

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ
СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ COVID-19**

Киселевский М.В.¹,

Трещалина Е.М.^{1,2},

Михайлова И.Н.¹,

Мартиросян Д.В.¹,

Манина И.В.³,

Решетникова В.В.¹,

Козлов И.Г.^{4,5}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва

³ООО Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва,

⁵ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм.
Рогачева

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

Kiselevskiy M.V.^a,

Treshalina E.M.^{a,b},

Mikhailova I.N.^a,

Martirosyan D.V.^a,

Manina I.V.^c,

Reshetnikova V.V.^a,

Kozlov I.G.^{d,e}

^aFGBU “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology”, Moscow

^bFSBI G.F. Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

^cInstitute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow

^dSechenov First Moscow State Medical University, Moscow

^eDmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Резюме

Обзор выполнен посредством поиска тематической информации среди доступных источников литературы в базах данных Pubmed, Scopus, Web of Science, eLibrary, 49 из которых 1997–2022 г.г. издания вошли в данный обзор. Анализ этих работ направлен на особенности индуцированной цитокиновым штормом гипервоспалительной реакции с признаками иммуносупрессии, сопровождающейся выраженной лимфопенией со снижением количества CD4+ Т-хелперов при тяжелом течении COVID-19. Прогностическим фактором неблагоприятного прогноза служит коррелирующий с тяжестью заболевания маркер системной воспалительной реакции – растворимый рецептор IL-2, а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и дисбаланс субпопуляций лимфоцитов. Направленная на ослабление воспалительной реакции иммуносупрессивная терапия тяжелых форм COVID-19 усугубляет иммунную дисфункцию, подавляя Т-клеточный ответ, в основном, за счет Th1 лимфоцитов, участвующих в идентификации и элиминации внутриклеточных патогенов, в частности вирусов. При этом страдает клеточно-опосредованный иммунитет, который обеспечивают цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры и макрофаги. Для предупреждения или ослабления иммуносупрессии, сопровождающей тяжелое течение и приводящей к серьезным и длительным осложнениям, а также к присоединению вторичных инфекций, необходима своевременная и адресная иммунокоррекция. В борьбе с цитокиновым штормом важно не упустить момент развития иммуносупрессивного состояния, переходящего в иммунопаралич, что следует из последних публикаций, освещающих тактику лечения иммуноопосредованных осложнений коронавирусной инфекции. В обзоре рассмотрены возможности иммуносупрессивной терапии, помимо глюкокортикостероидов и моноклональных антител, блокирующих IL-6 или его рецепторы. Приведены примеры работ с использованием мезенхимальных

стволовых клеток (МСК) для снижения системной воспалительной реакции при COVID-19. Подвергнуто анализу применение антиген-специфических Treg и их сочетаний с антагонистами фактора некроза опухолей α (TNF α), интерферона γ (IFN γ) и с низкими дозами IL-2 у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией. Прогностические перспективы технологии CAR-T-клеток и CAR-NK-клеток рассмотрены в плане новых терапевтических подходов, нацеленных на «обучение» эффекторных клеток распознавать поверхностный шиповидный (S) белок вируса SARS-CoV2. Целесообразность иммунокорректирующей терапии подчеркивается также сравнительным анализом эффективности IL-7 или IL-15 у пациентов COVID-19 с иммуносупрессией. Критическая оценка коррекции иммуносупрессивных состояний у пациентов с COVID-19 в постковидный период с помощью низкодозной терапии препаратами IL-2 позволила выявить ее способность восстанавливать клеточный иммунный ответ. В результате в качестве заместительной цитокиновой терапии у этих пациентов при переходе от гипервоспалительной к гиповоспалительной фазе иммунного ответа может быть рекомендована низкодозная IL-2 терапия.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, Т-клеточный ответ, иммунокорректирующая терапия, IL-2

Abstract

Here, we review thematic publications in available literature sources of the databases PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, 49 of which were dated of the years 1997-2022. Analysis of such reports is aimed at assessing features of cytokine storm-induced hyperinflammatory reaction with signs of immunosuppression accompanied by pronounced lymphopenia and lowered count

of CD4+T helpers during severe COVID-19. The prognostic factor for unfavorable prognosis was based on the marker of systemic inflammatory reaction correlating with the disease severity – the soluble IL-2 receptor as well as the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the lymphocyte subset imbalance. An immunosuppressive therapy of severe forms of COVID-19, aimed at weakening the inflammatory response, exacerbates immune dysfunction by suppressing the T cell function, mainly due to Th1 lymphocytes involved in recognizing and eliminating intracellular pathogens particularly viruses. Upon that, cell-mediated immunity becomes compromised that relies on cytotoxic T-lymphocytes, natural killer cells and macrophages. Timely and targeted immunocorrection is required to prevent or reduce the immunosuppression that accompanies a severe disease course and leads to serious and prolonged complications, as well as to association of secondary infections. In fight against the cytokine storm, it is important not to miss a time point of developing immunosuppressive condition that transitions into immunoparalysis as follows from recent publications covering the tactics of treating immune-mediated complications of coronavirus infection. The review discusses opportunities for immunosuppressive therapy along with glucocorticosteroids and monoclonal antibodies blocking IL-6 or cognate receptors. Studies using mesenchymal stem cells (MSCs) to reduce systemic inflammatory response at COVID-19 are outlined in the review. The use of antigen-specific Treg and their combinations with antagonists of tumor necrosis factor- α (TNF α), interferon- γ (IFN γ) as well as low-dose IL-2 in patients with SARS-CoV-2 infection were analyzed. The prognostic perspectives for CAR-T cells and CAR-NK cells technology have been considered as novel therapeutic approaches aimed at "training" effector cells to recognize the surface SARS-CoV2 virus spike-like (S) protein . The feasibility of a therapeutic approach is also emphasized by comparatively analyzed of efficacy of using IL-7 or IL-15 during lymphopenia in patients with COVID-19. Here, side effects complicating immunocorrection come to the fore. Critical evaluation of corrected immunosuppressive conditions in

patients with COVID-19 in the post-COVID-19 period by using low-dose IL-2 therapy revealed its ability to repair cellular immune response. As a result, a low-dose IL-2 therapy is recommended as a cytokine replacement therapy in such patients with COVID-19 during hyper-to-hypo-inflammatory phase transition in immune response.

Keywords: COVID-19, cytokine storm, T-cell response, immunocorrection therapy, IL-2

1 **Введение**

2 Факторы риска, связанные с поступлением в отделение интенсивной
3 терапии и смертью пациентов с COVID-19 включают пожилой возраст,
4 сопутствующие заболевания, повышенный индекс массы тела, уровень в
5 крови трансаминаз, лактатдегидрогеназы, D-димера, ферритина и
6 лимфопению на фоне увеличения растворимого рецептора интерлейкина-2
7 (IL-2R) [20]. Недавние исследования показали, что лимфопения (число
8 лимфоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) является одним из критериев тяжести COVID-19 и
9 может рассматриваться, как проявление иммуносупрессии [25,44].
10 Уменьшение числа CD4+ и CD8+ Т-клеток и цитокиновый шторм с
11 повышением уровня медиаторов воспаления в крови, например IL-6, являются
12 типичными лабораторными отклонениями при тяжелом течении
13 коронавирусных инфекций, таких как MERS-CoV (Betacoronavirus) и SARS-
14 CoV (COVID-19). Динамика субпопуляций лимфоцитов и воспалительных
15 цитокинов в периферической крови при COVID-19 остается в значительной
16 степени неясной [25].

17 **Лимфопения у больных COVID-19, как показатель тяжести течения**
18 **заболевания.** Лимфопения указывает на степень прогрессирования
19 заболевания; она зарегистрирована у 85% больных COVID-19 в критическом
20 состоянии, что обеспечивает ее значимую прогностическую ценность.
21 Лимфопения наблюдается не только при COVID-19, но и при других вирусных
22 инфекциях, в частности при тяжелом течении гриппа и MERS.
23 Предполагаемые механизмы лимфопении включают миграцию лимфоцитов в
24 ткани паренхиматозных органов, гиперлактацемию, вызывающую
25 подавление пролиферации лимфоцитов, а также воспалительный
26 цитокиновый шторм, приводящий к апоптозу этих клеток [19]. В когортном
27 исследовании (n=191) показано, что выявленная у пациентов лимфопения
28 почти в 3 раза более выражена у не выживших пациентов в сравнении с

29 выжившими [48]. Ретроспективное клиническое исследование (n=589)
30 продемонстрировало, что часто встречающаяся лимфопения у пожилых
31 пациентов с COVID-19 и с сопутствующими заболеваниями является важным
32 прогностическим признаком тяжелого течения и смерти при COVID-19. У
33 большинства умерших пациентов лимфопения была выраженной [14].

34 Прогностическим параметром можно считать как относительное, так и
35 абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. Относительное
36 количество лимфоцитов у больных с тяжелой вирусной интоксикацией
37 снижалось до 5% от нормы в течение 2 недель после начала заболевания и
38 увеличивалось примерно до 10% в период выздоровления. Однако у больных
39 с умеренной интоксикацией отклонения этого показателя были
40 незначительными [40]. Снижение относительного числа лимфоцитов ниже
41 20% у больных COVID-19 в течение первых 10-12 дней заболевания
42 рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, а снижение
43 лимфоцитов ниже 5% связано с высоким риском смерти и такие пациенты
44 нуждались в интенсивной терапии. У пациентов в отделениях интенсивной
45 терапии среднее число лимфоцитов составляло 800 кл/мкл, а в тяжелых
46 случаях абсолютное число лимфоцитов резко снижалось до 100 кл/мкл [46].
47 Явно выраженная лимфопения наблюдалась у терминальных пациентов в
48 отличие от выздоравливающих. Это свидетельствует о прогрессивном
49 нарушении иммунного статуса при тяжелой вирусной интоксикации с
50 развитием иммунодепрессии вплоть до иммунопаралича. Маркером
51 системной воспалительной реакции при тяжелой степени заболевания может
52 служить выраж соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (Н/Л). Подобный
53 феномен описан для пациентов с сепсисом, у которых нарушение
54 соотношения Н/Л коррелирует с тяжестью заболевания, определяемой по
55 шкале APACHE II, и 28-дневной летальностью [26]. При относительно
56 благоприятном течении COVID-19 лимфопения не сопровождается

57 значительными колебаниями количества нейтрофилов в крови.

58 **Субпопуляционный состав лимфоцитов на фоне лимфопении.**

59 Прогностическое значение для прогрессирования заболевания у пациентов с
60 COVID-19 имеет не только лимфопения, но также изменение соотношения
61 отдельных субпопуляций лимфоцитов. У пациентов с COVID-19, особенно с
62 тяжелым течением, лимфопения развивалась преимущественно в результате
63 снижения количества CD4⁺ Т-хелперов. Однако число CD8⁺ Т-клеток и В-
64 лимфоцитов не претерпело существенных изменений. Выраженная
65 лимфопения была связана не только со снижением количества Т-хелперов, но
66 и с торможением их дифференцировки из наивных клеток в клетки памяти,
67 играющие особенно важную роль в адаптивном противоинфекционном
68 иммунитете. Хорошо известно, что баланс между наивными Т-хелперными
69 клетками и Т-клетками памяти имеет решающее значение для развития
70 эффективного иммунного ответа [32]. Как известно CD4⁺ Т-клетки –
71 ключевые игроки в регуляции иммунных ответов (в частности за счет
72 продукции IL-2 – регулятора пролиферации и дифференцировки иммунных
73 клеток) и способствуют продукции вирус-специфических антител В-клетками,
74 а также формированию клонов цитотоксических лимфоцитов с
75 противовирусной активностью [10, 45].

76 Клинические наблюдения показали, что у всех пациентов с COVID-19,
77 поступивших в отделение интенсивной терапии с показанием к искусственной
78 вентиляции легких, снижен уровень CD4⁺ и CD8⁺ клеток и изменен
79 иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ [42, 43]. Кроме того, у пациентов с
80 тяжелым течением COVID-19 лимфопения проявляется снижением
81 абсолютного количества эффекторов врожденного иммунитета: NK-клеток и
82 $\gamma\delta$ Т-клеток, ответственных за противовирусный иммунитет. У пациентов с
83 тяжелым течением COVID-19, как правило, снижено и количество Т-
84 регуляторных клеток (Treg), которые задействованы в ослаблении

85 чрезмерного воспалительного ответа на вирусную инфекцию [2,8,36].

86 В острой фазе COVID-19 вирусные антигены распознаются Т-клетками
87 при участии главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС I).
88 Снижение уровня экспрессии МНС I коррелируют с тяжестью вирусной
89 инфекции [37]. У пациентов с COVID-19 наряду с лимфопенией наблюдаются
90 патоморфологические изменения в иммунокомпетентных и других жизненно
91 важных органах. В частности, снижается интенсивность миелопоэза в костном
92 мозге и уменьшается число CD4+ и CD8+ Т-клеток в селезенке и
93 лимфатических узлах. В сердце отмечена дегенерация и некроз
94 кардиомиоцитов параллельно с инфильтрацией интерстиция моноцитами,
95 лимфоцитами и/или нейтрофилами. В печени наряду с дегенерацией и
96 очаговым некрозом гепатоцитов отмечена нейтрофильно-лимфоцитарная
97 инфильтрация. В легких при развитии выраженного отека в альвеолярных
98 перегородках также наблюдается инфильтрация лимфоцитами и моноцитами.
99 Эти данные свидетельствуют о том, что полиорганная недостаточность имеет
100 иммунозависимый характер и сопровождается перераспределением клеток-
101 эффекторов [47].

102 Важную роль в регуляции иммунитета играет IL-2, который
103 определяется в цитоплазме Т-клеток. Этот цитокин повышает
104 цитотоксическую активность НК- и Т-клеток и формирует эффекторные
105 иммунные механизмы для элиминации инфицированных клеток, что в свою
106 очередь снижает репликацию вируса. IL-2 усиливает секрецию ИФН- γ
107 лимфоцитами и способен индуцировать на мембране активированных
108 иммунных клеток экспрессию высокоаффинного IL-2-рецептора (IL-2R) [17].
109 Основными продуцентами IL-2 являются CD4+ Т-клетки. Критическое
110 снижение этой субпопуляции лимфоцитов при тяжелом течении COVID-19 и
111 высокий уровень растворимого IL-2R приводит к дефициту IL-2 и,
112 соответственно, к снижению эффекторных иммунных клеток, как

113 цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, так и супрессорных
114 Treg клеток.

115 **Иммунотерапия и иммунокоррекция при COVID-19.** Лечение
116 больных COVID-19, во многом, сосредоточено на проведении
117 иммуносупрессивной терапии для подавления чрезмерной воспалительной
118 реакции. Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности
119 иммуносупрессивной терапии, в частности, на применении
120 глюкокортикостероидов, а также моноклональных антител, блокирующих
121 IL-6 или рецепторы IL-6, для борьбы с цитокиновым штормом [35, 41].

122 Иммунная дисфункция у больных COVID-19, с одной стороны,
123 проявляется чрезмерной активацией иммунной системы, а с другой –
124 лимфопенией, свидетельствующей об иммуносупрессии. Оба эти состояния
125 являются серьезными проблемами у пациентов с COVID-19 [13]. В этой связи
126 высказывается мнение, что применение у больных COVID-19
127 иммуностимулирующих препаратов может быть также оправдано, как и
128 применении иммуносупрессантов [33].

129 Значительные перспективы в лечение больных с COVID-19 связывают с
130 клеточными продуктами, обладающими иммуномодулирующей активностью.
131 Клиническое применение в лечении COVID-19 пациентов с тяжелым острым
132 респираторным синдромом уже нашли мезенхимальные стволовые клетки
133 (МСК). Ранее было показано, что МСК могут обладать толлерогенной
134 активностью и снижают проявление системной воспалительной реакции, за
135 счет продукции противовоспалительных факторов [22]. МСК оказывают
136 положительное влияние при лечении заболеваний легких, таких как
137 идиопатический фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, рак
138 легких, астма и хроническая обструктивная болезнь легких. В настоящее
139 время более в 70 клинических испытаниях оценивают возможность
140 использования МСК для терапии COVID-19. Хотя большинство этих

141 испытаний все еще находятся на ранних стадиях, предварительные данные
142 обнадеживают [5].

143 Другим перспективным направлением клеточной терапии на фоне
144 цитокинового шторма является адоптивная иммунотерапия с использованием
145 Treg. Для этих целей используется аутологичные $CD4+CD25^{high}CD127^{low}$
146 клетки или индуцированные трансформирующим фактором роста β (TGF- β) и
147 трансретиноевой кислотой Treg. Выделенные из периферической крови
148 пациентов Treg подвергаются экспансии в условиях *ex vivo* под воздействием
149 IL-2. Для предупреждения развития неспецифической иммуносупрессии в
150 ответ на массивное воздействие Treg предлагается использовать антиген-
151 специфические Treg, однако это направление, очевидно, существенно
152 усложнит технологию получения конечного клеточного продукта [3, 27, 28,
153 49].

154 В качестве перспективной стратегии при COVID-19 рассматривается
155 комбинация Treg и антагонистов фактора некроза опухолей α (TNF α),
156 интерферона γ (IFN γ) и IL-6 для снижения системной воспалительной реакции
157 в сочетании с дополнительной индукцией Treg *in vivo* путем введения TGF- β в
158 комбинации с малой дозой IL-2. Такая схема была апробирована и одобрена
159 при лечении аутоиммунных заболеваний [38]. Полученные ранее данные дают
160 основание предполагать, что Treg, подвергнутые экспансии *ex vivo*, могут
161 восстанавливать гомеостаз этих клеток у пациентов с недостаточной
162 активностью Treg, вызванной инфекцией SARS-CoV-2, и, следовательно,
163 подавлять чрезмерное воспаление и цитокиновый шторм.

164 Первое сообщение об адоптивной иммунотерапии Treg у двух пациентов
165 с COVID-19 в критическом состоянии (несмотря на применение
166 тоцилизумаба) продемонстрировало обнадеживающие результаты. После 3
167 инфузий Treg в количестве 1×10^8 клеток на пациента (на 1-, 3- и 7-й день)
168 наблюдали снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, -8, -12,

169 TNF α , ИФН γ и MCP-4) и улучшение состояния больных; при этом при
170 проведении адоптивной иммунотерапии не отмечено побочных реакций.
171 Вместе с тем, авторы признают, что оба пациента получали другие виды
172 лечения, которые могли способствовать их выздоровлению. Таким образом,
173 применение Treg, рассматривается как перспективный вариант клеточной
174 терапии у больных COVID-19 с системной воспалительной реакцией и
175 цитокиновым штормом [16].

176 В настоящее время технологии CAR-T- и CAR-NK-клеток являются
177 перспективными стратегиями для разработки новых методов терапии
178 инфекции, вызванной SARS-CoV2. Большинство подходов нацелено на
179 «обучение» эффекторных клеток распознавать поверхностный шиповидный
180 (S) белок вируса [12,29,39]. Однако пока в основном проводятся
181 доклинические исследования или инициирована I фаза клинических
182 испытаний. Поэтому перспективность этого направления еще предстоит
183 оценить; кроме того, при использовании CAR-лимфоцитов необходимо
184 учитывать вероятность выраженных иммуноопосредованных реакций, в том
185 числе синдрома высвобождения цитокинов, характерных для данного вида
186 адоптивной иммунотерапии [30]. Вместе с тем, применение
187 иммуносупрессивных стратегий может увеличить риск вторичной инфекции
188 за счет подавления пролиферации и активности T- и B-лимфоцитов, а также
189 NK-клеток, жизненно важных для борьбы с патогенами [15, 34].

190 Поэтому, несмотря на важность терапевтических стратегий
191 направленных на борьбу с гипервоспалением при COVID-19, необходимо
192 учитывать, что последствием цитокинового шторма является развитие
193 иммуносупрессии, проявляющейся прогрессирующей лимфопенией и
194 нарушением субпопуляционного состава лимфоцитов. Кроме того,
195 чрезмерное применение иммуносупрессирующих препаратов и клеточных
196 технологий, направленных на ограничение активности иммунной системы,

197 неизбежно приведет к усугублению дисфункции иммунитета.

198 В этой связи представляется целесообразным для предотвращения
199 иммунопаралича и присоединения вторичных инфекций проводить
200 иммунокоррекцию на определенном этапе развития заболевания. Существуют
201 опасения, связанные с предположением, что иммуностимулирующая терапия
202 у пациентов с гипертрофической фазой заболевания может способствовать
203 усилению воспалительной реакции и обострению заболевания. Однако
204 сепсисоподобный характер осложнений, вызванных COVID-19, позволяет
205 предположить, что цитокиновая терапия может способствовать нормализации
206 иммунного статуса и уменьшению числа вторичных инфекций, как это было
207 ранее показано у больных с иммунодепрессивными состояниями при тяжелой
208 травме и сепсисе [6, 31]. Также было продемонстрировано, что у ВИЧ-
209 инфицированных пациентов с генерализованной инфекцией введение ИЛ-7
210 приводило к избирательному увеличению содержания CD4+ Т-клеток [4].
211 Недавнее клиническое исследование показало эффективность ИЛ-7 у
212 пациентов с COVID-19 и тяжелой лимфопенией (количества лимфоцитов
213 менее 700 кл/мкл). 12 больных получали ИЛ-7 в дозе 3 -10 мкг/кг
214 внутримышечно 2 раза в неделю в течение 2 недель, включало больных.
215 Контрольная группа состояла из 13 пациентов с аналогичной тяжестью
216 заболевания и сопутствующими заболеваниями. ИЛ-7 хорошо переносился и не
217 влиял на уровень провоспалительных цитокинов (TNF α , ИЛ-1 β и ИЛ-6). Через
218 15 суток после первой инъекции содержание лимфоцитов в крови больных,
219 получавших ИЛ-7, более чем в два раза превышало количество лимфоцитов у
220 пациентов контрольной группы. Вторичные инфекции на фоне проводимой
221 цитокиновой терапии ИЛ-7 наблюдались реже по сравнению с контрольной
222 группой [23, 9].

223 ИЛ-15 также обладает потенциальным эффектом иммунокоррекции,
224 однако модельные эксперименты выявили гепатотоксичность при его

225 применении [18], а данные клинических исследований показали, что наряду с
226 активацией NK-клеток и Т-киллеров, IL-15 вызывает лихорадку, гипотензию
227 и печеночную недостаточность, что ограничивает перспективы его
228 клинического применения [6].

229 Учитывая патогенез иммуносупрессивной реакции у больных COVID-
230 19, представляется целесообразным включение в комплексную терапию
231 регуляторного цитокина – IL-2, стимулирующего пролиферацию и активацию
232 лимфоцитов. Важно отметить, что регуляция клеточного и гуморального
233 иммунитета во многом связана с продукцией IL-2. Эти теоретические данные
234 подтверждаются результатами клинических исследований рекомбинантного
235 IL-2 у больных с иммуносупрессивным статусом, связанным с системными
236 воспалительными реакциями, вызванными сепсисом или тяжелой травмой.
237 Показаниями к иммунокорректирующей терапии могут быть прогрессирующая
238 лимфопения (ниже 900 кл/мкл) и снижение числа Т-хелперов [24]. Такая
239 стратегия особенно значима для длительных хронических постковидных
240 синдромов, терапия которых, как правило, симптоматическая и направлена на
241 восстановление полиорганной дисфункции.

242 Таким образом, заместительная цитокиновая терапия со
243 стимулирующим действием IL-2 на цитотоксичность и пролиферативную
244 активность лимфоцитов представляется целесообразной у пациентов с
245 COVID-19 при переходе от гипервоспалительной к гиповоспалительной фазе.
246 Первое клиническое исследование эффективности низких доз
247 рекомбинантного IL-2 (1,0 млн. МЕ в сутки) у больных с лимфопенией на фоне
248 тяжелого течения COVID-19 продемонстрировало достоверное увеличение
249 количества лимфоцитов у пациентов, получавших IL-2, по сравнению с
250 контрольной группой. Иммунокорректирующая терапия IL-2 приводила также
251 к снижению уровня С-реактивного белка. По мнению авторов, полученные
252 результаты свидетельствуют о том, что назначение IL-2 может быть

253 безопасной и перспективной адьювантной терапией для пациентов с тяжелой
254 формой COVID-19, а его эффекты могут быть опосредованы увеличением
255 количества лимфоцитов. Положительные эффекты низкодозной (0,5-1,0 млн.
256 ME) терапии IL-2 при лимфопении, развившейся также на фоне сепсиса,
257 позволяют считать оправданным ее применение при COVID-19 у пациентов с
258 прогрессирующим уменьшением относительного и абсолютного количества
259 циркулирующих лимфоцитов (ниже 20% и 900 клеток/мкл, соответственно)
260 [1]. Вместе с тем, при выборе тактики иммунореабилитации следует
261 принимать во внимание, что на фоне гипервоспалительной фазы у больных
262 COVID-19 отмечается увеличение сывороточных концентраций IL-2,
263 который, наряду с другими цитокинами, может участвовать в развитии
264 цитокинового шторма и системной воспалительной реакции [11].

265 Следовательно, при выборе тактики лечения иммуноопосредованных
266 осложнений коронавирусной инфекции приходится пройти между «Сциллой
267 и Харибдой», чтобы в борьбе с цитокиновым штормом не упустить момент
268 развития иммуносупрессивного состояния, переходящего в иммунопаралич
269 [21].

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАНЫЕ

Возможности коррекции иммуносупрессивных состояний у больных COVID-19

Киселевский М.В.¹, Трещалина Е.М.^{1,2}, Михайлова И.Н.¹, Мартиросян Д.В.¹,
Манина И.В.³, Решетникова В.В.¹, Козлов И.Г.^{4,5}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва

³ООО Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва,

⁵ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм.
Рогачева

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, Т-клеточный ответ,
иммунокорегулирующая терапия, IL-2

Контактная информация: Киселевский Михаил Валентинович, e-mail:
kisele@inbox.ru, тел. +7(903)199-49-72

Для цитирования: Киселевский М.В., Трещалина Е.М., Михайлова И.Н.,
Мартиросян Д.В., Манина И.В., Решетникова В.В., Козлов И.Г. Возможности
коррекции иммуносупрессивных состояний у больных COVID-19

Opportunities for correction of immunosuppression in patients with COVID-19

Kiselevskiy M.V.^a, Treshalina E.M.^{a,b}, Mikhailova I.N.^a, Martirosyan D.V.^a, Manina I.V.^c, Reshetnikova V.V.^a, Kozlov I.G.^{d,e}

^a*FGBU “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology”, Moscow*

^b*FSBI G.F. Gause Institute of New Antibiotics, Moscow*

^c*Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow*

^d*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

^e*Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow*

Keywords: COVID-19, cytokine storm, T-cell response, immunocorrection therapy, IL-2

Contact Information: Kiselevskiy Mikhail, e-mail: kisele@inbox.ru, phone: +7(903)199-49-72

For citation: Kiselevskiy M.V., Treshalina H.M., Mikhailova I.N., Martirosyan D.V., Manina I.V., Reshetnikova V.V., Kozlov I.G. Possibilities for correcting immunosuppressive conditions in patients with COVID-19

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Источник финансирования: авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Киселевский М.В. ORCID: 0000-0002-0132-167X, e-mail: kisele@inbox.ru

Трещалина Е.М. ORCID: 0000-0002-3878-3958, e-mail: treshalina@yandex.ru

Михайлова И.Н. ORCID: 0000-0002-7659-6045, e-mail:
irmikhaylova@gmail.com

Решетникова В.В. ORCID: 0000-0002-2821-3425, e-mail: veravr@gmail.ru

Мартиросян Д.В. e-mail: 16710@list.ru

Манина И.В. ORCID: 0000-0002-4674-5484, e-mail: irina.v.manina@gmail.com,

Козлов И.Г. ORCID: 0000-0002-9694-5687, e-mail:
immunopharmacology@yandex.ru

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 и/или
1	Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Абдуллаев А.Г., Шляпников С.А., Чикилева И.О. Иммуносупрессия при сепсисе и возможности ее коррекции // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018. Т. 177. № 5. С. 105-107	Kiselevskiy M.V., Sitdikova S.M., Abdullaev A.G., SHlyapnikov S.A., Chikileva I.O. Immunosupressiya pri sepsise i vozmozhnosti ee korrekcii // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2018. T. 177. № 5. S. 105-107 in Rus	doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-105-107
2	Azkur Ah.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügger M.-Ch., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1564–1581.	-	doi: 10.1111/all.14364

3	Bluestone J.A., Trotta E., Xu D. The therapeutic potential of regulatory T cells for the treatment of autoimmune disease. <i>Expert Opin Ther Tar</i> , 2015, vol. 19, no. 8, pp. 1091–110.	-	doi: 10.1517/14728222.2015.103728 2
4	Chahroudi A., Silvestri G. Interleukin-7 in HIV pathogenesis and therapy. <i>Eur Cytokine Netw</i> , 2010, vol. 21, no. 3, pp. 202–207	-	doi: 10.1684/ecn.2010.0205
5	Chen L., Qu J., Kalyani F.S., Zhang Q., Fan L., Fang Y., Li Y., Xiang C. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. <i>Cell Mol Life Sci</i> , 2022, vol. 79, no. 3, p. 142.	-	doi: 10.1007/s00018-021-04096- y

6	<p>Conlon K.C., Lugli E., Welles H.C., Rosenberg S.A., Fojo A.T., Morris J.C, Fleisher T.A., Dubois S.P., Perera L.P., Stewart D.M., Goldman C.K., Bryant B.R., Decker J.M., Chen J., Worthy T.A., Figg W.D., Peer C.J., Sneller M.C., Lane H.C., Yovandich J.L., Creekmore S.P., Roederer M., Waldmann T.A. Redistribution hyperproliferation activation of natural killer cells CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. J. Clin. Oncol, 2015, vol. 33, no. 1, pp. 74–82.</p>	-	doi:10.1200/JCO.2014.57.3329
---	---	---	------------------------------

7	Docke W.D., Randow F., Syrbe U., Krausch D., Asadullah K., Reinke P., Volk H.D., Kox W. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. Nature medicine, 1997, vol. 3, no. 6, pp. 678–681	-	doi: 10.1038/nm0697-678
8	Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. Cell. Biol. Int, 2020, vol. 44, no. 9, pp. 1792–1797.	-	doi: 10.1002/cbin.11403
9	François B., Jeannet R., Daix T. Francois B., Jeannet R., Daix T., Walton A.H., Shotwell M.S., Unsinger J., Monneret G., Rimmelé T., Blood T., Morre M., Gregoire A., Mayo G.A., Blood J., Durum S.K., Sherwood E.R., Hotchkiss R.S. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7	-	doi: 10.1172/jci.insight.98960

	randomized clinical trial. JCI Insight, 2018, vol. 3, no. 5, e98960.		
10	Frasca L., Piazza C., Piccolella E. CD4+ T cells orchestrate both amplification and deletion of CD8+ T cells. Crit Rev Immunol, 1998, vol. 18, no. 6, pp. 569–594.	-	doi: 10.1615/CritRevImmunol.v18.i6. 50
11	Garvin M.R., Alvarez Ch., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K., Mast A.E., Justice A., Aronow B., Jacobson D.A. Mechanistic model and therapeutic interventions for	-	doi: 10.7554/eLife.59177

	COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. eLife, 2020, vol. 9, e59177		
12	Gause W, Liu. CAR-NK Cells Effectively Target the D614 and G614 SARS-CoV-2-infected cells. bioRxiv 2021 , 2021.01.14, 426742	-	doi: 10.1101/2021.01.14.426742
13	Gendelman O., Amital H., Bragazzi N.L., Watad A., Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. Autoimmun Rev, 2020, vol. 19, no. 7, p. 102566	-	doi: 10.1016/j.autrev.2020.10256620 20 г.; 19 (7):102566

14	Ghizlane E.A., Manal M., Abderrahim E.K., Abdelilah E., Mohammed M., Rajae A., Amine B.M., Houssam B., Naima A., Brahim H. Lymphopenia in Covid-19: a single center retrospective study of 589 cases. Ann. Med. Surg. (Lond), 2021, vol. 69, p. 102816.	-	doi: 10.1016/j.amsu.2021.102816
15	Giles A.J., Hutchinson M-K.N., Sonnemann H.M., Jung J., Fecci P.E., Ratnam N.M., Zhang W., Song H., Bailey R., Davis D. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. J. Immunother Cancer, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 1–13	-	doi: 10.1186/s40425-018-0371-5

16	Gladstone D.E., Kim B.S., Mooney K., Karaba A.H., D'Alessio F.R. Regulatory T cells for treating patients with covid-19 and acute respiratory distress syndrome: two case reports. Ann Intern Med, 2020, vol. 173, pp. 852–3.	-	doi: 10.7326/L20-0681
17	Gulati K., Guhathakurta S., Joshi J., Rai N., Ray A. Cytokines and their role in health and disease: a brief overview. MOJ Immunol, 2016, vol. 4, no. 2, pp. 00121.1–9.	-	http://propionix.ru/citokiny#il2
18	Guo Y., Luan L., Rabacal W., Bohannon J.K., Fensterheim B.A., Hernandez A., Sherwood E.R. IL-15 Superagonist-mediated immunotoxicity: role of NK cells and IFN-gamma. Journal of immunology, 2015 vol. 195, no. 5, pp. 2353–2364.	-	https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500300 .

19	Helal M.A., Shouman S., Abdelwaly A., Elmehrath A.O., Essawy M., Sayed S.M., Saleh A.H., El-Badri N. Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia. J. Biomol. Struct. Dyn, 2022, vol. 40, no 3, pp. 1109–1119.	-	doi: 10.1080/07391102.2020.1822208
20	Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S, Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R. , Mahmud Sh., Hazen M.M., Halyabar O. , Hoyt K.J. , Han J. , Grom A.A. , Gattorno M., Ravelli A. , De Benedetti F., Behrens E.M., Cron R.Q., Nigrovic P.A. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19.	-	doi: 10.1002/art.41285

	Arthritis Rheumatol, 2020, vol. 72, pp. 1059–1063.		
21	Kiselevskiy M., Shubina I., Chikileva I., Sitdikova S., Samoylenko I., Anisimova N., Kirgizov K., Suleimanova A., Gorbunova T., Varfolomeeva S. Immune Pathogenesis of COVID-19 intoxication: storm or silence? Pharmaceuticals, 2020, vol. 13, no. 8, p. 166	-	doi: 10.3390/ph13080166

22	<p>Kiselevskiy M.V., Vlasenko R., Reshetnikova V., Chikileva I., Shubina I., Osmanov E., Valiev T., Sidorova N., Batmanova N., Stepanyan N., Kirgizov K., Varfolomeeva S. Mesenchymal multipotent cells for hemopoietic stem cell transplantation: pro and contra. J. Pediatr Hematol Oncol, 2021, vol. 43, no. 3, pp. 90–94.</p>	-	<p>doi: 10.1097/MPH.0000000000002065</p>
23	<p>Laterre P.F., François B., Collienne C., Hantson Ph., Jeannet R., Remy K.E., Hotchkiss R.S. Association of interleukin 7 immunotherapy with lymphocyte counts among patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open, 2020, vol. 3, no. 7, e2016485.</p>	-	<p>doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16485</p>

24	Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Киров М.Ю., Неймарк М.И., Левит А.Л., Малкова О.Г., Останин А.А., Черных Е.Р., ЕСтрельцова .И., Конь Е.М., Николенко А.В., Лебедев М.Ф., Чернышкова М.В., Ващенко В.В., Рудь А.А. Результаты многоцентрового проспективного контролируемого исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса. Интенсивная терапия. 2007. N3 .С.20	Lebedev V.F., Gavrilin S.V., Kirov M.YU., Nejmark M.I., Levit A.L., Malkova O.G., Ostanin A.A., CHernyh E.R., EStrel'cova .I., Kon' E.M., Nikolenko A.V., Lebedev M.F., CHernyshkova M.V., Vashchenkov V.V., Rud' A.A. Rezul'taty mnogocentrovogo prospektivnogo kontroliruемого issledovaniya effektivnosti preparata rekombinantnogo interlejkina-2 cheloveka (ronkolejkina) v kompleksnoj intensivnoj terapii tyazhelogo sepsisa. Intensivnaya terapiya. 2007. N3 .S.20	http://icj.ru/journal/number-3-2007/119-rezultaty-mnogocentrovogo-prospektivnogo-kontroliruемого-issledovaniya-effektivnosti-preparata-rekombinantnogo-interleykina-2-cheloveka-ronkoleykina-v-kompleksnoy-intensivnoy-terapii-tyazhelogo.html
----	--	--	---

25	<p>Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L., Xiong Li., Guo Ch., Tian J., Luo J., Yao J., Pang R., Shen H., Peng Ch., Liu T., Zhang Q., Wu J., Xu Li., Lu S., Wang B., Weng Zh., Han Ch., Zhu H., Zhou R., Zhou H., Chen X., Ye P., Zhu B., Wang L., Zhou W., He Sh., He Y., Jie Sh., Wei P., Zhang J., Lu Y., Wang W., Zhang L., Li L., Zhou F., Wang J., Dittmer Ulf., Lu M., Hu Yu., Yang D., Zheng X. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients.</p> <p>EBioMedicine, 2020, vol. 55, p. 102763</p>	-	doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
----	--	---	-------------------------------------

26	Liu X., Shen Y., Wang H., Ge Q., Fei A., Pan S. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. <i>Mediators Inflamm</i> , 2016, vol. 2016, p. 8191254.	-	https://doi.org/ 10.1155/2016/8191254
27	Lu L., Lan Q., Li Z., Zhou X., Gu J., Li Q., Wang J., Chen M., Liu Y., Shen Y., Brand D.D., Ryffel B., Horwitz D.A., Quismorio F.P., Liu Zh., Li B., Olsen N.J., Zheng S.G. Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 2014, vol. 111, no. 33, E3432–E3440.	-	doi: 10.1073/pnas.1408780111

28	Lu L., Zhou X., Wang J., Zheng S.G., Horwitz D.A. Characterization of protective human CD4CD25 FOXP3 regulatory T cells generated with IL-2, TGF-beta and retinoic acid. PLoS One, 2010, vol. 5, no. 12, e15150.	-	doi: 10.1371/journal.pone.0015150
29	Ma M., Badeti S., Geng K., Liu D. Efficacy of Targeting SARS-CoV-2 by CAR-NK Cells. bioRxiv, 2020, vol. 08, no. 11, p. 247320.	-	doi: 10.1101/2020.08.11.247320
30	Mehrabadi A.Z., Ranjbar R., Farzanehpour M., Shahriary A., Dorostkar R., Hamidinejad M.A., Ghaleh HEG. Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: a scoping review. Biomed. Pharmacother, 2022, vol. 146, p. 112512	-	doi: 10.1016/j.biopha.2021.112512

31	Nalos M., Santner-Nanan B., Parnell G., Tang B., McLean A.S., Nanan R. Immune effects of interferon gamma in persistent staphylococcal sepsis. Am. J. Respir. Crit. Care Med, 2012, vol. 185, no. 1, pp. 110–112	-	doi:10.1164/ajrccm.185.1.110
32	Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762–768.	-	doi: 10.1093/cid/ciaa248.
33	Rommasi A., Nasiri M.J., Mirsaeidi M. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. Mol Cell Biochem, 2022, vol. 11, pp. 1–16.	-	doi: 10.1007/s11010-021-04325-9

34	Rommasi F., Nasiri M.J., Mirsaeidi M. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. Mol. Cell Biochem, 2022, vol. 477, no. 3, pp. 711–726	-	doi: 10.1007/s11010-021-04325-9
35	Saha A., Sharma A.R., Bhattacharya M., Sharma G., Lee S.S., Chakraborty C. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. Arch Med Res, 2020, vol. 51, no. 6, pp. 595–597.	-	doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.009
36	Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system, Nat. Rev. Immunol, 2010, vol. 10, no. 7, pp. 490–500.	-	doi:10.1038/nri2785

37	Shah V.K., Fimal P., Alam A., Ganguly D., Chattopadhyay S. Overview of immune response during SARS-CoV-2 infection: lessons from the past. <i>Front. Immunol</i> , 2020, vol. 7, no. 11, p. 1949.	-	doi: 10.3389/fimmu.2020.01949
38	Smolen J., Han C., Bala M., Maini R.N., Kalden J.R., van der Heijde D., Breedveld F.C., Furst D.E., Lipsky P.E. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. <i>Arthritis Rheum</i> , 2005, vol. 52, no 4, pp. 1020–1030.	-	doi: 10.1002/art.20982

39	Sohail A., Yu Z., Arif R., Nutini A., Nofal T.A. Piecewise differentiation of the fractional order CAR-T cells-SARS-2 virus model. Results Phys, 2022, vol. 33, p. 10504.	-	doi: 10.1016/j.rinp.2021.105046
40	Tan L., Wang Q., Zhang D., Ding J., Huang Q., Tang Y.Q., Wang Q. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study, Miao Signal Transduct Target Ther, 2020, vol. 5, no. 1, p. 33.	-	https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4
41	Theoharides T., Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, vol. 34, no. 3, pp. 10.23812	-	doi: 10.23812/20-EDITORIAL_1-5.

42	Vanni G., Materazzo M., Dauri M., Farinaccio A., Buonomo C., Portarena I., Pellicciaro M., Legramante J.M., Rizza S., Chiaramonte C., Bellia A., Grande M., Potenza S., Sbordone F.P., Perrone M.A., Grimaldi F., Chiocchi M., Buonomo O.C. Lymphocytes, Interleukin 6 and D-dimer Cannot Predict Clinical Outcome in Coronavirus Cancer Patients: LyNC1.20 Study. Anticancer Res. 2021, vol. 4, no 1. pp.307-316	-	doi: 10.21873/anticanres.1
----	---	---	----------------------------

43	Wang L., Chen J., Zhao J., Li F., Lu Sh., Liu P., Liu X., Huang Q., Wang H., Xu Q., Liu X., Yu Sh., Liu L., Lu H. The predictive role of lymphocyte subsets and laboratory measurements in COVID-19 disease: a retrospective study. Ther Adv Respir Dis, 2021, vol. 15, p. 17534666211049739.	-	doi: 10.1177/17534666211049739
44	Wang Y., Zheng J., Islam Md S., Yang Y., Hu Y., Chen X. The role of CD4+FoxP3+ regulatory T cells in the immunopathogenesis of COVID-19: implications for treatment. Int J Biol Sci, 2021, vol. 17, no. 6, pp. 1507–1520.	-	doi: 10.7150/ijbs.59534

45	Wen W., Su W., Tang H., Le W., Zhang X., Zheng Y., Liu X., Xie L., Li J., Ye J., Dong L., Cui X., Miao Y., Wang D., Dong J., Xiao C., Chen W., Wang H. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. Cell Discov, 2020, vol. 6, p. 31.	-	doi: 10.1038/s41421-020-0168-9
46	Xu X., Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. Cell Mol Immunol, 2004, vol. 1, no. 2, pp. 119–122.	-	https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.517.4993&rep=rep1&type=pdf

47	Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan Sh., Zou X., Yuan Sh., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481.	-	www.thelancet.com/respiratory https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5
48	Yu L. Clinical protocols for the diagnosis and treatment of COVID-19. V7. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. Trial Version 7. Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020, pp. 1–17.	-	https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf

49	Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Zh., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu Sh., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 2020, vol. 395, pp. 1054–1062.	-	doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
50	Zhou X., Kong N., Wang J., Fan H., Zou H., Horwitz D., Brand D., Liu Zh., Zheng S.G. Cutting edge: all-trans retinoic acid sustains the stability and function of natural regulatory T cells in an inflammatory milieu. J Immunol, 2010, vol. 185, no. 5, pp. 2675–2679.	-	doi: 10.4049/jimmunol.1000598