл) и снижение числа Т-хелперов [2]. Такая стратегия особенно значима для длительных хронических постковидных синдромов, терапия которых, как правило, симптоматическая и направлена на восстановление полиорганной дисфункции.

Таким образом, заместительная цитокиновая терапия со стимулирующим действием IL-2 на цитотоксичность и пролиферативную активность лимфоцитов представляется целесообразной у пациентов с COVID-19 при переходе от гипервоспалительной к гиповоспалительной фазе. Первое клиническое исследование эффективности низких доз рекомбинантного IL-2 (1,0 млн МЕ в сутки) у больных с лимфопенией на фоне тяжелого течения COVID-19 продемонстрировало достоверное увеличение количества лимфоцитов у пациентов, получавших IL-2, по сравнению с контрольной группой. Иммунокорректирующая

терапия ИЛ-2 приводила также к снижению уровня С-реактивного белка. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение ИЛ-2 может быть безопасной и перспективной адьювантной терапией для пациентов с тяжелой формой COVID-19, а его эффекты могут быть опосредованы увеличением количества лимфоцитов. Положительные эффекты низкодозной (0,5–1,0 млн МЕ) терапии ИЛ-2 при лимфопении, развившейся также на фоне сепсиса, позволяют считать оправданным ее применение при COVID-19 у пациентов с прогрессирующим уменьшением относительного и абсолютного количества циркулирующих лимфоцитов (ниже 20% и 900 клеток/мкл соответственно) [1].

Вместе с тем при выборе тактики иммунореабилитации следует принимать во внимание, что на фоне гиперовоспалительной фазы у больных COVID-19 отмечается увеличение сыровоточных концентраций ИЛ-2, который, наряду с другими цитокинами, может участвовать в развитии цитокинового шторма и системной воспалительной реакции [13].

Следовательно, при выборе тактики лечения иммуноопосредованных осложнений корона-вирусной инфекции приходится пройти между Сциллой и Харибдой, чтобы в борьбе с цитокиновым штормом не упустить момент развития иммуносупрессивного состояния, переходящего в иммунопаралич [22].

## Список литературы/References

1. Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Абдуллаев А.Г., Шляпников С.А., Чикилева И.О. Иммуносупрессия при сепсисе и возможности ее коррекции // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018. Т. 177, № 5. С. 105–107. [Kiselevskiy M.V., Sitdikova S.M., Abdullaev A.G., Shlyapnikov S.A., Chikileva I.O. Immunosuppression in sepsis and possibility of its correction. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 105–107. (In Russ.)] doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-105-107
2. Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Киров М.Ю., Неймарк М.И., Левит А.Л., Малкова О.Г., Останин А.А., Черных Е.Р., Стрельцова Е.И., Конь Е.М., Николенко А.В., Лебедев М.Ф., Чернышкова М.В., Вашенков В.В., Рудь А.А. Результаты многоцентрового проспективного контролируемого исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса // Интенсивная терапия. 2007. № 3. [Lebedev V.F., Gavrilin S.V., Kirov M.YU., Nejmark M.I., Levit A.L., Malkova O.G., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Strel'cova I., Kon' E.M., Nikolenko A.V., Lebedev M.F., Chernyshkova M.V., Vashchenkov V.V., Rud' A.A. Results of a multicenter prospective controlled study of the efficacy of recombinant human interleukin-2 (Roncoleukin) in the complex intensive therapy of severe sepsis. *Intensivnaya terapiya = Intensive Care*, 2007, no. 3. (In Russ.)] URL: <http://icj.ru/journal/number-3-2007/119-rezultaty-mnogocentrovogo-prospektivnogo-kontroliruemogo-issledovaniya-effektivnosti-preparata-rekombinantnogo-interleykina-2-cheloveka-ronkoleykina-v-kompleksnoy-intensivnoy-terapii-tyazhelogo.html> (04.03.2022)
3. Azkur Ah.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügggen M.-Ch., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1564–1581. doi: 10.1111/all.14364
4. Bluestone J.A., Trotta E., Xu D. The therapeutic potential of regulatory T cells for the treatment of autoimmune disease. *Expert Opin. Ther. Tar.*, 2015, vol. 19, no. 8, pp. 1091–110. doi: 10.1517/14728222.2015.1037282
5. Chahroudi A., Silvestri G. Interleukin-7 in HIV pathogenesis and therapy. *Eur. Cytokine Netw.*, 2010, vol. 21, no. 3, pp. 202–207. doi: 10.1684/ecn.2010.0205
6. Chen L., Qu J., Kalyani F.S., Zhang Q., Fan L., Fang Y., Li Y., Xiang C. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2022, vol. 79, no. 3: 142. doi: 10.1007/s00018-021-04096-y
7. Conlon K.C., Lugli E., Welles H.C., Rosenberg S.A., Fojo A.T., Morris J.C., Fleisher T.A., Dubois S.P., Perera L.P., Stewart D.M., Goldman C.K., Bryant B.R., Decker J.M., Chen J., Worthy T.A., Figg W.D., Peer C.J., Sneller M.C., Lane H.C., Yovandich J.L., Creekmore S.P., Roederer M., Waldmann T.A. Redistribution hyperproliferation activation of natural killer cells CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2015, vol. 33, no. 1, pp. 74–82. doi:10.1200/JCO.2014.57.3329
8. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin. Med. J.*, 2020, vol. 133, pp. 1087–1095. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819
9. Docke W.D., Randow F., Syrbe U., Krausch D., Asadullah K., Reinke P., Volk H.D., Kox W. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature Medicine*, 1997, vol. 3, no. 6, pp. 678–681. doi: 10.1038/nm0697-678
10. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell. Biol. Int.*, 2020, vol. 44, no. 9, pp. 1792–1797. doi: 10.1002/cbin.11403
11. François B., Jeannet R., Daix T. Francois B., Jeannet R., Daix T., Walton A.H., Shotwell M.S., Unsinger J., Monneret G., Rimmelé T., Blood T., Morre M., Gregoire A., Mayo G.A., Blood J., Durum S.K., Sherwood E.R., Hotchkiss R.S. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight.*, 2018, vol. 3, no. 5: e98960. doi: 10.1172/jci.insight.98960
12. Frasca L., Piazza C., Piccolella E. CD4<sup>+</sup> T cells orchestrate both amplification and deletion of CD8<sup>+</sup> T cells. *Crit. Rev. Immunol.*, 1998, vol. 18, no. 6, pp. 569–594. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v18.i6.50
13. Garvin M.R., Alvarez Ch., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K., Mast A.E., Justice A., Aronow B., Jacobson D.A. Mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife*, 2020, vol. 9: e59177. doi: 10.7554/eLife.59177
14. Gendelman O., Amital H., Bragazzi N.L., Watad A., Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 19, no. 7: 102566. doi: 10.1016/j.autrev.2020.1025662020

15. Ghizlane E.A., Manal M., Abderrahim E.K., Abdelilah E., Mohammed M., Rajae A., Amine B.M., Houssam B., Naima A., Brahim H. Lymphopenia in Covid-19: a single center retrospective study of 589 cases. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 2021, vol. 69: 102816. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102816
16. Giles A.J., Hutchinson M.-K.N., Sonnemann H.M., Jung J., Fecci P.E., Ratnam N.M., Zhang W., Song H., Bailey R., Davis D. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J. Immunother. Cancer*, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 1–13. doi: 10.1186/s40425-018-0371-5
17. Gladstone D.E., Kim B.S., Mooney K., Karaba A.H., D'Alessio F.R. Regulatory T cells for treating patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: two case reports. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, pp. 852–853. doi: 10.7326/L20-0681
18. Gulati K., Guhathakurta S., Joshi J., Rai N., Ray A. Cytokines and their role in health and disease: a brief overview. *MOJ Immunol.*, 2016, vol. 4, iss. 2: 00121
19. Guo Y., Luan L., Rabacal W., Bohannon J.K., Fensterheim B.A., Hernandez A., Sherwood E.R. IL-15 superagonist-mediated immunotoxicity: role of NK cells and IFN-gamma. *J. Immunology*, 2015, vol. 195, no. 5, pp. 2353–2364. doi: 10.4049/jimmunol.1500300
20. Helal M.A., Shouman S., Abdelwaly A., Elmehraht A.O., Essawy M., Sayed S.M., Saleh A.H., El-Badri N. Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2022, vol. 40, no. 3, pp. 1109–1119. doi: 10.1080/07391102.2020.1822208
21. Henderson L.A., Canna S.W., Schuler G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R., Mahmud Sh., Hazen M.M., Halyabar O., Hoyt K.J., Han J., Grom A.A., Gattorno M., Ravelli A., De Benedetti F., Behrens E.M., Cron R.Q., Nigrovic P.A. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, vol. 72, pp. 1059–1063. doi: 10.1002/art.41285
22. Kiselevskiy M., Shubina I., Chikileva I., Sitdikova S., Samoylenko I., Anisimova N., Kirgizov K., Suleimanova A., Gorbunova T., Varfolomeeva S. Immune pathogenesis of COVID-19 intoxication: storm or silence? *Pharmaceuticals*, 2020, vol. 13, no. 8: 166. doi: 10.3390/ph13080166
23. Kiselevskiy M.V., Vlasenko R., Reshetnikova V., Chikileva I., Shubina I., Osmanov E., Valiev T., Sidorova N., Batmanova N., Stepanyan N., Kirgizov K., Varfolomeeva S. Mesenchymal multipotent cells for hemopoietic stem cell transplantation: pro and contra. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2021, vol. 43, no. 3, pp. 90–94. doi: 10.1097/MPH.0000000000002065
24. Laterre P.F., François B., Collienne C., Hantson Ph., Jeannet R., Remy K.E., Hotchkiss R.S. Association of interleukin 7 immunotherapy with lymphocyte counts among patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*, 2020, vol. 3, no. 7: e2016485. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16485
25. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong Li., Guo Ch., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng Ch., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu Li., Lu S., Wang B., Weng Zh., Han Ch., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He Sh., He Y., Jie Sh., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer Ulf., Lu M., Hu Yu., 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
26. Liu X., Shen Y., Wang H., Ge Q., Fei A., Pan S. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm.*, 2016, vol. 2016: 8191254. doi: 10.1155/2016/8191254
27. Lu L., Lan Q., Li Z., Zhou X., Gu J., Li Q., Wang J., Chen M., Liu Y., Shen Y., Brand D.D., Ryffel B., Horwitz D.A., Quismorio F.P., Liu Zh., Li B., Olsen N.J., Zheng S.G. Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, no. 33, pp. E3432–E3440. doi: 10.1073/pnas.1408780111
28. Lu L., Zhou X., Wang J., Zheng S.G., Horwitz D.A. Characterization of protective human CD4CD25 FOXP3 regulatory T cells generated with IL-2, TGF-beta and retinoic acid. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 12: e15150. doi: 10.1371/journal.pone.0015150
29. Ma M., Badeti S., Chen C.H., Pinter A., Jiang Q., Shi L., Zhou R., Xu H., Li Q., Gause W., Liu D. CAR-NK Cells effectively target the D614 and G614 SARS-CoV-2-infected cells. *bioRxiv*, 2021: 426742. doi: 10.1101/2021.01.14.426742
30. Ma M., Badeti S., Geng K., Liu D. Efficacy of targeting SARS-CoV-2 by CAR-NK cells. *bioRxiv*, 2020, vol. 8, no. 11: 247320. doi: 10.1101/2020.08.11.247320
31. Mehrabadi A.Z., Ranjbar R., Farzanehpour M., Shahriary A., Dorostkar R., Hamidinejad M.A., Ghaleh H.E.G. Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: a scoping review. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, vol. 146: 112512. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112512
32. Nalos M., Santner-Nanan B., Parnell G., Tang B., McLean A.S., Nanan R. Immune effects of interferon gamma in persistent staphylococcal sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2012, vol. 185, no. 1, pp. 110–112 doi:10.1164/ajrcem.185.1.110
33. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
34. Rommasi F., Nasiri M.J., Mirsaeidi M. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. *Mol. Cell. Biochem.*, 2022, vol. 477, no. 3, pp. 711–726. doi: 10.1007/s11010-021-04325-9
35. Rommasi A., Nasiri M.J., Mirsaeidi M. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. *Mol. Cell. Biochem.*, 2022, vol. 11, pp. 1–16. doi: 10.1007/s11010-021-04325-9
36. Saha A., Sharma A.R., Bhattacharya M., Sharma G., Lee S.S., Chakraborty C. Tocilizumab: a therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch. Med. Res.*, 2020, vol. 51, no. 6, pp. 595–597. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.009
37. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, no. 7, pp. 490–500. doi:10.1038/nri2785
38. Shah V.K., Fimal P., Alam A., Ganguly D., Chattopadhyay S. Overview of immune response during SARS-CoV-2 infection: lessons from the past. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 7, no. 11: 1949. doi: 10.3389/fimmu.2020.01949
39. Smolen J., Han C., Bala M., Maini R.N., Kalden J.R., van der Heijde D., Breedveld F.C., Furst D.E., Lipsky P.E. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.*, 2005, vol. 52, no. 4, pp. 1020–1030. doi: 10.1002/art.20982
40. Sohail A., Yu Z., Arif R., Nutini A., Nofal T.A. Piecewise differentiation of the fractional order CAR-T cells-SARS-2 virus model. *Results Phys*, 2022, vol. 33: 10504. doi: 10.1016/j.rinp.2021.105046

41. Tan L., Wang Q., Zhang D., Ding J., Huang Q., Tang Y.Q., Wang Q. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, vol. 5, no. 1: 33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
42. Theoharides T., Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, vol. 34, no. 3, pp. 1241–1243. doi: 10.23812/20-EDITORIAL\_1-5
43. Vanni G., Materazzo M., Dauri M., Farinaccio A., Buonomo C., Portarena I., Pellicciaro M., Legramante J.M., Rizza S., Chiaromonte C., Bellia A., Grande M., Potenza S., Sbordone F.P., Perrone M.A., Grimaldi F., Chiochi M., Buonomo O.C. Lymphocytes, interleukin 6 and D-dimer cannot predict clinical outcome in coronavirus cancer patients: LyNCI.20 Study. *Anticancer Res.*, 2021, vol. 41, no. 1, pp. 307–316. doi: 10.21873/anticancerres.1
44. Wang L., Chen J., Zhao J., Li F., Lu Sh., Liu P., Liu X., Huang Q., Wang H., Xu Q., Liu X., Yu Sh., Liu L., Lu H. The predictive role of lymphocyte subsets and laboratory measurements in COVID-19 disease: a retrospective study. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2021, vol. 15: 17534666211049739. doi: 10.1177/17534666211049739
45. Wang Y., Zheng J., Islam Md S., Yang Y., Hu Y., Chen X. The role of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the immunopathogenesis of COVID-19: implications for treatment. *Int. J. Biol. Sci.*, 2021, vol. 17, no. 6, pp. 1507–1520. doi: 10.7150/ijbs.59534
46. Wen W., Su W., Tang H., Le W., Zhang X., Zheng Y., Liu X., Xie L., Li J., Ye J., Dong L., Cui X., Miao Y., Wang D., Dong J., Xiao C., Chen W., Wang H. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell. Discov.*, 2020, vol. 6: 31. doi: 10.1038/s41421-020-0168-9
47. Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cell. Mol. Immunol.*, 2004, vol. 1, no. 2, pp. 119–122.
48. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan Sh., Zou X., Yuan Sh., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
49. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Zh., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu Sh., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
50. Zhou X., Kong N., Wang J., Fan H., Zou H., Horwitz D., Brand D., Liu Zh., Zheng S.G. Cutting edge: all-trans retinoic acid sustains the stability and function of natural regulatory T cells in an inflammatory milieu. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 5, pp. 2675–2679. doi: 10.4049/jimmunol.1000598

**Авторы:**

**Киселевский М.В.**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия; профессор Научно-образовательного центра биомедицинской инженерии Национального исследовательского технологического университета «МИСИС», Москва, Россия;

**Трещалина Е.М.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия;

**Михайлова И.Н.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биотерапии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия;

**Мартirosян Д.В.**, студент 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

**Манина И.В.**, к.м.н., главный врач ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии», Москва, Россия;

**Решетникова В.В.**, к.т.н., научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия;

**Козлов И.Г.**, д.м.н., профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева, Москва, Россия.

**Authors:**

**Kiselevskiy M.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cell Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation; Professor, Biomedical Engineering Research and Education Center National University of Science and Technology "MISIS", Moscow, Russian Federation;

**Treshalina E.M.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cell Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation;

**Mikhailova I.N.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Biotherapy, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation;

**Martirosyan D.V.**, Medical Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

**Manina I.V.**, PhD (Medicine), Chief Physician, Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation;

**Reshetnikova V.V.**, PhD (Engineering Science), Researcher, Laboratory of Cell Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation;

**Kozlov I.G.**, PhD, MD (Medicine), Professor of Department of Organization and Management in the Sphere of Medicines Circulation, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Chief of the Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.03.2022  
Отправлена на доработку 03.05.2022  
Принята к печати 15.05.2022

Received 30.03.2022  
Revision received 03.05.2022  
Accepted 15.05.2022