

**Т-ХЕЛПЕРЫ И ИХ КЛЕТКИ-МИШЕНИ ПРИ COVID-19**

Кудрявцев И. В.<sup>1,2,3</sup>

Головкин А. С.<sup>3</sup>

Тотолян А. А.<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 «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия.

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

Kudryavtsev I. V.<sup>a,b,c</sup>

Golovkin A. S.<sup>c</sup>

Totolian A. A.<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St.Petersburg, Russian Federation.

<sup>b</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "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.

**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 циркуляцию 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+ Т-лимфоцитов и НК-клеток – в периферической крови преобладали клетки эффекторных популяций с высокой экспрессией маркеров клеточного «старения» (TIM3, PD-1, BTLA, 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+ Т-клеток, обладавших фенотипом и свойства 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 предшественников 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 «пост-ковидных» нарушений.

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

**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.

**Keywords:** COVID-19, CD4+ T-cells, Th17 cell subsets, follicular Th cell, Th1 and Th2.

1 **Введение.**

2 SARS-CoV-2-специфические Т-хелперы (Th) обнаруживаются в  
3 циркуляции уже на 2-4 день после появления первых клинических симптомов  
4 COVID-19 [80,95], что обычно связано с легкими формами течения  
5 заболевания и быстрой элиминацией вируса из организма [88]. С другой  
6 стороны, длительное отсутствие в циркуляции антиген-специфических Th  
7 клеток являлось одним из признаков тяжелого течения COVID-19 и  
8 прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания [11,80,88].  
9 В настоящее время уже известно множество причин, которые лежат в основе  
10 отсроченной или замедленной активации системы приобретенного  
11 иммунитета при COVID-19. К их числу относятся использование вирусом  
12 SARS-CoV-2 стратегий избегания распознавания и индукции  
13 неспецифического иммунного ответа [2], связанные, в первую очередь, с  
14 блокадой продукции IFN I типа и провоспалительных цитокинов за счет  
15 подавления активности транскрипционного фактора NF-κB, наличие у  
16 инфицированных пациентов определенных аллелей молекул МНС I и/или II  
17 класса, снижающих презентацию вирусных антигенов для системы  
18 приобретенного иммунитета [64], или аллелей клеточных рецепторов ACE2,  
19 обеспечивающих высокую эффективность заражения клеток хозяина [37].  
20 Однако в большинстве случаев при инфицировании SARS-CoV-2 происходит  
21 быстрая активация различных клеток иммунной, что выражается в увеличении  
22 экспрессии маркеров клеточной активации моноцитами [26] и лимфоцитами  
23 [1,87], появлении в периферической крови экзосом различного происхождения  
24 [51], а также увеличение уровня ключевых провоспалительных цитокинов и  
25 белков острой фазы воспаления [8,39]. Успешная кооперация между  
26 клеточными и гуморальными факторами иммунной системы определяет  
27 эффективность развития защитной реакции против внедряющегося патогена.  
28 Более того, некоторые исследователи указывали, что циркулирующие SARS-

29 CoV-2-специфические Th клетки обнаруживались у 100% перенесших  
30 COVID-19 пациентов, входивших в состав их выборки [32].

31 О широком спектре распознаваемых вирусных белков также  
32 свидетельствует тот факт, что в рамках общего пула вирус-специфических Th  
33 клеток переболевших COVID-19 обнаруживались лимфоциты, способные к  
34 распознаванию пептидов из состава S-, M- и N-белков SARS-CoV-2 [75]. В  
35 настоящее время описано более 1400 эпитопов, входящих в состав различных  
36 белков SARS-CoV-2, которые распознаются различными популяциями CD4+  
37 и CD8+ Т-лимфоцитов, что указывает не только на способность системы  
38 приобретенного иммунитета распознавать данный патоген, но и на высокую  
39 эффективность клеток, участвующих в презентации вирусных антигенов [31].  
40 Также было отмечено, что SARS-CoV-2-специфические Th клетки способны в  
41 первую очередь продуцировать эффекторные цитокины TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ ,  
42 свойственные для Th1, а также некоторое количество Th2 (IL-5 и IL-13) и Th17  
43 (IL-17 и IL-22) цитокинов [95]. О формировании пула вирус-специфических  
44 Th1 клеток памяти, которые сохранялись как минимум на протяжении 2  
45 месяцев после выздоровления, указывают данные о наличии у переболевших  
46 пациентов Tbet-экспрессирующих CD4+ Т лимфоцитов, способных к  
47 продукции IFN $\gamma$  в ответ на стимуляцию вирусными пептидами [74]. В рамках  
48 другого исследования *in vitro* было показано, что в рамках общего пула SARS-  
49 CoV-2-специфических Th преобладали IFN $\gamma$ +CD4+ Th1 клетки, также в  
50 достаточном количестве определялись IL-17+CD4+ Th17 клеток, тогда как IL-  
51 4+CD4+ Th2 лимфоциты практически отсутствовали [36]. С другой стороны,  
52 анализ экспрессии хемокиновых рецепторов на активированных в условиях *in*  
53 *vitro* пептидами SARS-CoV-2 Th клетках показал, что специфичные к S-белку  
54 Th клетки преимущественно обладали фенотипом фолликулярных Th, а M- и  
55 S-специфичные CD4+ Т лимфоциты были представлены Th1 и Th17.1  
56 клетками [84]. Таким образом, приведенные выше результаты  
57 свидетельствуют о том, что в ответе на SARS-CoV-2 участвуют все основные

58 популяции Т-хелперов, что, в свою очередь, указывает на запуск всех  
59 основных типов воспалительных реакций, которые находятся под контролем  
60 этих клеток приобретенного иммунитета. Именно поэтому **целью** данного  
61 обзора является анализ описанных в литературе нарушений в механизмах  
62 инициации и реализации воспалительных реакций, связанных с различными  
63 клетками иммунной системы в острой фазе коронавирусной инфекции.

64

### 65 **Дендритные клетки при COVID-19.**

66 Запуск специфического иммунного ответа (вне зависимости от его типа)  
67 тесно связан с эффективным функционированием системы антиген-  
68 презентующих клеток, главными из которых для Т-хелперов являются  
69 дендритные клетки (DC). Циркулирующие в периферической крови DC  
70 являются весьма гетерогенной популяцией лейкоцитов, которые традиционно  
71 подразделяют на миелоидные или «классические» CD123–CD11c+ (сDC, от  
72 англ. «conventional dendritic cell») и CD123+CD11c– пламацитойдные (pDC, от  
73 англ. «plasmacytoid dendritic cell») дендритные клетки, которые играют  
74 важную роль в развитии противовирусного ответа [76]. сDC принято разделять  
75 на две основные субпопуляции сDC1 и сDC2, которые различаются как по  
76 своему фенотипу, так и по выполняемым функциям [33]. Так, сDC1 несут на  
77 своей мембране BDCA-3 (CD141), Clec9A, CADM1, BTLA и CD26, а также  
78 способны к кросс-презентации антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитами и  
79 «поляризации» «наивных» Т-хелперов в сторону Th1. Тогда как сDC2  
80 обладают фенотипом CD1c+ (а также FcεR1+SIRPA+) и играют ведущую роль  
81 в инициации ответа, опосредованного Т-хелперами различных типов, включая  
82 Th2, Th9, Th17, фолликулярные Т-хелперы (Tfh) и Treg [17]. Следует отметить,  
83 что снижение уровня общего пула DC в циркулирующей крови характерно не  
84 только для острого периода заболевания, но и для уже выздоровевших  
85 пациентов [106]. Было показано, что у пациентов с тяжелой формой COVID-  
86 19 наблюдалось снижение миелоидных (CD11c+CD123lo/-) и

87 плазмоцитоидных (CD11c–CD123+) дендритных клеток в циркуляции [55].  
88 Сходные результаты были получены и другой группой исследователей,  
89 показавших, что концентрации cDC и pDC снижается у всех больных COVID-  
90 19 вне зависимости от тяжести течения заболевания [56]. В рамках другого  
91 исследования было показано, что увеличение соотношения cDC/pDC в  
92 циркулирующей крови может рассматриваться в качестве перспективного  
93 маркера тяжелого течения COVID-19 [106]. Дальнейшие исследования  
94 выявили существенные нарушения фенотипических и функциональных  
95 характеристик различных субпопуляций DC [55]. Так, на поверхности  
96 циркулирующих в крови pDC был снижен уровень экспрессии CD45RA, а у  
97 больных с тяжелой формой заболевания отмечалось снижение экспрессии  
98 мРНК HLA-DQA2 и HLA-DR. При детальном анализе фенотипа различных  
99 субпопуляций DC было показано, что у пациентов с тяжелым течением  
100 COVID-19 на всех популяциях клеток (за исключением cDC1) уровни HLA-  
101 DR и CD86 были снижены [56]. Помимо снижения CD86 на всех популяциях  
102 циркулирующих DC возрастал уровень экспрессии ингибиторной молекулы  
103 PD-L1, способствующей подавлению активации Т-хелперов распознаванию  
104 антигена [97]. Сходные результаты были получены в ходе *in vitro* стимуляции  
105 DC пациентов с COVID-19 лигандами для TLR-3, -4, -7 и -8, когда было  
106 показано что все pDC, cDC1 и cDC2 больных экспрессировали меньше CD80,  
107 CD86, CCR7 и HLA-DR, чем клетки условно здоровых добровольцев [106].  
108 Следует подчеркнуть, что снижение функциональной активности  
109 циркулирующих DC может носить весьма длительный характер – пониженная  
110 плотность экспрессии, например, CD86 отмечается и у выздоровевших после  
111 COVID-19, тогда для восстановления нормальной плотности HLA-DR и CCR2  
112 требуется значительно меньшее время [106].

113         Снижение уровней DC в циркуляции может быть обусловлено их  
114 миграцией в лимфоидную ткань, где эти клетки выполняют свои функции,  
115 связанные с запуском специфического противовирусного иммунного ответа.

116 Приведенные выше результаты указывают на то, что при тяжелом течении  
117 COVID-19 эффективность функционирования практически всех  
118 субпопуляций DC может быть снижена, что, в первую очередь, связано со  
119 снижением эффективности презентации антигенов (снижение уровня молекул  
120 семейства MHC) и формирования костимуляционного сигнала (снижение  
121 молекул семейства B7 – CD80 и CD86). Во-вторых, снижается уровень  
122 активации DC даже по сравнению с легкими формами течения COVID-19, что  
123 наводит на мысль об использовании вирусом SARS-COV-2 весьма  
124 эффективных стратегий избегания иммунного ответа. Столь же негативное  
125 влияние на запуск специфического иммунного ответа оказывает накопление в  
126 периферической крови (возможно, за счет привлечения из красного костного  
127 мозга) различных незрелых предшественников DC, которые пока еще не  
128 обладают эффекторными свойствами и не могут стимулировать Т-клетки.

129

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

131 В инициации специфического иммунного ответа по 1 типу  
132 (направленного против внутриклеточных патогенов – в первую очередь,  
133 вирусов и бактерий) важную роль играют pDC и cDC1, а также цитокины IL-  
134 12 и IFN $\gamma$ , необходимые для активации ILC1 и «поляризации» Th0 в сторону  
135 Th1 [24]. Th1 участвуют в реализации клеточных реакций приобретенного  
136 иммунитета за счет продукции провоспалительных цитокинов IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , а  
137 также IL-2 и IL-15, тогда как главными клетками-мишенями являются  
138 тканевые макрофаги, которые приобретают M1 фенотип, и цитотоксические  
139 клетки – CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты и NK-клетки [63]. Роль Th1 клеток в патогенезе  
140 COVID-19 достаточно противоречива. Так, некоторые авторы указывают на  
141 положительную роль IFN $\gamma$ -продуцирующих Th1 клеток при данной патологии  
142 и связывают их повышенную активность с более легким течением заболевания  
143 [14]. С другой стороны, у возрастных пациентов – группы, которая  
144 традиционно характеризуется тяжелым течением COVID-19, отмечалось

145 снижение уровней IFN $\gamma$ -продуцирующих вирус-специфических клеток, что  
146 также косвенно указывает на важную роль именно Th1 клеток в развитии  
147 эффективного иммунного ответа [82]. На миграцию Th1 клеток в воспаленные  
148 ткани косвенно указывает некоторое снижение доли общего пула этих клеток  
149 в периферической крови больных в острой фазе инфекции, что было отмечено  
150 сразу в нескольких независимых исследованиях [35,57,83]. Хотя некоторыми  
151 авторами отмечалось накопление в периферической крови пациентов с  
152 тяжелым течением COVID-19 «атипичных» Th1, экспрессировавших на своей  
153 поверхности CD161 и IL-1RI, более свойственные «не классическим» Th17.1  
154 [83]. Важнейшей фенотипической характеристикой Th1 клеток является  
155 наличие хемокинового рецептора CXCR3, благодаря которому эти клетки  
156 способны проникать в очаги воспаления по градиенту соответствующих  
157 хемокинов – CXCR9, CXCR10 и CXCR11 [9]. Следует отметить, что у  
158 пациентов с тяжелым течением COVID-19 было отмечено увеличение в  
159 сыворотке крови CXCR9 и CXCR10 [7], которые совместно с увеличенными  
160 уровнями как клеточных («не классические» моноциты, CD38+HLA-DR+ Т-  
161 клетки и granzyme-B+/perforin+ Т-клетки), так и сывороточных (уровни  
162 CXCL8, IL-6 и IL-10) факторов и позволяли дифференцировать легкое и  
163 тяжелое течение заболевания [1,35,57]. Полученные данные, по мнению  
164 авторов исследования, указывают на факт связи поляризации в сторону Th1 и  
165 высоким цитолитическим профилем Т-клеток у пациентов с тяжелым COVID-  
166 19. В рамках другого исследования также была отмечена взаимосвязь между  
167 увеличением уровней CXCL10, IL-6 и IL-10 и тяжестью течения заболевания  
168 [57]. Более того, при анализе клеток ЖБАЛ пациентов с COVID-19 было  
169 отмечено увеличение доли IFN $\gamma$ - и/или TNF $\alpha$ - продуцирующих Th1, в которых  
170 на уровне мРНК отмечалось увеличение экспрессии хемокинов CCL4 и CCL5  
171 или CCL2, CCL18, CXCL9, CXCL10 и CXCL11, соответственно, что  
172 способствовало привлечению клеток-эффекторов очаг и воспаления в  
173 легочной ткани [102].

174 В рамках одной из первых работ было показано, что уровень  
175 **цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов** в периферической крови больных  
176 COVID-19 мог значимо не изменяться, однако отмечалось снижение уровня  
177 «наивных» CD3+CD8+ клеток в циркуляции на фоне повышения доли более  
178 высоко дифференцированных клеток [66]. Минимальные значения как  
179 относительного, так и абсолютного содержания CD3+CD8+ лимфоцитов в  
180 периферической крови были свойственны пациентам с неблагоприятным  
181 исходом COVID-19 [91]. Более того, авторами были отмечены обратные  
182 зависимости между уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов и  
183 концентрациями D-димера и ферритина в сыворотке крови больных [68]. В  
184 целом, субпопуляционный состав CD3+CD8+ клеток характеризовался  
185 снижением в циркуляции доли «наивных» клеток и клеток центральной  
186 памяти [20,66,68], что являлось неблагоприятным фактором, так как именно  
187 эти популяции клеток способны к быстрому развитию ответа на новые и  
188 повторно проникающие в организм антигены, соответственно [52]. Более того,  
189 накопление в циркуляции клеток с эффекторным фенотипом (например, EM2  
190 и EMRA с фенотипами CD45RA–CD27–CCR7+ CD45RA+CD27–CCR7–,  
191 соответственно [68]), а также несущих на своей поверхности маркеры  
192 активации Ki-67, CD38 и HLA-DR [20,68] указывало переход ответа,  
193 опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами, в эффекторную фазу.  
194 Помимо маркеров «хронической» активации – CD38 и HLA-DR – столь же  
195 важным прогностическим значением обладает оценка экспрессии CD69,  
196 который традиционно рассматривается в качестве маркера «ранней»  
197 активации цитотоксических Т-клеток. Так, у всех пациентов с COVID-19  
198 уровень CD3+CD8+CD69+ клеток возрастал по сравнению с контролем,  
199 однако максимальных значений концентрация этих клеток в крови достигала  
200 у пациентов с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания [91]. Однако  
201 некоторые исследователи отмечали высокую экспрессию эффекторными  
202 CD3+CD8+ клетками маркеров «старения» или «клеточного истощения»,

203 которые, как считается, блокируют проявление эффекторных свойств  
204 клетками в тканях, способствуя выживанию вирус-инфицированных клеток  
205 [13]. Так, на поверхности CD8<sup>+</sup> Т-клеток отмечалось увеличение экспрессии  
206 PD-1 и TIM3, которые традиционно рассматриваются в качестве маркеров  
207 «клеточного старания» [57]. Кроме того, увеличение экспрессии PD-1 и TIM3  
208 цитотоксическими Т-лимфоцитами было тесно связано с тяжестью течения  
209 заболевания, так как у больных с тяжелой формой COVID-19 содержание этих  
210 клеток в циркуляции превосходило значения, полученных для больных с  
211 легким течением заболевания [47]. В циркуляции на поверхности CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>  
212 клеток также повышался уровень других ингибиторных молекул – BTLA и  
213 TIGIT, которые также можно отнести к группе молекул, ограничивающих  
214 проявление эффекторных свойств клетками [83].

215 Уже первые исследования показали снижение количества **НК-клеток** в  
216 циркулирующей крови у пациентов с COVID-19 [94], а минимальные значения  
217 были характерны для больных в критическом состоянии [21,42]. Длительный  
218 воспалительный процесс при COVID-19, связанный с продолжительной  
219 высокой вирусной нагрузкой, обычно связан с прогрессивным снижением НК-  
220 клеток в циркуляции и может рассматриваться как маркер неблагоприятного  
221 исхода заболевания [67]. Также было отмечено увеличение в периферической  
222 крови пациентов в критическом состоянии CXCR3<sup>+</sup> НК-клеток, уровень  
223 которых снижался при проведении эффективной терапии [59].

224 При остром инфекционном процессе, вызванном SARS-COV-2,  
225 отмечаются существенные изменения в фенотипе НК-клеток  
226 инфицированных пациентов. Так, при COVID-19 наблюдается увеличение  
227 уровня экспрессии ингибиторного рецептора NKG2A [21,105], который  
228 традиционно рассматривается как маркер «клеточного старения», а его  
229 наличие напрямую связано с нарушением функциональной активности НК-  
230 клеток, что подтверждается снижением уровней экспрессии НК-клетками  
231 цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-2 и TNF $\alpha$ ), а также маркера дегрануляции CD107a [105].

232 Эти результаты были подтверждены опытами *in vitro*, когда была обнаружена  
233 сниженная продукция IFN $\gamma$  и CD107a NK-клетками пациентов с COVID-19  
234 при совместном культивировании с клетками линии K562 [69]. Данные  
235 молекулярно-биологических исследований также указывают на снижение  
236 цитолитических функций у NK-клеток пациентов с COVID-19 [101]. В ходе  
237 дальнейших исследований на NK-клетках было показано увеличение  
238 экспрессии трех других маркеров «клеточного старения» – LAG3, PDCD1 и  
239 HAVCR2 [96], а также TIM-3 и PD-1 [91]. Кроме того, среди NK-клеток  
240 пациентов с COVID-19 было отмечено увеличение клеток, несущих на своей  
241 поверхности CD39 – экзофермент, способный запускать каскад реакций,  
242 приводящих к формированию из провоспалительного АТФ  
243 противовоспалительного аденозина [21], что также может снижать  
244 эффективность противовирусного ответа.

245 Еще одним типом клеток-мишеней для Th1 являются общий пул  
246 тканевых **макрофагов**, формирующийся как за счет резидентных клеток, так  
247 и циркулирующих в крови моноцитов, которые пополняют пул тканевых  
248 макрофагов различной локализации, хотя преимущественно мигрируют в  
249 очаги воспаления [38]. Что же касается анализа процессов инфильтрации и  
250 функций моноцитов в воспаленных тканях, то при COVID-19 особое внимание  
251 традиционно уделяется тканям легких. Было показано, что в жидкости бронхо-  
252 альвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у пациентов с тяжелой формой течения  
253 COVID-19 при сравнении со средней степенью тяжести содержалось больше  
254 макрофагов и нейтрофилов, тогда как уровни дендритных клеток (как pDC, так  
255 и cDC) и Т-лимфоцитов были снижены [61]. Накопление макрофагов в  
256 легочной ткани было связано с направленной миграцией моноцитов из  
257 периферической крови и их дифференцировкой в FCN1+ макрофаги, которые  
258 обладали высокой провоспалительной активностью. Более того, эти легочные  
259 макрофаги у пациентов с тяжелым течением COVID-19 экспрессировали  
260 большое количество провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF и

261 хемокинов (CCL2, CCL3, CCL4 и CCL7). Сходные результаты были получены  
262 Chua и соавторами, показавшими, что у пациентов с тяжелым COVID-19  
263 макрофаги, которые формировались в ходе *in vitro* дифференцировки  
264 циркулирующих моноцитов, экспрессировали высокие уровни CCL3 [16].  
265 Тогда как «не резидентные» макрофаги у тяжелых больных характеризовались  
266 выраженным провоспалительным фенотипом, который был связан с  
267 повышенными уровнями экспрессии генов, кодирующих хемокины CCL2  
268 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL20 и CXCL1, а также некоторых  
269 провоспалительных цитокинов IL-8, IL-18 и TNF.

270

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

272 Клеточный иммунный ответ по 2 типу (Th2 и ILC2) характеризуется  
273 притоком в воспаленную ткань эозинофилов, тучных клеток, базофилов и  
274 альтернативно активированных макрофагов (M2), а также ремоделированием  
275 тканей слизистых с увеличением доли продуцирующих слизь клеток,  
276 повышенной сократимостью гладкомышечных клеток, и, в конечном итоге,  
277 развитием фиброза [107]. Этот тип воспаления был сформирован в ходе  
278 эволюции для защиты от гельминтов, а также от укусов змей, насекомых и  
279 клещей. Ключевую роль в запуске ответа играют эпителиоциты барьерных  
280 тканей и различные клетки соединительной ткани, а для «поляризации» Th0 в  
281 сторону Th2 важны cDC2 и IL-4 [6]. Дифференцированные Th2 клетки при  
282 распознавании патогена секретируют цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, хотя  
283 основной «мишенью» Th2 клеток являются многоклеточные патогены при  
284 COVID-19 обнаруживаются вирус-специфические Th2 [95], а в сыворотке  
285 крови больных в острой фазе инфекции выявляются высокие уровни  
286 цитокинов Th2 клеток [35]. В периферической крови больных также  
287 отмечалось увеличение доли CCR4<sup>+</sup> и GATA3<sup>+</sup> Т-хелперов, в составе ядра  
288 [20]. Увеличение в крови Th2 клеток с фенотипом CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup> было тесно  
289 связано с неблагоприятным исходом у пациентов с тяжелым течением COVID-

19, что позволило рассматривать этот показатель в качестве независимого  
маркера прогноза [27]. 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 [44]. Более того, у выздоровевших после COVID-19  
пациентов 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 [29].

Для острой фазы COVID-19 отмечено снижение уровня **базофилов** в  
периферической крови больных [93], причем минимальные значения  
отмечались для пациентов с неблагоприятным исходом заболевания [89].  
Восстановление уровня этих клеток до нормативных значений могло  
расцениваться как прогностический параметр перехода от острой фазы  
воспаления, вызванного COVID-19, к фазе восстановления [79]. Что же  
касается изменения фенотипа базофилов, то у пациентов с COVID-19  
отмечается снижение уровней экспрессии интергинового рецептора CD11b и  
рецептора для простагландина D2 (CRTN2 или CD294) на поверхности  
базофилов по сравнению с клетками аналогичной популяции условно  
здоровых добровольцев [93]. Кроме того, при сравнении пациентов с тяжелым  
и легким течением COVID-19 наблюдалось увеличение плотности экспрессии  
PDL1 базофилами 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.

Что же касается **тучных клеток**, то их участие в патогенезе COVID-19  
может быть связано с выбросом различных провоспалительных медиаторов,

319 высокий уровень которых может играть важную роль в повреждении ткани  
320 легких и активации различных иммунных и не иммунных клеток как в очаге  
321 воспаления, так и на системном уровне. Например, в образцах сыворотки  
322 крови от пациентов с COVID-19 были увеличены по сравнению со здоровыми  
323 донорами уровни специфичных для тучных клеток ферментов (химазы,  $\beta$ -  
324 триптазы и карбоксипептидазы А3), которые высвобождаются при  
325 секреторной дегрануляции [25]. Более того, повышение уровней этих  
326 ферментов были тесно связаны с увеличением концентраций некоторых  
327 провоспалительных хемокинов (IP-10, CCL2 и CCL4), которые позволяли  
328 оценить тяжесть течения COVID-19. Кроме того, анализ биоптатов легочной  
329 ткани у пациентов с COVID-19 показал увеличение численности CD117+  
330 тучных клеток и IL-4-экспрессирующих клеток в периваскулярном  
331 пространстве и альвеолярных септах по сравнению с контролем [71]. Столь  
332 массовая активация тучных клеток, а также их накопление в очагах  
333 воспаления, позволяют, по мнению некоторых исследователей, рассматривать  
334 эти клетки в качестве мишени для терапии при остром течении COVID-19 [48].  
335 Тогда как ограничение или блокада активации тучных клеток, связанная с  
336 секрецией медиаторов воспаления и продукцией провоспалительных  
337 цитокинов и хемокинов, может использоваться в клинической практике для  
338 уменьшения объема поражения легочной ткани [3].

339 Сниженное содержание **эозинофилов** в периферической крови было  
340 характерно ~75% больных с COVID-19 [60]. Эозинопения могла  
341 рассматриваться в качестве предиктора тяжести COVID-19 и его  
342 последующего прогрессирования, тогда как возвращение уровня этих клеток  
343 к нормативным значениям являлась благоприятным признаком [99]. С другой  
344 стороны, у пациентов с эозинофилией отмечался более низкий уровень СРБ,  
345 более легкое клиническое течение и лучшие исходы заболевания по  
346 сравнению с пациентами без эозинофилии [73]. Столь же важно отметить и тот  
347 факт, что уровни эозинофилов в циркуляции были значительно ниже у

348 пациентов с критическим течением COVID-19 по сравнению с пациентами со  
349 средним и тяжелым течением [100]. В целой серии работ была отмечена  
350 взаимосвязь между эозинофилией и легкой формой течения COVID-19, что  
351 указывает на важную роль этих клеток в ограничении воспаления при данном  
352 инфекционном процессе [18,78]. Можно предполагать, что развитие  
353 воспалительного процесс по 2 типу, связанное с увеличением Th2 и  
354 эозинофилов в периферической крови, может рассматриваться в качестве  
355 благоприятного прогностического фактора. Более того, имеются  
356 свидетельства того, что Th2 и эозинофилы по средством секреции цитокинов  
357 (в первую очередь, IL-13) способны снижать уровень экспрессии ACE2 на  
358 эпителиальных клетках – ключевых мишенях для вируса SARS-COV-2 [49],  
359 что также подтверждается клиническими наблюдениями за пациентами с  
360 респираторными заболеваниями [45].

361

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

363 Клеточный иммунный ответ по 3 типу (Th17 и ILC17), направленный на  
364 элиминацию внеклеточных бактерий и грибов, характеризуется притоком из  
365 периферической крови в воспаленную ткань нейтрофилов, а также активацией  
366 клеток барьерных тканей (в первую очередь, эпителиоцитов слизистых  
367 оболочек) с увеличением продукции слизи и антимикробных защитных  
368 факторов [107]. При проникновении патогенов активируются миелоидные  
369 дендритные клетки (mDC2) для выработки IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23, вызывающие  
370 активацию ILC3 и «поляризацию» «наивных» T-хелперов в сторону Th17.  
371 Следует отметить, что уровень этих ключевых поляризационных цитокинов  
372 (IL-1 $\beta$  и IL-6) особенно повышается в острой фазе инфекционного процесса,  
373 вызванного SARS-COV-2, что может служить дополнительными маркерами  
374 тяжести течения заболевания [81]. Главными эффекторными цитокинами Th17  
375 являются белки семейства IL-17 (в первую очередь, IL-17A), регулирующие  
376 функции нейтрофилов и их привлечение в очаг воспаления, и IL-22, основной

377 функцией которого является активация защитных функций клеток  
378 эпителиальных пластов, причем именно IL-17A [85], и IL-22 [4] могут играть  
379 важную роль в патогенезе COVID-19 и рассматриваться в качестве мишеней  
380 для терапии данного заболевания.

381 При анализе субпопуляционного состава Th клеток при COVID-19 было  
382 отмечено снижение доли Th17.1 и Th1 лимфоцитов, способных к продукции  
383 IFN- $\gamma$ , а также некоторое уменьшение уровня Treg в циркуляции [57]. Более  
384 того, в ответ на стимуляцию *in vitro* Т-хелперы пациентов, инфицированных  
385 SARS-COV-2, накапливали IL-17A и IL-2 более эффективно, чем клетки  
386 аналогичной популяции группы сравнения [20]. Вместе с тем, в упомянутой  
387 выше работе было отмечено снижение доли Т-хелперов, несущих на своей  
388 поверхности ключевые антигены Th17 – CD161 и CCR6, тогда как содержание  
389 клеток, экспрессировавших маркеры Th2 (CCR4 и GATA3), было достоверно  
390 выше, чем в контроле. Сходные результаты были получены при помощи  
391 молекулярно-биологических методов исследования, когда было показано, что  
392 в CD4+ Т-лимфоцитах периферической крови больных с тяжелым течением  
393 COVID-19 снижалась экспрессия Th17-ассоциированных генов на примере  
394 RORC, IL17A, IL17F и CCR6 [44]. Минимальный уровень Th17 отмечался у  
395 пациентов с тяжелым течением COVID-19, причем в рамках общего пула  
396 CCR6+ Th17 именно у тяжелых больных отмечалось снижение доли CCR4–  
397 CXCR3+ Th17.1 клеток и увеличение CCR4+CXCR3– «классических» Th17  
398 [28]. Однако, в рамках другого исследования было показано, что в  
399 периферической крови больных COVID-19 отмечалось увеличение доли Th17  
400 и фолликулярных Т-клеток на фоне некоторого снижения Th1, а значения,  
401 полученные для Th2 и Th17.1, не отличались от группы контроля [83]. Можно  
402 предполагать, что Th17 в острой фазе инфекционного процесса покидали  
403 кровотоки и мигрировали в воспаленную ткань легкого, где продуцировали  
404 широкий спектр провоспалительных цитокинов, способных вызывать  
405 воспаление и повреждение окружающих тканей при помощи различных

406 механизмов. Действительно, при анализе ЖБАЛ, которые указывают на  
407 накопление в тканях пораженных легких Th17 с «провоспалительным»  
408 фенотипом [104]. Так, эти Th17 обладали фенотипом тканевых резидентных Т-  
409 клеток памяти, экспрессировали гены, связанные с цитолитическими  
410 свойствами (SRGN, GZMB и GNLY), и гены цитокинов IL-21, IL-17F, IL-17A,  
411 IFN $\gamma$  и GM-CSF. Более того, ткани легких больных COVID-19 были  
412 обогащены клетками, ко-экспрессировавшими CCR6 и IL17A, а в жидкой фазе  
413 ЖБАЛ обнаруживались высокие концентрации IL-6, IL-17A, GM-CSF, IFN $\gamma$  и  
414 IL-8.

415 Главными клетками-мишенями для Th17 являлись **нейтрофилы**,  
416 увеличение уровня которых в циркуляции являлось одним из важнейших  
417 признаков воспалительного процесса при COVID-19 [40,103]. Так, повышение  
418 уровня этих клеток в циркуляции в совокупности с некоторыми другими  
419 рутинными клиническими тестами позволяет отличить пациентов в  
420 критическом состоянии от пациентов с тяжелым течением заболевания уже на  
421 ранних этапах развития инфекции [5]. Еще одним из потенциальных маркеров  
422 COVID-19 является появление в периферической крови больных со средним и  
423 тяжелым течением заболевания незрелых форм нейтрофилов [66]. По мере  
424 увеличения тяжести заболевания относительное содержание CD16+CD11bhi  
425 нейтрофилов в рамках общей лейкоцитарной популяции возрастало. С другой  
426 стороны, в периферической крови и легких пациентов с COVID-19 отмечалось  
427 накопление незрелых нейтрофилов с фенотипом CD10LowCD101–CXCR4+/-,  
428 обладавших выраженными супрессорными свойствами [86]. Кроме того, для  
429 пациентов с легким течением отмечено увеличение доли CD10LowCD101+  
430 нейтрофилов в периферической крови, тогда как у тяжелых пациентов  
431 возрастала CD10LowCD101– популяция нейтрофилов. И, наконец,  
432 нейтрофилы пациентов с тяжелым течением заболевания в ответ на  
433 стимуляцию *in vitro* менее эффективно продуцировали активные формы  
434 кислорода, хотя их фагоцитарная активность не была снижена при сравнении

435 с клетками аналогичной популяции, полученных от больных с легким  
436 течением COVID-19 [66,86]. Более того, незрелые CD16<sup>low</sup> нейтрофилы  
437 пациентов с тяжелым течением COVID-19 могли содержать Ki67 [15], что  
438 указывало на недавнее прохождение митотического цикла этими клетками. В  
439 рамках другого исследования была показана значимость анализа соотношений  
440 нейтрофилы/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> и нейтрофилы/лимфоциты как прогностических  
441 факторов тяжелой формы течения COVID-19 при достижении значений более  
442 21,9 и более 5,0, соответственно [62]. Кроме того, была обнаружена  
443 зависимость между значением соотношения нейтрофилы/лимфоциты и  
444 тяжестью течения COVID-19, выраженной в баллах шкалы APACHE III [55].

445

#### 446 **Фолликулярные Т-хелперы и В-лимфоциты при COVID-19.**

447 При развитии специфического гуморального ответа антиген-  
448 специфические антитела продуцируют В-лимфоциты, которые одновременно  
449 являются антиген-презентирующими клетками и эффекторными клетками  
450 [19]. В свою очередь, для формирования пула фолликулярных Т-хелперов  
451 человека из Th0 необходимы cDC2 и клетки Лангерганса, а также наличие в  
452 составе микроокружения активина А, IL-12 и/или TGFβ, хотя точные  
453 механизмы «поляризации» данного типа Т-хелперов еще до конца не  
454 исследованы [23]. Однако именно Tfh играют важнейшую роль в созревании  
455 и дифференцировке В-клеток в рамках реакции зародышевого центра в  
456 периферических лимфоидных органах [92]. Эти клетки осуществляют  
457 контроль процессов переключения классов синтезируемых В-клеткой антител,  
458 запуска соматических гипермутаций, селекции высокоаффинных клонов В-  
459 клеток, которые в дальнейшем дифференцируются в плазматические клетки и  
460 клетки памяти [9,50]. Уровень циркулирующих Tfh при COVID-19 мог  
461 снижаться вне зависимости от тяжести течения заболевания [35], хотя в  
462 некоторых работах отмечается отсутствие различий между здоровыми  
463 добровольцами и больными COVID-19 [55] или увеличение доли Tfh в

464 циркуляции [83], которые могли быть тесно связаны с тяжестью течения,  
465 достигая минимальных значений у пациентов с тяжелым COVID-19 [28].  
466 Более того, подобного рода нарушения могли носить длительный характер и  
467 могли быть связаны с увеличением CXCR5+PD-1<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup> Tfh и CCR7<sup>lo</sup>PD-  
468 1<sup>+</sup> фолликулярных клеток эффекторной памяти (Tfh-em) и снижением  
469 количества CCR7<sup>hi</sup>PD-1<sup>-</sup> фолликулярных клеток центральной памяти (Tfh-  
470 cm), способных к миграции в лимфоидную ткань [29].

471 В большинстве работ отмечались изменения в субпопуляционном  
472 составе циркулирующих Tfh клеток. Так, было выявлено достоверное  
473 повышение уровня активированных Tfh клеток с фенотипом CD38<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup> в  
474 пределах общего пула CD45RA<sup>-</sup>PD-1<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup> циркулирующих  
475 фолликулярных Т-хелперов памяти [68]. Было показано, что в циркуляции у  
476 всех пациентов с COVID-19 доля PD-1<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup> и CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> клеток  
477 возрастала среди CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Tfh [87]. Следует отметить, что у  
478 переболевших COVID-19 уровень активированных Tfh также был достоверно  
479 выше такового группы сравнения. Кроме того, в рамках общего пула  
480 циркулирующих Tfh пациентов с COVID-19 выявлялось достоверно большее  
481 число клеток, экспрессировавших Ki67 и оба активационных антигена CD38 и  
482 HLA-DR, чем в группе контроля [68]. В периферической крови пациентов в  
483 острый период COVID-19 отмечалось нарушение баланса между  
484 CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup> Tfh1 клетками, обладавшими «регуляторными» свойствами и  
485 способными подавлять гуморальный ответ, и CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup> Tfh2 и CXCR3<sup>-</sup>  
486 CCR6<sup>+</sup> Tfh17, стимулировавшими развитие В-клеточного ответа [70],  
487 связанные со снижением доли «регуляторных» Tfh1 и увеличением  
488 «провоспалительных» Tfh17 [28].

489 Несмотря на высокий уровень активации Tfh, данные литературы  
490 свидетельствуют о низкой эффективности этих клеток в стимуляции  
491 гуморального ответа, связанной с нарушением формирования зародышевых  
492 центров в В-зависимых зонах лимфатических узлов, а также со снижением

493 экспрессии ключевого транскрипционного фактора Bcl-6, отвечающего за  
494 реализацию функциональной активности Tfh [46]. Кроме того, результаты  
495 гистологических исследований указывают на атрофию герминативных  
496 центров В-зависимых зон в лимфатических узлах при остром заболевании.  
497 Вместе с тем, уровень циркулирующих Tfh клеток, специфичных S-, N- или  
498 M-белкам, обладал положительной корреляцией с нейтрализующей  
499 активностью плазмы и уровнем N-специфических IgG [10]. У переболевших  
500 COVID-19 обнаруживались циркулирующие вирус-специфические  
501 CD45RA–CXCR5+ Tfh, способные к распознаванию S-белка, тогда как доля  
502 RBD-специфичных Tfh была крайне низкой [43]. Более того, подавляющие  
503 большинство SARS-COV-2-специфичных Tfh клеток относилось  
504 CCR6+CXCR3– Tfh17, однако часть этих клеток обладала фенотипом Tfh1  
505 (CCR6–CXCR3+). У выздоровевших пациентов, чья плазма имела высокую  
506 нейтрализующую способность, отмечалось высокое количество cTfh1 и cTfh2  
507 клеток, высокие уровни которых положительно коррелировали с  
508 нейтрализующей активностью сыворотки крови у переболевших субъектов  
509 [43].

510 Интересно отметить, в периферической крови пациентов, перенесших  
511 COVID-19, уровень Tfh мог оставаться повышенным на протяжении  
512 нескольких месяцев после выздоровления, что было тесно связано с  
513 увеличением доли Tfh2 и Tfh17 клеток [52]. Сходные результаты были  
514 получены Gong и соавторами, отметившими увеличение доли CXCR3+CCR6–  
515 Tfh1 и CXCR3–CCR6– Tfh2 клеток по сравнению с контролем, тогда как  
516 уровень CXCR3–CCR6+ Tfh17 был достоверно снижен [29]. Также у этой  
517 группы пациентов отмечалось снижение в циркуляции CD45RA–CD127–  
518 CD25+CXCR5hiPD-1hi регуляторных Tfh относительно здоровых  
519 добровольцев.

520 Столь существенные изменения в субпопуляционном составе Tfh клеток  
521 и их функциональной активности при COVID-19 должны быть тесно связаны

522 с нарушениями в дифференцировке и активации В-клеток. Так, содержание В-  
523 клеток у пациентов с COVID-19 в периферической крови было снижено  
524 относительно контрольных показателей по результатам некоторых  
525 исследований [20,66]. В первую очередь, это снижение было особенно заметно  
526 у тяжелых пациентов по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью  
527 заболевания [66]. Следует отметить, что в циркуляции были снижены  
528 практически все основные субпопуляции В-лимфоцитов, к числу которых  
529 относились как «наивных» В-клеток, так и В-клеток памяти с переключенным  
530 и непереключенным классом синтезируемых антител [20]. С другой стороны,  
531 отмечалось увеличение доли эффекторных клеток – циркулирующих  
532 предшественников плазматических клеток или плазмобластов с фенотипом  
533 CD27<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>CD24<sup>-</sup> [20,46,68]. При COVID-19 эти В-клетки содержали в  
534 составе цитоплазмы не только высокие уровни Ki67, что указывало на  
535 недавнее прохождение митотического цикла, но и экспрессировали на своей  
536 мембране маркер активации CD95, что могло указывать на недавнюю эмиграцию  
537 В-клеток из зародышевых центров лимфоидной ткани [68]. Среди  
538 циркулирующих плазмобластов в достаточном количестве встречались RBD-  
539 специфичные клетки даже в остром периоде инфекционного процесса, что еще  
540 раз указывает на эффективность формирования нейтрализующих антител [12].  
541 С другой стороны, уровень IgM<sup>+</sup> и IgM<sup>-</sup> плазмобластов и «дважды-  
542 негативных» В-клеток памяти (CD27<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>) при COVID-19 значительно  
543 увеличивался [20]. Более того, в рамках этой популяции клеток у пациентов с  
544 тяжелым течением заболевания растет доля DN IgD-CD27-CXCR5<sup>-</sup>, не  
545 способных проникать в В-зависимые зоны и участвовать в развитие  
546 повторного ответа на антиген [46]. Присутствие в циркуляции у пациентов с  
547 COVID-19 увеличенного числа DN В-клеток может указывать на «экстра-  
548 фолликулярные» механизмы развития специфического гуморального ответа,  
549 который может являться доминирующим у пациентов с тяжелым течением  
550 данного заболевания [46,98]. По-видимому, в этом случае имеет место

551 гиперактивация В-клеток, что, по мнению авторов, выражается в повышении  
552 уровня CD11c+CD21<sup>-</sup> DN2 и предшественников плазматических клеток с  
553 фенотипом CD27+CD38<sup>hi</sup>, равно как и является неблагоприятным признаком  
554 исхода заболевания [98].

555 На нарушение процессов дифференцировки В-клеток указывает еще и  
556 то, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в периферической крови  
557 снижалось относительное и абсолютное содержания общего пула В-клеток, а  
558 также «наивных» IgD+CD27<sup>-</sup> клеток, переходных  
559 IgD+CD27<sup>-</sup>CD10+CD45RB<sup>-</sup> и фолликулярных CXCR5+  
560 (IgD+CD27<sup>-</sup>CD10<sup>-</sup>CD73<sup>+</sup>) В-лимфоцитов по сравнению с контролем и  
561 выздоровевшими пациентами [46]. Еще одним признаком, указывающим на  
562 нарушения в процессах созревания и дифференцировки эффекторных В-  
563 клеток является выход в циркулирующую кровь CD21-негативных В-  
564 лимфоцитов, которые не способны эффективно проводить сигнал на  
565 активацию от В-клеточного рецептора при взаимодействии с антигеном  
566 [55,98]. Так, у пациентов с легким и тяжелым течением COVID-19 в  
567 циркуляции уровень CD21+CD27<sup>+</sup> клеток был снижен относительно  
568 контроля, тогда как доля CD21<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> клеток достоверно возрастала [55]. С  
569 другой стороны, CD21<sup>low</sup> В-лимфоцитов могут рассматриваться в качестве  
570 клеток, которые только что покинули зародышевый центр и являются  
571 предшественниками плазматических клеток [58]. В этом случае накопление  
572 CD21-негативных В-клеток в крови может быть тесно связано с интенсивными  
573 процессами созревания в лимфоидной ткани. Еще одним признаком,  
574 позволяющим предположить наличие серьезных нарушений в  
575 функционировании В-клеток при COVID-19, является резкое снижение уровня  
576 экспрессии CXCR5 – хемокинового рецептора, отвечающего за миграцию В-  
577 клеток в В-зависимые зоны периферических лимфоидных органов ткани  
578 [46,68]. Снижение доли CXCR5<sup>+</sup> клеток у пациентов с COVID-19 было  
579 отмечено во всех субпопуляциях циркулирующих В-клеток, включая

580 «наивные» (IgD+CD27–), клетки памяти не переключившие (IgD+CD27+) и  
581 переключившие (IgD–CD27+) класс синтезируемых антител, а также  
582 CD27–IgD– и CD27+CD38+ плазмбласты.

583 Приведенные данные указывают на существенные нарушения в  
584 механизмах запуска и регуляции специфического гуморального иммунного  
585 ответа, которые затрагивают не только основы функционирования В-  
586 лимфоцитов как главных эффекторных клеток, но и фолликулярные Т-  
587 хелперы, которые, по-видимому, в острой фазе COVID-19 не могут  
588 эффективно выполнять свои функции, связанные с контролем за антигенной  
589 специфичностью формирующихся антител.

590

#### 591 **Заключение.**

592 Пандемия COVID-19 уже продолжается около двух лет, и наши  
593 представления об остром течении инфекционного процесса, вызванного  
594 SARS-CoV-2, расширяются с каждым месяцем. Вместе с тем, анализ состояния  
595 клеток иммунной системы в острой фазе заболевания, а также наблюдения за  
596 теми изменениями, которые сохраняются в функционировании иммунной  
597 системы переболевших пациентов, позволяют предполагать наличие  
598 отдаленных или «пост-ковидных» осложнений [41,54]. Например,  
599 гиперактивация Th17 и нарушения их субпопуляционного состава, изменения  
600 соотношения «регуляторных» и «провоспалительных» Tfh клеток, а также  
601 снижение контроля за антитело-продуцирующими В-клетками весьма схожи с  
602 изменениями, характерными для широкого спектра аутоиммунных патологий  
603 [22,65], заболеваемость которыми резко возрастает после COVID-19 [77].  
604 Долговременные нарушения в процессах созревания и дифференцировки НК-  
605 клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, наличием на их поверхности  
606 ингибиторных рецепторов или маркеров «клеточного старения», что  
607 сопровождается, в первую очередь, низкой эффективностью уничтожения  
608 клеток-мишеней, могут снижать эффективность противоопухолевого и

609 противовирусного иммунитета [30,90]. Кроме того, гиперактивация тканевых  
610 макрофагов, формирования пула активированных мигрировавших из  
611 кровотока моноцитов на фоне цитокинового «шторма» и изменение баланса  
612 между Т-хелперами разных популяций (Th1/Th2 и Th17/Treg) в очаге  
613 воспаления вносят свой вклад в нарушение процессов регенерации  
614 воспаленной ткани различной локализации и развитие фиброза [34,72]. Таким  
615 образом, исследование патогенеза COVID-19 и определение роли иммунной  
616 системы в «пост-ковидных» нарушениях работы всего организма в  
617 ближайшие годы останутся актуальными.

618 Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-01135-22-00.

## ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Т-хелперы и их клетки-мишени [6,19,23,24,92,107].

Table 1. Main Th cell subsets and their target cells [6,19,23,24,92,107].

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

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

**Table 2. Altered frequency and phenotype of Th cell subsets as well as related target cells during acute COVID-19.**

Тх и клетки-мишени Th subset / target cell	Содержание Frequency	Изменения фенотипа / состава Phenotype / subset
Th1:	↓ [35,57,83]; = [28]	↑CD161+ [83]
- макрофаги - macrophages	↑ ЖБАЛ [16,61] ↑ BAL [16,61]	↑FCN1+ [61]
- NK-клетки - NK cells	↓ [21,42,67,94]	↑ LAG3, PDCD1, HAVCR2 [96]; ↑TIM-3, PD-1 [91]; ↑ CD39 [21];
- CD8+ Т-клетки - CD8+ T cell	= [66]; ↓ [91]	↓Naïve, CM [20,66,68]; ↑TIM-3, PD-1 [57]; ↑Ki-67, CD38, HLA-DR [20,66]; ↑BTLA, TIGIT [83]
Th2:	↑ [20,27,28]	↑CXCR3–CCR6– [27]
- базофилы - basophile	↓ [79,89,93]	↓CD11b, ↓CD294 [93]
- тучные клетки - mast cells	↑ [71]	↑CD117+, ↑IL-4+ [71]
- эозинофилы - eosinophile	↓ [60,99,100]	↓CD294, ↑PDL1 [93]
Th17:	↓ [20,28]	↓Th17.1 [28,57]; ↑CCR4+CXCR3– Th17 [28]
- нейтрофилы - neutrophil	↑ [5,40,103]	↑CD16low [15]; ↑CD10Low [66,86]; ↑CD16+CD11bhi [66,86]
Tfh:	↓ [35,28]; = [55]; ↑ [83]	↑CD38+ICOS+ [68,87]; ↓Tfh1, ↑Tfh17 [28]; ↑CD38+HLA-DR+ [87]
- CD19+ В-клетки - CD19+ B cell	↓ [20,66]	↑CD27–IgD– [20,46,98]; ↑CD38hiCD24– [20,28,46,53,68,98]; ↑CD21– [55,98]; ↓IgD+CD27–, ↓CD27+ [20,28,46,53,68]

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

T-ХЕЛПЕРЫ И ИХ КЛЕТКИ-МИШЕНИ ПРИ COVID-19.  
T HELPER CELL SUBSETS AND RELATED TARGET CELLS IN ACUTE  
COVID-19

### **Блок 1.** Информация об авторе, ответственном за переписку

Кудрявцев Игорь Владимирович (к.б.н., заведующий лабораторией)

Kudryavtsev Igor Vladimirovich (PhD (Biology), Senior Research Associate)

Адрес для переписки с указанием телефона, номера факса и адреса e-mail.  
197376, Санкт-Петербург, ул.акад.Павлова, 12. ФГБНУ «Институт  
экспериментальной медицины», 8-812-234-16-69, Кудрявцеву И.В.,  
[igorek1981@yandex.ru](mailto:igorek1981@yandex.ru)

### **Блок 2.** Информация об авторах

Головкин Алексей Сергеевич, д.м.н, руководитель группы, Институт  
молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

Тотолян Арег Артемович, академик РАН, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-  
Петербургский государственный медицинский университет имени академика  
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
директор ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и  
микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия.

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

Totolian Areg Artemovich, 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 of St. Petersburg  
Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

**Блок 3. Метаданные статьи**

**Сокращенное название:** Т-хелперы при COVID-19  
Th cell subsets in COVID-19

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

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

**Количество страниц текста – 21, количество рисунков - 0, количество таблиц – 2.**

**Работа предназначена для раздела «Обзор».**

**Дата отправки статьи: 15.02.2022**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	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;23(6):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. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1229-1238. (In Russ.)	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROT-2302">https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROT-2302</a>
2.	Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 2. С. 259-268.	Smirnov V.S., Totolyan A.A. Innate immunity in coronavirus infection. <i>Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2020, Vol. 10, no. 2, pp. 259-268. (In Russ.)	doi: 10.15789/2220-7619-111-1440
3.		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. <i>Int J Infect Dis.</i> , 2020, Vol. 100, pp. 327-332.	doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016
4.		Alcorn J.F. IL-22 Plays a Critical Role in Maintaining Epithelial Integrity During Pulmonary Infection. <i>Front Immunol.</i> , 2020, Vol. 11, pp. 1160.	doi: 10.3389/fimmu.2020.01160.
5.		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	doi: 10.1002/hsr2.442.

		ratio as a prognostic indicator for COVID-19. <i>Health Sci Rep.</i> , 2021, Vol. 4, no. 4, pp. e442.	
6.		Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2015, Vol. 135, no. 3, pp. 626-635.	doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
7.		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. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 311-326.	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312">https://doi.org/10.15789/1563-0625-PCI-2312</a> .
8.		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. <i>Front Med (Lausanne)</i> , 2021, Vol. 8, pp. 744652.	doi: 10.3389/fmed.2021.744652
9.		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. <i>J Exp Med.</i> , 1998, Vol. 187, no. 1, pp. 129-134.	doi: 10.1084/jem.187.1.129.
10.		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	doi: 10.1371/journal.ppat.1009761

		circulating T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during early convalescence. <i>PLoS Pathog.</i> , 2021, Vol. 17, no. 7, pp. e1009761.	
11.		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., Röhm J., Voigt S., Schmitz J., Miltenyi S., Demuth I., Müller M.A., Hocke A., Witzentrath M., Suttorp 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. <i>Nature</i> , 2020, Vol. 587, no. 7833, pp. 270-274.	doi: 10.1038/s41586-020-2598-9.
12.		Byazrova M., Yusubalieva 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. <i>Clin Transl Immunology</i> , 2021, Vol. 10, no. 2, pp. e1245.	doi: 10.1002/cti2.1245.
13.		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. <i>Viruses</i> , 2020, Vol. 12, no. 9, pp. 1051.	doi: 10.3390/v12091051.
14.		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	doi: 10.1172/JCI137244

		coronavirus disease 2019. <i>J Clin Invest.</i> , 2020, Vol. 130, no. 5, pp. 2620-2629..	
15.		Chevrier S., Zurbuchen Y., Cervia C., Adamo S., Raeber 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. <i>Cell Rep Med.</i> , 2020, Vol. 2, no. 1, pp.100166.	doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100166
16.		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., Suttorp N., Eils J., Ishaque N., Liebert U.G., von Kalle C., Hocke A., Witzernath 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. <i>Nat Biotechnol.</i> , 2020, Vol. 38, no 8, pp. 970-979.	doi: 10.1038/s41587-020-0602-4.
17.		Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. <i>Immunology</i> , 2018, Vol. 154, pp. 3–20.	doi:10.1111/imm.12888.
18.		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. <i>Viruses</i> . 2021 Vol. 13, no. 9, pp. 1675.	doi: 10.3390/v13091675.

19.		Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. <i>Immunity</i> , 2019, Vol. 50, no. 5, pp. 1132-1148.	doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.011.
20.		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. <i>Nat Commun.</i> , 2020, Vol. 11, no. 1, pp. 3434.	doi: 10.1038/s41467-020-17292-4
21.		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. <i>Cell Mol Immunol.</i> , 2020, Vol. 17, no. 9, pp.995-997.	doi: 10.1038/s41423-020-0493-9.
22.		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. <i>Cells</i> , 2021, Vol. 10, no. 12, pp. 3291.	doi: 10.3390/cells10123291.
23.		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	doi: 10.1084/jem.20181994.

		roles in T follicular helper responses. <i>J Exp Med.</i> , 2019, Vol. 216, no. 7, pp.1561-1581.	
24.		Eberl G. Immunity by equilibrium. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2016, Vol. 16, pp. 524–532.	<a href="https://doi.org/10.1038/nri.2016.75">https://doi.org/10.1038/nri.2016.75</a> .
25.		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. <i>Front Immunol.</i> , 2021, Vol. 12, pp. 650331.	doi: 10.3389/fimmu.2021.650331.
26.		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. <i>Cell Host Microbe</i> , 2020, Vol. 27, no. 6, pp. 992-1000.e3.	doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
27.		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. <i>Front Cell Infect Microbiol.</i> , 2021, Vol. 11, pp. 624483.	doi: 10.3389/fcimb.2021.624483.

28.		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. <i>Viruses</i> , 2021, Vol. 13, no. 10, pp. 1966.	doi: 10.3390/v13101966.
29.		Gong F., Dai Y., Zheng T., Cheng L., Zhao D., Wang H., Liu M., Pei H., Jin T., Yu D., Zhou P. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. <i>J Clin Invest.</i> , 2020, Vol. 130, no. 12, pp. 6588-6599.	doi: 10.1172/JCI141054.
30.		Gosain R., Abdou Y., Singh A., Rana N., Puzanov I., Ernstoff M.S. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. <i>Curr Oncol Rep.</i> , 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 53.	doi: 10.1007/s11912-020-00934-7.
31.		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. <i>Cell Host Microbe</i> , 2021, Vol. 29, no. 7, pp. 1076-1092.	doi: 10.1016/j.chom.2021.05.010.
32.		Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R.S., Marrama D., de Silva A.M., Frazier A., Carlin A.F., Greenbaum J.A., Peters B., Krammer F., Smith D.M., Crotty S., Sette A. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. <i>Cell</i> , 2020, Vol. 181, no. 7, pp. 1489-1501.e15.	doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
33.		Guilliams M., Ginhoux F., Jakubzick C., Naik S.H., Onai N., Schraml B.U., Segura E., Tussiwand R.,	doi: 10.1038/nri3712.

		Yona S. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. <i>Nat Rev Immunol.</i> , 2014, Vol. 14, no. 8, pp. 571-578.	
34.		Guizani I., Fourti N., Zidi W., Feki M., Allal-Elasmi M. SARS-CoV-2 and pathological matrix remodeling mediators. <i>Inflamm Res.</i> , 2021, Vol. 70, no. 8, pp. 847-858.	doi: 10.1007/s00011-021-01487-6.
35.		Gutiérrez-Bautista J.F., Rodriguez-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. <i>Front Immunol.</i> , 2020, Vol. 11, pp. 596553.	doi: 10.3389/fimmu.2020.596553.
36.		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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2021, Vol. 148, no. 6, pp. 1481-1492.e2.	doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.008.
37.		Hou Y., Zhao J., Martin W., Kallianpur A., Chung MK., Jehi L., Sharifi N., Erzurum S., Eng C., Cheng F. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. <i>BMC Med.</i> , 2020, Vol. 18, no. 1, pp. 216.	doi: 10.1186/s12916-020-01673-z.
38.		Hume D.A., Irvine K.M., Pridans C. The Mononuclear Phagocyte System: The Relationship between Monocytes and Macrophages. <i>Trends Immunol.</i> , 2019, Vol. 40, no. 2, pp. 98-112.	doi: 10.1016/j.it.2018.11.007.

39.		Iwamura A.P.D., Tavares da Silva M.R., Hümmlgen 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. <i>Rev Med Virol.</i> , 2021, Vol. 31, no. 4, pp. e2199.	doi: 10.1002/rmv.2199.
40.		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. <i>PLoS One.</i> , 2020, Vol. 15, no. 11, pp. e0241955.	doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
41.		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. <i>J Clin Med.</i> , 2021, Vol. 10, no. 24, pp. 5913.	doi: 10.3390/jcm10245913.
42.		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+ T and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential. <i>Clin Immunol.</i> , 2020, Vol. 218, pp. 108516.	doi: 10.1016/j.clim.2020.108516.
43.		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	doi: 10.1038/s41591-020-0995-0.

		helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. <i>Nat Med.</i> , 2020, Vol. 26, no. 9, pp. 1428-1434.	
44.		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. <i>Front Immunol.</i> , 2020, Vol. 11, pp. 589380.	doi: 10.3389/fimmu.2020.589380.
45.		Kananejad Z., Alyasin S., Esmaeilzadeh H., Nabavizadeh H., Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focused on the eosinophil count and ACE2 expression. <i>Eur Ann Allergy Clin Immunol.</i> , 2021.	doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.233.
46.		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. <i>Cell</i> , 2020, Vol. 183, no. 1, pp. 143-157.e13.	doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025.

47.		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. <i>Int J Infect Dis.</i> , 2020, Vol. 97, pp. 313-321.	doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.106.
48.		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. <i>Neuroscientist</i> , 2020, Vol. 26, no. 5-6, pp. 402-414.	doi: 10.1177/1073858420941476
49.		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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2020, Vol. 146, no. 1, pp. 80-88.e8.	doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
50.		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. <i>J Leukoc Biol.</i> , 2022, Vol. 111, no. 2, pp. 355-365.	doi: 10.1002/JLB.5MR0821-464R.
51.		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. <i>Viruses</i> , 2021, Vol. 13, no. 5, pp. 767.	doi: 10.3390/v13050767.
52.		Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilyeva E.V., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian Areg A. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic T lymphocytes:	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-227-240">https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-227-240</a> .

		regulatory and effector molecules. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2018; Vol. 20, no. 2, pp. 227-240. (In Russ.)	
53.		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., Pevtcov 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. <i>Current Issues in Molecular Biology</i> , 2022, Vol. 44, no. 1, pp. 194-205.	<a href="https://doi.org/10.3390/cimb44010014">https://doi.org/10.3390/cimb44010014</a> .
54.		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. <i>Postgrad Med J</i> , 2021.	doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139585.
55.		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. <i>Sci Immunol.</i> , 2020, Vol. 5, no. 49, pp. eabd7114.	doi: 10.1126/sciimmunol.abd7114.
56.		Kvedaraite 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.,	doi: 10.1073/pnas.2018587118.

		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. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> , 2021, Vol. 118, no. 6, pp. e2018587118.	
57.		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. <i>Nat Med.</i> , 2020, Vol. 26, no. 10, pp. 1623-1635.	doi: 10.1038/s41591-020-1038-6.
58.		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	doi: 10.1126/sciimmunol.aai8153.

		cell differentiation. <i>Sci Immunol.</i> , 2017, Vol. 2, no. 7, pp. eaai8153.	
59.		Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y., Yang Y., Han Q., Shan G., Meng F., Du D., Wang S., Fan J., Wang W., Deng L., Shi H., Li H., Hu Z., Zhang F., Gao J., Liu H., Li X., Zhao Y., Yin K., He X., Gao Z., Wang Y., Yang B., Jin R., Stambler I., Lim L.W., Su H., Moskalev A., Cano A., Chakrabarti S., Min K.J., Ellison-Hughes G., Caruso C., Jin K., Zhao R.C. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. <i>Aging Dis.</i> , 2020, Vol. 11, no. 2, pp. 216-228.	doi: 10.14336/AD.2020.0228.
60.		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. <i>EClinicalMedicine</i> , 2020, Vol. 23, pp. 100375.	doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100375.
61.		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. <i>Nat Med.</i> , 2020, Vol. 26, pp. 842–844.	<a href="https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9">https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9</a> .
62.		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	doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.

		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. <i>EBioMedicine</i> , 2020, Vol. 55, pp. 102763.	
63.		Lyadova I.V., Starikov A.A. COVID-19 and BCG vaccine: is there a link? <i>Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2020, Vol. 10, no. 3, pp. 459-468.	<a href="https://doi.org/10.15789/2220-7619-CAB-1472">https://doi.org/10.15789/2220-7619-CAB-1472</a> .
64.		Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. <i>Vaccines (Basel)</i> , 2021, Vol. 9, no. 3, pp. 211.	doi: 10.3390/vaccines9030211.
65.		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. <i>Pathogens</i> , 2021, Vol. 10, no. 11, pp. 1408.	<a href="https://doi.org/10.3390/pathogens10111408">https://doi.org/10.3390/pathogens10111408</a> .
66.		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., Hussell T. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. <i>Sci Immunol.</i> , 2020, Vol. 5, no. 51, pp. eabd6197.	doi: 10.1126/sciimmunol.abd6197.
67.		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., Alignani	doi: 10.3389/fimmu.2021.659018.

		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. <i>Front Immunol.</i> , 2021, Vol. 12, pp. 659018.	
68.		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. <i>Science</i> , 2020, Vol. 369, no. 6508, pp. eabc8511.	doi: 10.1126/science.abc8511.
69.		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. <i>Sci Immunol.</i> , 2020, Vol. 5, no. 50, pp. eabd6832.	doi: 10.1126/sciimmunol.abd6832.

70.		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. <i>Immunity</i> , 2011, Vol. 34, no. 1, pp. 108-121.	doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.012.
71.		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. <i>Front Immunol.</i> , 2020, Vol. 11, pp. 574862.	doi: 10.3389/fimmu.
72.		Mylvaganam R.J., Bailey J.I., Sznajder J.I., Sala M.A.; Northwestern Comprehensive COVID Center Consortium. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. <i>Eur Respir Rev.</i> , 2021, Vol. 30, no. 162, pp. 210194. doi: 10.1183/16000617.0194-2021.73. 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. <i>Acta Biomed.</i> , 2020, Vol. 91, no. 4, pp. e2020165.	doi: 10.23750/abm.v91i4.10564.
73.		Nair AP, Soliman A, Al Masalamani MA, De Sanctis V, Nashwan AJ, Sasi S, Ali EA, Hassan OA, Iqbal FM, Yassin MA. Clinical Outcome of Eosinophilia in Patients with COVID-19: A	doi: 10.23750/abm.v91i4.10564.

		Controlled Study. <i>Acta Biomed.</i> , 2020, Vol. 91, no. 4, pp. e2020165.	
74.		Neidleman J., Luo X., Frouard J., Xie G., Gill G., Stein E.S., McGregor M., Ma T., George A.F., Kosters 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. <i>Cell Rep Med.</i> , 2020, Vol. 1, no 6, pp. 100081.	doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100081.
75.		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. <i>Immunity</i> , 2020, Vol. 52, no. 6, pp. 971-977.e3.	doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.
76.		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. <i>Front Immunol.</i> , 2019, Vol. 9, pp. 3176.	doi: 10.3389/fimmu.2018.03176.
77.		Picchianti Diamanti A., Rosado M.M., Nicastri E., Sesti G., Pioli C., Laganà B. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection and Autoimmunity 1 Year Later: The Era of Vaccines. <i>Front Immunol.</i> , 2021, Vol. 12, pp. 708848.	doi: 10.3389/fimmu.2021.708848.
78.		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. <i>J</i>	doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.022.

		<i>Allergy Clin Immunol Pract.</i> , 2021, Vol. 9, no. 12, pp. 4473-4476.e4.	
79.		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. <i>Cell Rep Med.</i> , 2020, Vol. 1, no. 5, pp. 100078.	doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100078.
80.		Rydyznski 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. <i>Cell</i> , 2020, Vol. 183, no. 4, pp. 996-1012.e19.	doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
81.		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. <i>Front Immunol.</i> , 2021, Vol. 12, pp. 613422.	doi: 10.3389/fimmu.2021.613422.
82.		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	doi: 10.1172/JCI140965.

		predisposition. <i>J Clin Invest.</i> , 2020, Vol. 130, no. 12, pp. 6477-6489.	
83.		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. <i>Immunity</i> , 2020, Vol. 53, no. 2, pp. 442-455.e4.	doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.024.
84.		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., Emgård J., Parrot T., Folkesson E.; Karolinska COVID-19 Study Group, Rooyackers O., Eriksson L.I., Henter J.I., Sönnernborg 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., Buggert M. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. <i>Cell</i> , 2020, Vol. 183, no. 1, pp. 158-168.e14.	doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
85.		Shibabaw T. Inflammatory Cytokine: IL-17A Signaling Pathway in Patients Present with COVID-19 and Current Treatment Strategy. <i>J Inflamm Res.</i> , 2020, Vol. 13, pp. 673-680.	doi: 10.2147/JIR.S278335.
86.		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.,	doi: 10.1016/j.cell.2020.08.002.

		Borderie D., Deloger M., Bredel D., Mouraud S., Drubay D., Andrieu M., Lhonneur 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. <i>Cell</i> , 2020, Vol. 182, no. 6, pp. 1401-1418.e18.	
87.		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+ T cells indicates enhanced lung homing in patients with severe acute SARS-CoV-2 infection. <i>Eur J Immunol.</i> , 2021, Vol. 51, no. 6, pp. 1436-1448.	doi: 10.1002/eji.202049135.
88.		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. <i>Cell Rep.</i> , 2021, Vol. 34, no. 6, pp. 108728.	doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728.
89.		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. <i>BMC Infect Dis.</i> , 2021, Vol. 21, no. 1, pp. 1236.	doi: 10.1186/s12879-021-06899-7.

90.		van Eeden C., Khan L., Osman M.S., Cohen Tervaert J.W. Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. <i>Int J Mol Sci.</i> , 2020, Vol. 21, no. 17, pp. 6351.	doi: 10.3390/ijms21176351.
91.		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. <i>Cell Mol Immunol.</i> , 2020, Vol. 15, pp. 1-9.	doi: 10.1038/s41423-020-00557-9.
92.		Vinuesa C.G., Linterman M.A., Yu D., MacLennan I.C. Follicular Helper T Cells. <i>Annu Rev Immunol.</i> , 2016, Vol. 34, no. 335, pp. 68.	doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055605.
93.		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. <i>J Infect Dis.</i> , 2020, Vol. 222, no. 12, pp. 1985-1996.	doi: 10.1093/infdis/jiaa591.
94.		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. <i>J Infect Dis.</i> , 2020, Vol. 221, no. 11, pp. 1762-1769.	doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
95.		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	doi: 10.1126/sciimmunol.abd2071.

		acute respiratory distress syndrome. <i>Sci Immunol.</i> , 2020, Vol. 5, no. 48, pp. eabd2071.	
96.		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. <i>Nat Med.</i> , 2020, Vol. 26, no. 7, pp. 1070-1076.	doi: 10.1038/s41591-020-0944-y.
97.		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. <i>PLoS Pathog.</i> , 2021, Vol. 17, no. 10, pp. e1009742.	doi: 10.1371/journal.ppat.1009742.
98.		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. <i>Nat Immunol.</i> , 2020, Vol. 21, no. 12, pp. 1506-1516.	doi: 10.1038/s41590-020-00814-z.

99.		Xie G., Ding F., Han L., Yin D., Lu H., Zhang M. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. <i>Allergy</i> , 2021, vol. 76, no. 2, pp. 471-482.	doi: 10.1111/all.14465.
100.		Yan B., Yang J., Xie Y., Tang X. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. <i>World Allergy Organ J.</i> , 2021, Vol. 14, no. 3, pp. 100521.	doi: 10.1016/j.waojou.2021.100521.
101.		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. <i>Cell Rep.</i> , 2021, Vol. 34, no. 13, pp. 108943.	doi: 10.1016/j.celrep.2021.108943.
102.		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. 2020. (in press).	<a href="http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3629437">http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3629437</a> .
103.		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. <i>J Clin Lab Anal.</i> , 2021, pp. e24177.	doi: 10.1002/jcla.24177.
104.		Zhao Y., Kilian C., Turner J.E., Bosurgi L., Roedl 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., Kyliès D., Jarczák D., Lütgehetmann M., Pfefferle	doi: 10.1126/sciimmunol.abf6692.

		S., Steurer S., Zur-Wiesch J.S., Puelles V.G., Sperhake 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. <i>Sci Immunol.</i> , 2021, Vol. 6, no. 56, pp. eabf6692.	
105.		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. <i>Cell Mol Immunol.</i> , 2020, Vol. 17, no. 5, pp. 533-535.	doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
106.		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. <i>Immunity</i> , 2020, Vol. 53, no. 4, pp. 864-877.e5.	doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026.
107.		Zhu X., Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. <i>Int J Mol Sci.</i> , 2020, Vol. 21, no. 21, pp. 8011.	doi: 10.3390/ijms21218011.

