

УДК 616.981.21/.958.7
ББК 55.142

А.О. МИХАЙЛОВ, Н.Г. ПЛЕХОВА, Л.А. ТОРОПКОВА,
С.А. СОКОТУН, И.О. БЕЛЕВИЧ

РОЛЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, клеточный иммунитет, врожденный иммунитет.

В данной статье, основанной на обзоре литературы, представлены актуальные данные о роли клеток врожденного иммунитета в патогенезе коронавирусной инфекции. Исследуется взаимосвязь между активацией различных клеток врожденного иммунитета и тяжестью течения COVID-19. В частности, рассматривается роль нейтрофилов, лимфоцитов, дендритных клеток, NK-клеток и клеток, экспрессирующих HLA-DR, при COVID-19. Обзор подчеркивает сложное взаимодействие между этими клетками в формировании эффективного иммунного ответа против SARS-CoV-2, а также их вклад в воспалительные процессы, которые могут привести к тяжелому течению заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для полного выяснения механизмов, посредством которых эти клетки способствуют как защите, так и развитию патологии при COVID-19, что будет иметь решающее значение для разработки эффективных терапевтических стратегий. Это понимание будет способствовать более полному знанию иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 и разработке целенаправленных методов лечения. В обзоре также обсуждается потенциал модуляции врожденного иммунного ответа для улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19. Наконец, в статье определяются области, где необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять сложную взаимосвязь клеток врожденного иммунитета в контексте инфекции SARS-CoV-2.

В конце 2019 г. человечество столкнулось с инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека – SARS-CoV-2, которая предопределила всю дальнейшую трансформацию нашей реальности во всех сферах деятельности [8]. Первые случаи заболевания коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), были зарегистрированы в декабре 2019 г. в Китае, после чего вирус быстро распространился на все континенты и смог вызвать пандемию [34]. К настоящему времени в результате эволюции вируса появились новые штаммы и изменилось течение болезни, однако продолжает отмечаться заболеваемость этой инфекцией [47]. По данным ВОЗ, на 4 мая 2025 г. в мире зарегистрировано более 777 751 597 новых подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе порядка 7 095 536 смертельных исходов за все время пандемии. Высокая летальность при данной болезни, варьирующая от 0,5 до 15%, по данным ряда авторов, подчеркивает важность и необходимость совершенствования методов его диагностики и лечения [3]. Также очевидным является и то, что COVID-19 имеет особые характеристики и исходы, что позволяет предположить уникальный иммунопатогенез.

Распространяется вирус воздушно-капельным и контактно-бытовым путями [89]. Способность сохранять жизнеспособность в окружающей среде является предметом дискуссий и дальнейших исследований. На сегодняшний день установлено, что SARS-CoV-2 сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях – до 6–8 ч, на волосах – до 3 дней, в помещении, где находился пациент, – несколько суток [51]. От момента заражения

до появления клинических симптомов в среднем проходит примерно 1–2 дня. При этом при наступлении клинического выздоровления обнаружить РНК вируса в назофарингеальных смывах можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше, в фекалиях – от 5 до 28 дней и дольше [92]. Эпидемиологическая опасность коронавирусной инфекции заключается в частых легких и бессимптомных формах заболевания (до 80%), что поддерживает распространение вируса [2].

Первую линию защиты от вирусных инфекций, в том числе и SARS-CoV-2, обеспечивает система врожденного иммунитета, как самый древний защитный механизм против множества патогенов [11]. Характерные уникальные молекулярные структуры микроорганизмов, именуемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), распознаются клетками врожденного иммунитета, которые затем инициируют элиминацию возбудителя из организма [73]. Показано, что при COVID-19 активируется широкий спектр клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, естественные киллеры (NK), эозинофилы, базофилы и врожденные лимфоидные клетки [77].

Цель обзора – получить данные о роли клеток врожденного иммунного ответа в патогенезе коронавирусной инфекции, а также провести корреляцию между активацией различных клеток врожденного иммунитета и степенью тяжести COVID-19.

Для обзора литературы был проведен поиск в электронных базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar за период с 2020 по 2025 г. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: COVID-19 (SARS-CoV-2), врожденный иммунитет (innate immunity), нейтрофилы (neutrophils), лимфоциты (lymphocytes), дендритные клетки (dendritic cells), NK-клетки (NK cells, natural killer cells), HLA-DR, моноциты (макрофаги). Дополнительно применялись фильтры для ограничения поиска по типу публикации (клинические исследования, рандомизированные контролируемые исследования, обзоры) и по дате публикации. Отбор первоисточников осуществлялся в два этапа. На первом этапе проводился отбор по названию и аннотации на соответствие теме исследования. На втором этапе отобранные публикации изучались полностью для оценки их соответствия критериям включения: исследования, посвященные роли клеток врожденного иммунитета в патогенезе COVID-19 у людей. Исследования на животных моделях исключались. Первоначальный поиск по базам данных PubMed, Scopus и Google Scholar выявил более 10 000 публикаций. После применения фильтров по типу публикации и дате, а также скрининга по заголовкам и аннотациям количество статей сократилось до 498. Окончательный отбор для включения в обзор, основанный на оценке полного текста и соответствии критериям включения, составил 102 статьи.

Активация врожденного иммунного ответа. Врожденный иммунитет играет решающую роль в защите организма от SARS-CoV-2, запуская каскад реакций, направленных на элиминацию вируса и ограничение инфекции. Этот процесс начинается с распознавания антигенов вируса паттерн-распознающими рецепторами (PRR), включая Toll-подобные рецепторы (TLR) 3, TLR7 и TLR8, локализованные на поверхности клеток, и цитоплазматическими рецепторами распознавания образов (антигенов), такие как RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR) [6]. Эти рецепторы экспрессируются клетками первой линии защиты, а именно макрофагами, дендритными клетками и эпителиальными клетками. Распознавание PAMPs цитозольными рецепторами врожденного иммунитета RLR и NLR играет ключевую роль в противовирусной

защите. RLR, состоящие из белка, индуцируемого ретиноевой кислотой (RIG-I), белка 5, ассоциированного с дифференцировкой меланомы (MDA5), и белка 2 лаборатории генетики и физиологии (LGP2), распознают вирусную РНК. При этом RIG-I связывается с короткими двуцепочечными РНК с 5'-трифосфатом, а MDA5 – с длинными двуцепочечными РНК [72]. При связывании с вирусной РНК RIG-I и MDA5 изменяют свою конформацию, что делает доступными их домены, ответственные за активацию и привлечение каспаз. Эти домены взаимодействуют с митохондриальным антивирусным сигнальным белком (также известным как MAVS, IPS-1, VISA или Cardif), расположенным на внешней мембране митохондрий, и в результате запускается сигнальный каскад, активирующий киназы: TANK-связывающая киназа 1 и I κ B киназа- ϵ , которые, в свою очередь, активируют транскрипционные факторы – фактор регуляции интерферона 3/7 (IRF3/7) и ядерный фактор каппа-легкой цепи, усиливающий активность В-клеток (NF- κ B) [79]. Активированные IRF3/7 и NF- κ B транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов интерферонов типа I (ИФН-I), таких как ИФН- α и ИФН- β , и противовирусных цитокинов, включая фактор некроза опухоли – α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6 [23]. ИФН-I играют ключевую роль в установлении противовирусного состояния в инфицированных и соседних клетках, активируя сотни генов, кодирующих белки с прямым противовирусным действием. LGP2 модулирует активность RIG-I и MDA5, регулируя связывание с РНК и влияя на формирование сигнальных комплексов, не активируя MAVS напрямую [84]. NLR, такие как NOD1 и NOD2, распознают фрагменты бактериальных пептидогликанов, но также могут быть вовлечены в ответ на вирусную инфекцию, активируя сигнальные пути NF- κ B и инфламмасом, платформ для активации каспазы-1 и последующего созревания и секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, способствуя воспалению. Таким образом, скоординированная работа RLR и NLR обеспечивает комплексный ранний ответ на вирусную инвазию [62]. Этот начальный ответ врожденного иммунитета тесно интегрирован с адаптивным иммунным ответом, обеспечивая эффективную элиминацию вируса.

Параллельно с активацией цитозольных рецепторов распознавание вирусной РНК Toll-подобными рецепторами (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9), локализованными в эндосомах, также играет важную роль в запуске иммунного ответа. Стимуляция этих рецепторов запускает подобно рассмотренным выше механизмам сигнальные каскады, приводящие к активации ключевого транскрипционного фактора NF- κ B [55], а IRF3/7, регулирующих экспрессию генов, вовлеченных в воспаление, иммунный ответ, продукцию ИФН I и апоптоз. При этом различные TLR играют неоднозначную роль в патогенезе вирусных инфекций, в том числе и COVID-19: TLR3, распознающий двухцепочечную РНК, оказывает преимущественно защитный эффект, ограничивая репликацию вируса [82]. Например, у мышей с дефицитом TLR3 после заражения SARS-CoV-2 наблюдалась высокая вирусная нагрузка и выраженное нарушение функций легких. С другой стороны, TLR2, который распознает компоненты бактериальной клеточной стенки, но также может быть активирован при вирусных инфекциях, может способствовать прогрессированию заболевания [61]. Это было продемонстрировано в экспериментах, где ингибирование TLR2 приводило к снижению летальности в группе трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и инфицированных SARS-CoV-2 [16]. Предполагается, что TLR2 может способствовать развитию

чрезмерного воспаления, усугубляя течение COVID-19. Это подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к терапевтическому таргетированию TLR и важность дальнейших исследований для полного понимания роли каждого рецептора в патогенезе вирусных заболеваний.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), и в частности носоглоточная лимфоидная ткань (NALT), играет ключевую роль в начальной стадии патогенеза коронавирусной инфекции, определяя дальнейшее течение болезни [33]. NALT, как и другие MALT ткани, содержит специализированные эпителиальные М-клетки, экспрессирующие рецепторы, которые распознают и связывают компоненты SARS-CoV-2, например, S-белок [78]. Эти М-клетки осуществляют захват вирусных частиц из просвета дыхательных путей посредством эндоцитоза и транцитоза, презентуя вирусные антигены резидентным антигенпрезентирующим клеткам (АПК), включая дендритные клетки и макрофаги, экспрессирующим главный комплекс гистосовместимости I (MHC I) и MHC II класса [26]. Этот процесс запускает каскад событий врожденного и адаптивного иммунитета, определяющих исход инфекции.

В NALT иницируется как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2. Активированные АПК мигрируют в регионарные лимфоузлы, презентуя вирусные антигены Т- и В-лимфоцитам. Это приводит к дифференцировке В-лимфоцитов и продукции антител, включая секреторный IgA, играющий критическую роль в нейтрализации вируса на поверхности слизистых, предотвращая проникновение SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки и дальнейшее распространение инфекции. Параллельно в NALT происходит дифференцировка Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые участвуют в элиминации инфицированных клеток. Баланс между Th1 и Th2 ответами определяет эффективность контроля инфекции и риск развития иммунопатологии [39].

Важное значение в патогенезе COVID-19 имеет активация инфламماسомы NLRP3. Чрезмерная активация пироптоза, вызванного NLRP3, способствует повреждению легочной ткани и усугубляет тяжесть заболевания [53]. Следует отметить, что, помимо вирусной РНК, NLRP3 может быть активирована молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMPs), высвобождающимися из поврежденных вирусом клеток, такими как АТФ, ДНК и мочевая кислота, усиливая воспалительный процесс [58]. В то время как TLR7/8 распознают одноцепочечную РНК вируса в эндосомах, TLR3 распознает двухцепочечную РНК, образующуюся в процессе репликации вируса, а TLR9 – вирусную ДНК (хотя SARS-CoV-2 является РНК-вирусом, роль TLR9 в контексте COVID-19 также исследуется) [71]. Лектиновые рецепторы С-типа распознают гликозилирование S-белка вируса, играя роль в прикреплении вируса к клеткам и модуляции иммунного ответа [27]. Растворимые PRR, такие как компоненты системы комплемента (например, C3, C5a) и коллектины (MBL, SP-A, SP-D), опсонизируют вирус, облегчая его фагоцитоз и нейтрализацию, а также модулируют воспалительный ответ [49]. Дисбаланс в активации системы комплемента, в частности чрезмерное образование анафилатоксинов (C3a, C5a), может способствовать развитию «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19.

Активация врожденного иммунитета, хотя и необходима для элиминации вируса, может приводить к повреждению тканей вследствие чрезмерного воспаления, что проявляется нейтрофилией и повышением уровня провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6 и С-реактивный белок в сыворотке крови

[100]. Этот дисбаланс подчеркивает важность поиска терапевтических стратегий, направленных на тонкую модуляцию иммунного ответа для достижения баланса между эффективной противовирусной защитой и предотвращением гипервоспаления.

В исследовании van der M.A. Mescht (2024), проведенном в Южной Африке, анализировались клинические и иммунологические параметры, а также исходы лечения пациентов с COVID-19. Авторы выявили значимую корреляцию между летальным исходом и снижением экспрессии костимулирующей молекулы CD86 на моноцитах. CD86 играет ключевую роль в активации Т-лимфоцитов, представляя костимулирующий сигнал через взаимодействие с CD28 на Т-клетках. Снижение экспрессии CD86 может приводить к неэффективному праймингу Т-клеток и нарушению формирования адаптивного иммунного ответа, что согласуется с наблюдаемым уменьшением процентного содержания CD8+ эффекторных Т-клеток памяти у пациентов с неблагоприятным исходом [87]. Этот дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов может компрометировать способность организма эффективно элиминировать инфицированные клетки.

Кроме того, были обнаружены повышенные концентрации хемокинов эотаксина и ИЛ8 у пациентов с летальным исходом. Эотаксин и ИЛ8 – мощные хемоаттрактанты нейтрофилов и других клеток врожденного иммунитета, участвующих в развитии воспаления. Высокие уровни этих хемокинов свидетельствуют о гиперактивации врожденного иммунитета и развитии «цитокинового шторма» [28]. На этом фоне снижение концентраций противовоспалительного цитокина трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) усугубляет дисбаланс иммунного ответа в сторону чрезмерного воспаления. TGF- $\beta 1$ играет важную роль в супрессии воспалительных реакций, и его дефицит может способствовать неконтролируемому воспалению и повреждению тканей [31].

Таким образом, результаты исследований подчеркивают важную роль дисрегуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета в патогенезе тяжелой формы COVID-19. Эти данные подтверждают необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на тонкую модуляцию иммунного ответа, обеспечивающую баланс между эффективной противовирусной защитой и предотвращением гипервоспаления. Поиск биомаркеров, таких как CD86, эотаксин, ИЛ8 и TGF- $\beta 1$, может способствовать стратификации риска и персонализации лечения пациентов с COVID-19.

Цитокины. При инфекции SARS-CoV-2 цитокины опосредуют как защитные реакции, направленные на элиминацию вируса, так и патологические процессы, приводящие к повреждению тканей. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами определяет тяжесть заболевания и исход инфекции.

Интерфероны (ИФН) – критически важные компоненты противовирусного врожденного иммунитета. Существует три основных типа интерферонов: I типа (ИФН- α , ИФН- β), II типа (ИФН- γ) и III типа (ИФН- λ) [91]. ИФН-I, продуцируемые в первую очередь дендритными клетками и макрофагами, являются ключевыми медиаторами раннего противовирусного ответа. Они индуцируют анти-вирусное состояние в клетках, т.е. комплекс изменений, вызванных интерферонами, которые делают клетку устойчивой к вирусной инфекции, ограничивая репликацию вируса. Это достигается за счет активации генов, продукты которых подавляют различные стадии жизненного цикла вируса, например, проникновение в клетку, репликацию вирусной РНК или сборку вирусных частиц. ИФН-II (ИФН- γ), синтезируемый преимущественно Т-лимфоцитами и NK-клетками,

активирует макрофаги, усиливая их способность уничтожать инфицированные клетки. ИФН-III (ИФН-λ), продуцируемые преимущественно эпителиальными клетками слизистых оболочек, играют важную роль в местной противовирусной защите, ограничивая распространение вируса на ранних стадиях инфекции [10]. Все три типа интерферонов модулируют иммунный ответ и используются в терапии вирусных заболеваний, включая COVID-19.

Помимо интерферонов, в развитии иммунного ответа при SARS-CoV-2 участвуют хемокины – хемоаттрактантные цитокины, направляющие миграцию иммунных клеток к месту инфекции [4]. Местный иммунный ответ в слизистых оболочках дыхательных путей характеризуется выраженными клеточными изменениями и повышенной продукцией хемокинов, таких как хемокин (С-Х-С мотив) лиганд (CXCL)-1, CXCL3, CXCL6, CXCL15, CXCL16 и CXCL17, инфицированными эпителиальными клетками [39]. Эти хемокины привлекают нейтрофилы, моноциты и другие иммунные клетки к очагу инфекции. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдаются высокие концентрации хемокинов и их рецепторов, а также массивная инфильтрация нейтрофилов в легочную ткань, что свидетельствует о гипервоспалении. Анализ бронхоальвеолярного лаважа подтверждает скопление клеток врожденного иммунитета, особенно нейтрофилов и моноцитов, в дыхательных путях пациентов с COVID-19 [32].

При развитии инфекции SARS-CoV-2 происходит повышение уровней большого числа цитокинов, обусловленное их каскадной активацией. Этот процесс запускается распознаванием вирусных PAMPs с помощью PRR, таких как TLR, NLR и RLR. Среди цитокинов, уровень которых повышается при COVID-19, можно выделить: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, макрофагальный воспалительный белок-1α, макрофагальный воспалительный белок -1β, ФНО-α, сосудистый эндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста. Эти цитокины преимущественно продуцируются моноцитами и макрофагами [13]. Другие цитокины, такие как ИЛ-1β и фактор роста фибробластов, синтезируются эндотелиальными и эпителиальными клетками, а также фибробластами. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) продуцируется как эпителиальными и эндотелиальными клетками, так и макрофагами. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) – Т-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами и эндотелиоцитами. ИФН-γ – активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками [14]. Установлено, что уровень экспрессии ИФН-γ выше по сравнению с исходным уровнем у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [90].

Этот каскад активации цитокинов, называемый «цитокиновым штормом», играет критическую роль в патогенезе COVID-19 [12]. Показано, что ФНО и ИФН-γ играют центральную роль в индукции данного патологического процесса, который определяет тяжесть заболевания. Высокие уровни этих цитокинов обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с тяжелой формой COVID-19 [67]. В макрофагах ФНО и ИФН-γ совместно активируют сигнальные пути, индуцируя паноптоз – форму программируемой клеточной смерти, которая способствует развитию воспаления и повреждению тканей. Этот процесс характеризуется одновременной активацией каспаз 1, 3 и 7, а также рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 3, что приводит к формированию пор в клеточной мембране белком газдермином Е, высвобождению провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-18), АТФ и других медиаторов воспаления, усиливая иммунный ответ и усугубляя патологические процессы [96]. Совместное введение ФНО и ИФН-γ экспериментальным животным вызывает летальный шок, демонстрируя потенциальную опасность чрезмерной активации этих цитокинов [54].

У некоторых пациентов «цитокиновый шторм» может привести к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и летальному исходу. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток. В легких при этом наблюдаются диффузное альвеолярное повреждение, интерстициальная пневмония и фиброз. Гиперактивация макрофагов (синдром активации макрофагов) способствует прогрессированию гипервоспаления и повреждения ткани легких. У таких пациентов высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови является негативным прогностическим фактором и коррелирует с повышенным риском летального исхода [1].

M. Blot et al. (2020) исследовали роль нарушенного врожденного иммунного ответа при COVID-19. В исследование были включены пациенты с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и пациенты с тяжелой пневмонией другой этиологии (не COVID-19) в качестве контрольной группы. Большинство пациентов в обеих группах нуждались в интенсивной терапии. Сравнивались клинические и биологические характеристики (включая фенотип и функцию Т-клеток, а также концентрации 30 цитокинов в плазме) и результаты лечения. При схожей исходной тяжести дыхательной недостаточности пациентам с COVID-19 требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) значительно дольше, чем пациентам без COVID-19 (15 [7–22] дней против 4 [0–15] дней), что указывает на вовлечение разных патофизиологических механизмов и более тяжелое течение заболевания, связанное с особенностями иммунного ответа. Пациенты с COVID-19 по сравнению с контрольной группой имели более низкие уровни большинства классических провоспалительных цитокинов, таких как Г-КСФ, хемокин (С-С мотив) лиганд 20 (CCL20), ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ФНО- α , TGF- β 1. Это может показаться парадоксальным, но, вероятно, отражает истощение раннего противовирусного ответа, в который вовлечены эти цитокины. Снижение их уровня может свидетельствовать о неспособности эффективно контролировать вирусную репликацию на ранних стадиях. В то же время у пациентов с COVID-19 наблюдались более высокие концентрации CXCL10, ГМ-КСФ и CCL5 в плазме по сравнению с пациентами, не инфицированными COVID-19. CXCL10 – мощный хемоаттрактант для Т-клеток, его повышение может способствовать миграции активированных Т-клеток в легкие и развитию воспаления. Высокий уровень ГМ-КСФ стимулировал дифференцировку и активацию макрофагов и нейтрофилов, усиливая воспалительные процессы. CCL5 привлекает в очаг воспаления моноциты, Т-клетки памяти и эозинофилы, усугубляя иммунопатологические процессы. У пациентов с COVID-19 наблюдалось снижение количества Т-клеток (лимфопения), аналогичное тому, что наблюдалось у пациентов без COVID-19, но с более несбалансированной воспалительной/противовоспалительной цитокиновой реакцией (соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10). Этот дисбаланс играет ключевую роль в развитии «цитокинового шторма», когда чрезмерная активация иммунной системы приводит к повреждению собственных тканей. Многомерный регрессионный анализ подтвердил, что уровни ГМ-КСФ, CXCL10 и ИЛ-10 были независимо связаны с продолжительностью искусственной вентиляции легких. ИЛ-10, будучи противовоспалительным цитокином, в данном случае может отражать попытку организма скомпенсировать избыточное воспаление, но его повышение не всегда достаточно для предотвращения негативных последствий. Таким образом, выявлен уникальный цитокиновый ответ с более высоким уровнем ГМ-КСФ и CXCL10 в плазме у пациентов с COVID-19, который был связан

с более длительной продолжительностью ИВЛ. Эти цитокины могут представлять собой нарушение регуляции иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19, а также быть многообещающими терапевтическими мишенями [19].

Схожую тенденцию подтвердили R. Carsetti et al. (2020), проведя протоочно-цитометрический и серологический анализы показателей врожденного иммунитета у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и у здоровых людей из контактных групп. В целом, хотя ранние врожденные иммуноопосредованные воспалительные реакции имеют решающее значение для защиты хозяина от вирусной инфекции, поздние воспалительные реакции, если их не контролировать, могут привести к повреждению тканей и недостаточности органов. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, и связанная с ней выработка цитокинов повышают чувствительность различных типов клеток (эпителиальных, эндотелиальных и иммунных) к гибели клеток посредством различных механизмов, таких как апоптоз, паноптоз и пироптоз. Эти процессы клеточной смерти, индуцируемые цитокинами и вирусной инфекцией, способствуют повреждению легочной ткани и других органов [22].

В исследовании J. Cheng et al. (2024) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдались признаки выраженного воспаления, о чем свидетельствовали высокие уровни таких провоспалительных медиаторов, как IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), sTREM-1 (растворимая форма триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках-1) и IL-10. Повышение IP-10 и MCP-1, являющихся хемоаттрактантами для различных иммунных клеток, указывает на усиленную инфильтрацию воспалительных клеток в легочную ткань. Высокий уровень sTREM-1, маркера активации макрофагов и нейтрофилов, свидетельствует об интенсивной активации врожденного иммунитета и развитии системного воспаления. Интересно, что повышенный уровень IL-10, хотя и считается противовоспалительным цитокином, в контексте тяжелого COVID-19 может отражать попытку организма компенсировать гиперактивацию иммунной системы и коррелировать с иммунным истощением [24].

Работа L. Schifanella et al. (2023) проливает свет на механизмы повреждения альвеолоцитов II типа (АТII-клеток), играющих критическую роль в регенерации легочной ткани. Авторы показали, что как инфицированные, так и неинфицированные АТII-клетки подвергаются различным формам регулируемой клеточной гибели, включая некроптоз, индуцированный ФНО- α , пироптоз, вызванный тирозинкиназой Брутона, и паноптоз, опосредованный формированием паноптозомного каркаса. Важно отметить, что паноптоз – это уникальная форма клеточной гибели, сочетающая в себе элементы апоптоза, некроптоза и пироптоза, и она играет значительную роль в развитии патологических изменений в легких при COVID-19. Эти данные подтверждают концепцию о том, что повреждение легких при COVID-19 обусловлено не только прямым цитопатическим действием вируса, но и чрезмерной активацией иммунной системы, приводящей к гибели АТII-клеток и нарушению регенерации альвеол. Выявление ФНО- α и ВТК в качестве ключевых медиаторов регулируемой клеточной гибели АТII-клеток открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов, направленных на ингибирование этих молекул с целью снижения повреждения легких и улучшения исходов заболевания. Комбинация противовирусной терапии с ингибиторами TNF- α и тирозинкиназой Брутона может оказаться эффективной стратегией для предотвращения прогрессирования COVID-19-ассоциированной пневмонии [76].

Клеточный состав крови. Ключевым проявлением активации врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение общего числа нейтрофилов. Это связано с тем, что нейтрофилы – первые клетки, реагирующие на инфекцию, они мигрируют в очаг воспаления и пытаются уничтожить патоген путем фагоцитоза и высвобождения антимикробных веществ [9]. Однако при COVID-19 их чрезмерная активация может способствовать повреждению тканей [7]. Характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 является лимфоцитопения, играющая важную роль в адаптивном иммунном ответе. Лимфопения при COVID-19 может быть вызвана несколькими механизмами: прямым инфицированием и гибелью лимфоцитов, нарушением их продукции в костном мозге, а также миграцией лимфоцитов в инфицированные ткани [5].

Из-за лимфопении соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (N/L), а также соотношение моноцитов и лимфоцитов (M/L) увеличивается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Эти показатели являются прогностически неблагоприятными и коррелируют с тяжестью заболевания и риском летального исхода [83]. Лимфопения, наблюдаемая при COVID-19, вызвана снижением количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов, включая CD4+ и CD8+. CD4+ Т-лимфоциты (хелперы) играют важную роль в координации иммунного ответа, активируя другие иммунные клетки, в том числе CD8+ Т-лимфоциты (цитотоксические), которые непосредственно уничтожают инфицированные клетки. Снижение количества и функциональной активности этих клеток приводит к ослаблению противовирусного иммунитета. Выжившие Т-клетки, как CD4+, так и CD8+, функционально истощены, что проявляется снижением их способности к пролиферации, продукции специфических цитокинов (например, ИФН- γ , ФНО- α) и уничтожению инфицированных клеток [69, 81]. Кроме того, нарушение баланса в иммунной системе затрагивает и другие популяции Т-клеток. Наблюдаются изменения в количестве и функции регуляторных Т-клеток (Treg, CD4+CD25+FoxP3+), которые могут подавлять противовирусный иммунный ответ и способствовать персистенции вируса. Важную роль играют также Т-клетки памяти, формирование которых критически важно для долговременной защиты от повторного заражения SARS-CoV-2. Наконец, такие популяции, как NK Т-клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки, участвующие в ранних этапах иммунного ответа и защите слизистых оболочек, также могут быть затронуты при COVID-19, хотя их роль еще требует дальнейшего изучения. Т-клетки, способные реагировать на пептиды SARS-CoV-2, могут быть обнаружены у здоровых людей, отчасти из-за перекрестной реактивности с предыдущими инфекциями, вызванными другими коронавирусами, и их количество увеличивается у выздоравливающих лиц [93].

P. Panda et al. (2021) показали, что у пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, наблюдается уникальный системный иммунный ответ, характеризующийся особым нейтрофильным профилем по сравнению с пациентами с ОРДС не-COVID-19 этиологии. У пациентов с COVID-19 преобладали зрелые и активированные нейтрофилы, в то время как при ОРДС другой этиологии наблюдалась более гетерогенная популяция нейтрофилов, включая незрелые формы. Это говорит о специфической активации нейтрофилов при COVID-19 [65].

В исследовании D. Payen (2020) изучались субпопуляции лимфоцитов и моноцитов, а также экспрессия лейкоцитарного антигена человека – DR (HLA-DR) на моноцитах у пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии. HLA-DR, молекула МНС II класса, играет ключевую роль в презентации

антигенов Т-хелперам. Снижение ее экспрессии на моноцитах свидетельствует об иммуносупрессии, потенциально вызванной как вирусной инфекцией, так и «цитокиновым штормом». У пациентов наблюдалось снижение медианы экспрессии HLA-DR на моноцитах, что указывает на приобретенную иммунодепрессию. Наиболее выраженные изменения – лимфопения, моноцитоз и снижение экспрессии HLA-DR – наблюдались на 11–14-й день после появления симптомов. Эти изменения были особенно заметны у CD16+ моноцитов (неклассических и промежуточных), которые играют важную роль в развитии воспаления и повреждения тканей [68].

Исследование S. Matic et al. (2020) выявило значительные изменения в иммунном статусе пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдалась глубокая иммуносупрессия, характеризующаяся резким снижением количества ключевых компонентов как врожденного, так и адаптивного иммунитета: Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, NK-клеток и клеток, экспрессирующих HLA-DR. Это критично, так как снижение количества лимфоцитов, особенно Т-клеток (как хелперов CD4+, так и цитотоксических CD8+) и NK-клеток, серьезно подрывает способность организма бороться с вирусной инфекцией. Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам ($N/L = 17,4$) у этих пациентов отражает нейтрофилию (90,1%) и лимфопению (1,2% Т-лимфоцитов, 2,1% В-лимфоцитов, 1,8% NK-клеток), являясь маркером системного воспаления и негативным прогностическим фактором. Крайне низкий процент CD4+ хелперных (0,8%) и CD8+ цитотоксических (0,1%) Т-клеток указывает на их истощение, что коррелирует с высокой вирусной нагрузкой и неэффективным контролем инфекции. Интересно, что соотношение CD4/CD8 у тяжелых пациентов было в три раза выше, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать о более выраженной дисфункции CD8+ Т-клеток. Нарушения наблюдались и в популяции моноцитов. Обнаружение клеток, коэкспрессирующих маркеры моноцитов M1 и M2, в промежуточных и неклассических подклассах указывает на дисфункцию моноцитов и нарушение баланса между провоспалительными (M1) и противовоспалительными/репаративными (M2) макрофагами, что может способствовать развитию неконтролируемого воспаления. Снижение экспрессии HLA-DR, важного для презентации антигенов Т-хелперам, также свидетельствует об иммуносупрессии. В тяжелых случаях процент клеток, экспрессирующих HLA-DR, был значительно ниже, чем в контрольной группе и в легких случаях, что затрудняет развитие эффективного адаптивного иммунного ответа. Это подчеркивает важность HLA-DR в инициации и поддержании адекватного иммунного ответа [30, 60].

В легких случаях COVID-19 снижение количества лимфоцитов было менее выраженным, и функции врожденного иммунитета лучше сохранялись, хотя и наблюдалось увеличение количества NK-клеток (6,3% против 4,2% в контроле), возможно, в качестве компенсаторного механизма. Однако даже в легких случаях отмечалось снижение экспрессии HLA-DR почти в два раза по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает важность этого маркера в оценке иммунного статуса пациентов с COVID-19. В целом эти данные демонстрируют сложные и многогранные изменения в иммунной системе при COVID-19, которые варьируют в зависимости от тяжести заболевания [60].

Продолжая анализ изменений в иммунной системе при COVID-19, важно отметить динамику популяций моноцитов. Промежуточные моноциты, переходная форма между классическими и неклассическими, играют значительную

роль в воспалительных процессах. Как показали исследования, их количество увеличивается при тяжелых формах COVID-19. Это увеличение, вероятно, отражает усиление воспалительного ответа и может способствовать развитию «цитокинового шторма». Наблюдаемое преходящее увеличение промежуточных моноцитов у пациентов с тяжелой формой, в отличие от контактных, бессимптомных и пациентов с легкими формами, подтверждает их роль в патогенезе тяжелого течения заболевания. Важно отметить, что переход от классических к промежуточным моноцитам динамичен и обусловлен инфекционными триггерами, что делает эту популяцию клеток ценным маркером для мониторинга прогрессирования заболевания [38].

Наблюдаются также существенные изменения и в популяции В-лимфоцитов. При остром COVID-19 снижается количество практически всех основных субпопуляций «наивных» В-клеток и В-клеток памяти. Это критично, поскольку указывает на нарушение формирования долгосрочного иммунитета и потенциально увеличивает риск повторного заражения. В то же время увеличивается доля эффекторных клеток – циркулирующих предшественников плазматических клеток, ответственных за выработку антител, а также функционально неактивных В-лимфоцитов. Присутствие неактивных В-лимфоцитов может свидетельствовать об истощении гуморального иммунного ответа, что снижает эффективность борьбы с инфекцией [20].

Исследование V.A. Sosa-Hernández et al. (2021) показало увеличение частоты CD19+ В-клеток при тяжелой форме COVID-19 по сравнению с легкой. Хотя это может указывать на активацию В-клеток в ответ на инфекцию, важно помнить, что количество не всегда равно эффективности. Наблюдаемое снижение количества клеток, секретирующих антитела, в тяжелых и критических случаях, наряду с уменьшением переходных подгрупп В-клеток, свидетельствует о нарушении функции В-клеток и снижении продукции антител. Это, вероятно, связано с иммуносупрессией и истощением В-клеточного пула, что еще раз подчеркивает сложность и многогранность иммунных нарушений при COVID-19 [80].

Анализ литературы выявляет существенные нарушения в функционировании субпопуляций Th и их клеток-мишеней в острой фазе COVID-19, которые могут сохраняться и после выздоровления, способствуя развитию «постковидного» синдрома. Дисфункция Т-хелперов нарушает координацию иммунного ответа и может приводить к хроническому воспалению. Появление SARS-CoV-2-специфических Т-хелперов уже на 2–4-й день после начала симптомов является критичным для контроля инфекции, а задержка их формирования связана с неблагоприятным прогнозом. Th1-клетки, ключевые участники клеточного иммунитета против вирусов, показывают незначительные изменения в острой фазе. Однако их клетки-мишени – CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки – демонстрируют признаки функционального истощения, выражающиеся в высокой экспрессии маркеров клеточного «старения» (TIM3, PD-1, BTLA, TIGIT и др.). Это истощение снижает эффективность уничтожения инфицированных клеток. Параллельно в жидкости бронхоальвеолярного лаважа увеличивается количество макрофагов, что свидетельствует о воспалении в легких и потенциальном повреждении легочной ткани [17].

Наблюдается также дисбаланс в популяциях Th2-клеток, играющих важную роль в гуморальном иммунитете и аллергических реакциях. Увеличение доли Th2-клеток может способствовать развитию гиперчувствительности

и повреждению тканей. Снижение количества их клеток-мишеней – базофилов и эозинофилов – в периферической крови, вероятно, связано с их миграцией в ткани, включая легкие, где они участвуют в воспалительном процессе. Одновременно в легочной ткани увеличивается количество тучных клеток и высвобождение медиаторов воспаления при их дегрануляции, что способствует отеку, бронхоспазму и повреждению легких [17].

Уровень Th17-клеток в крови коррелирует с тяжестью COVID-19: минимальные значения характерны для тяжелых форм. Это, вероятно, связано с миграцией Th17-клеток в очаг воспаления, где в жидкости бронхоальвеолярного лаважа наблюдается резкое увеличение их доли и концентрации секретируемых ими цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22) [86]. Хотя Th17 играют роль в защите от внеклеточных патогенов, их чрезмерная активация может привести к аутоиммунным реакциям и повреждению тканей, усугубляя течение COVID-19 [37].

Тяжесть COVID-19 также связана с увеличением циркуляции нейтрофилов, причем преобладают незрелые формы с пониженной способностью к продукции активных форм кислорода. Эти незрелые нейтрофилы менее эффективны в борьбе с инфекцией и могут усиливать воспаление, высвобождая провоспалительные цитокины.

Наконец, наблюдается снижение общего количества фолликулярных Т-хелперов (Tfh) в крови, что негативно сказывается на гуморальном иммунитете и формировании долгосрочной памяти. Внутри популяции Tfh увеличивается доля активированных клеток и нарушается баланс между «регуляторными» Tfh1 и «провоспалительными» Th2 и Th17. Этот дисбаланс может привести к неэффективному и патологическому иммунному ответу [43].

В совокупности эти данные указывают на сложные и многоуровневые нарушения в системе Т-хелперов при COVID-19, которые играют важную роль в развитии и тяжести заболевания, а также могут способствовать долгосрочным последствиям.

Исследования иммунного ответа при COVID-19 выявили важные особенности формирования и эффективности как клеточного, так и гуморального иммунитета. Работа Hassen Kared et al. (2021) показала широкий спектр CD8+ Т-клеточных ответов, направленных против различных вирусных белков у выздоравливающих пациентов. Это свидетельствует о формировании клеточного иммунитета, играющего важную роль в элиминации вируса и предотвращении реинфекции. Уникальный фенотип SARS-CoV-2-специфических Т-клеток с ранней кинетикой дифференцировки может быть полезен для разработки вакцин и иммунотерапии [52].

Fang Gong et al. (2020) обнаружили изменения в составе периферических CD4+ Т-клеток у выздоравливающих пациентов. Увеличение доли cTfh1 клеток может быть связано с развитием гуморального иммунитета и формированием долгосрочной памяти. Однако более высокие показатели эффекторных клеток памяти (Tem и Tfh-em) и более низкие показатели центральных клеток памяти (Tcm, Tfh-cm) у пациентов с тяжелым течением заболевания указывают на нарушение формирования иммунологической памяти и повышенный риск повторного инфицирования [35].

Исследование Arne Sattler et al. (2020) выявило CD4+ Т-клеточный ответ на мембранные, нуклеокапсидные и spike-белки вируса у пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19, а также у выздоравливающих после легкой формы. Отсутствие или ослабление этого ответа у умерших пациентов

подчеркивает важность Т-клеточного иммунитета для благоприятного исхода. У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями наблюдалось увеличение количества SARS-CoV-2-специфических CD4+ Т-клеток, секретирующих ИЛ-2, но уменьшение количества клеток, продуцирующих ИФН- γ , ключевой противовирусный цитокин Th1-ответа. Это снижение ИФН- γ может объяснять повышенную восприимчивость к тяжелому течению COVID-19 у этих групп пациентов. У пациентов в отделении интенсивной терапии наблюдалось значительное снижение количества Т-клеток, способных распознавать определенный мембранный белок и вырабатывать ИФН- γ , что указывает на критическую роль этого белка как мишени для Т-клеточного ответа [74, 75].

Исследование X.N. Zhao et al. (2021) выявило различия в иммунном ответе у бессимптомных и среднетяжелых пациентов. У бессимптомных пациентов наблюдалась более эффективная активация как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Это проявлялось в повышенном количестве НК-клеток и повышенном уровне ИФН- γ в эффекторных CD4+ и CD8+ Т-клетках, а также в НК-клетках. Такая активация иммунитета, вероятно, позволяет контролировать инфекцию без развития клинических проявлений. У них также отмечалась более выраженная клональная экспансия Т-клеточных рецепторов, что свидетельствует об активном размножении и специализации Т-клеток, но отсутствовала сильная клональная экспансия BCR по сравнению с пациентами средней степени тяжести. Более низкая и вариабельная экспрессия генов, стимулируемых интерфероном, у бессимптомных пациентов может отражать индивидуальные особенности их иммунного ответа [99].

Исследование A.E. Oja et al. (2020) подтвердило наличие как Т-клеточных, так и антительных ответов у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести. Важно отметить, что титры антител коррелировали с тяжестью заболевания, но сила Т-клеточных ответов была вариабельна. У пациентов с легкой формой наблюдалась корреляция между титрами антител и S-специфическими реакциями CD4+ Т-клеток. Однако у пациентов в ОРИТ с высокими титрами антител отмечались низкие вирусспецифические CD4+ Т-клеточные ответы. Это подчеркивает необходимость баланса между гуморальным и клеточным иммунитетом для эффективного контроля инфекции. У пациентов в ОРИТ наблюдалось не только снижение величины CD4+ Т-клеточного ответа, но и нарушение их функциональности, проявляющееся в снижении продукции ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-21. Эти цитокины играют важную роль в противовирусной защите: ИФН- γ и ИЛ-4 могут подавлять экспрессию ACE2, а ИЛ-21 важен для дифференцировки В-клеток и продукции антител. Снижение их продукции может усилить вирусную репликацию и нарушить формирование адаптивного иммунного ответа. Отсутствие продукции ИЛ-4 и повышенное воспаление у пациентов в критическом состоянии указывают на нарушение регуляции иммунного ответа и развитие «цитокинового шторма». Подтверждается, что противовирусный ответ Т-клеток функционально нарушен у пациентов с тяжелым COVID-19, что может быть связано с истощением Т-клеток, вирусиндуцированной иммуносупрессией и дисбалансом цитокинов [63, 64].

В когортном исследовании C.Y.C. Yip et al. (2020) у пациентов с тяжелым/критическим COVID-19 (чаще пожилых и с сопутствующими заболеваниями) наблюдалась тромбоцитопения (возможно, связанная с активацией свертывания крови) и нейтрофилия. Для данной группы пациентов также была характерна лимфопения, однако она не наблюдалась в субпопуляциях реактивных

(RE-Lymph) и антителосинтезирующих (AS-Lymph) лимфоцитов. RE-Lymph (активированные Т- и В-клетки) отражают активацию иммунной системы, а AS-Lymph (преимущественно плазматические клетки) связаны с гуморальным ответом. Высокая доля активированных лимфоцитов при тяжелом заболевании может свидетельствовать об интенсивной, но не всегда эффективной иммунной реакции, способствующей «цитокиновому шторму». Увеличение AS-Lymph коррелировало с увеличением лимфоплазмоцитоподобных лимфоцитов (источник интерферонов I типа) и CD38+ антигенсекретирующих В-клеток, особенно на второй неделе болезни (период сероконверсии). Хотя высокие титры антител обнаруживались в критических случаях, у некоторых пациентов повышение AS-Lymph предшествовало выздоровлению, предполагая их потенциальную защитную роль. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли AS-Lymph в патогенезе COVID-19 [97].

J. Lee et al. (2023) исследовали характеристики лимфоидных клеток, экспрессирующих S100A8/A9, у пациентов с COVID-19 легкой или тяжелой степени тяжести. Белки S100A8 и S100A9, также известные как кальгранулины А и В соответственно, образуют гетеродимер, называемый кальпротектином. Этот комплекс участвует в регуляции воспаления, действуя как хемоаттрактант и активатор иммунных клеток, таких как нейтрофилы и моноциты. В данном исследовании показано, что лимфоидные клетки, сверхэкспрессирующие S100A8/A9, способствуют нарушению регуляции врожденного иммунного ответа у пациентов с тяжелым течением COVID-19, особенно на ранней стадии инфекции. Это может быть связано с усилением провоспалительных сигналов и привлечением избыточного количества иммунных клеток в очаг инфекции, что приводит к повреждению тканей. Понимание роли S100A8/A9 в патогенезе COVID-19 может открыть новые возможности для разработки таргетной терапии, направленной на снижение чрезмерного воспаления [57].

G. Wigerblad et al. (2023) в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы изучали влияние ингибирования тирозинкиназы селезенки (SYK) на течение COVID-19. SYK играет ключевую роль в активации иммунных клеток, включая В-клетки, макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, через различные иммунные рецепторы, такие как В-клеточный рецептор и Fc-рецепторы. Ингибирование SYK ассоциировалось со снижением активации нейтрофилов, что подтверждается увеличением циркуляции зрелых нейтрофилов (CD10+CD33-) и уменьшением количества низкоплотных гранулоцитов, которые представляют собой активированную и провоспалительную популяцию нейтрофилов. Также наблюдалось уменьшение количества полиморфонуклеарных миелоидных супрессорных клеток (HLA-DR-CD33+CD11b-), которые играют роль в подавлении иммунного ответа. На фоне блокирования SYK наблюдалась нормализация транскрипционной активности моноцитов (по сравнению со здоровыми донорами), что свидетельствует о снижении воспалительного ответа. Увеличение частоты неклассических и HLA-DRhi классических моноцитов, которые участвуют в презентации антигена и активации Т-клеток, а также восстановление интерферонового ответа указывают на положительное влияние ингибирования SYK на противовирусный иммунитет. Полученные данные свидетельствуют, что ингибирование SYK может ослаблять провоспалительные реакции миелоидных клеток и растворимых медиаторов, таких как цитокины и хемокины, которые, как предполагается, вносят вклад

в иммунопатогенез тяжелых форм COVID-19, предотвращая развитие «цитокинового шторма» и способствуя разрешению воспаления [94].

C. Margaroli et al. (2023) провели фенотипический анализ иммунных клеток крови и дыхательных путей у 52 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Образцы и клинические данные собирали в двух временных точках для оценки динамики изменений иммунного статуса в условиях реанимационного отделения. Этот подход позволил оценить эволюцию иммунного ответа в процессе развития заболевания. В дыхательных путях идентифицированы две субпопуляции нейтрофилов (A1 и A2), что указывает на функциональную гетерогенность этой популяции клеток в контексте инфекции SARS-CoV-2. Утрата A2-субпопуляции, которая, вероятно, играет защитную роль, коррелировала с повышенной вирусной нагрузкой и снижением 30-дневной выживаемости, что подчеркивает ее прогностическую значимость. Антивирусная активность A2-нейтрофилов, вероятно, связана с их способностью продуцировать ИФН типа I, которые играют ключевую роль в раннем противовирусном ответе. Выраженный интерфероновый ответ, наблюдаемый у A2-нейтрофилов, подтверждает их важность в борьбе с вирусной инфекцией. Эти данные могут быть использованы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на поддержание или восстановление популяции A2-нейтрофилов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [59].

Макрофаги. Понимание роли макрофагов в патогенезе COVID-19 имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических стратегий. Эти клетки, дифференцирующиеся из моноцитов, демонстрируют функциональную пластичность и могут играть как защитную, так и деструктивную роли в ходе инфекции. Баланс между этими противоположными функциями определяет тяжесть заболевания и его исход. Дисрегуляция активности макрофагов способствует развитию гипервоспаления и повреждению легочной ткани, делая их привлекательной мишенью для терапевтического воздействия.

В легких пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается накопление провоспалительных макрофагов (M1-фенотип) [95]. Эти клетки являются основным источником провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-18. Данные цитокины запускают и усиливают воспалительный каскад, привлекая в легочную ткань нейтрофилы и моноциты, что приводит к дальнейшему повреждению. Кроме того, M1-макрофаги способствуют образованию тромбов, усугубляя гипоксию и дыхательную недостаточность. Активированные макрофаги, наряду с нейтрофилами, осуществляют фагоцитоз вируса, что является важной защитной функцией. Однако неконтролируемая активация M1 макрофагов приводит к высвобождению большого количества протеаз (например, матриксных металлопротеиназ), активных форм кислорода (АФК) и других повреждающих молекул. Эти молекулы разрушают легочный эпителий и эндотелий, нарушая целостность альвеолярно-капиллярной мембраны и способствуя развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [66].

Важно отметить гетерогенность популяции макрофагов при COVID-19. Наряду с провоспалительными M1-макрофагами, присутствуют и макрофаги с иммунорегуляторными функциями (M2-фенотип). M2-макрофаги продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10 и TGF- β , способствуют репарации тканей и разрешению воспаления. Баланс между M1- и M2-макрофагами играет решающую роль в определении исхода заболевания. Сдвиг баланса

в сторону преобладания М1-макрофагов ведет к гиперовоспалению и ухудшению прогноза. Терапевтические стратегии, направленные на модуляцию активности макрофагов и стимуляцию перехода от М1- к М2-фенотипу, представляют значительный интерес [25].

Инфицирование тканевых CD169+ макрофагов, резидентных макрофагов в различных тканях, включая лимфоидные органы, способствует распространению вируса. Эти клетки, захватив вирус, могут мигрировать в другие органы и ткани, диссемируя инфекцию. Макрофаги, экспрессирующие ACE2, являются мишенями для SARS-CoV-2. Инфицированные макрофаги продуцируют большое количество ИЛ-6, ключевого медиатора «цитокинового шторма» при COVID-19. Блокирование ИЛ-6 с помощью моноклональных антител показало свою эффективность в лечении тяжелых форм COVID-19 [50, 70].

Таким образом, патогенез поражения легких при COVID-19 представляет собой сложное взаимодействие между вирусом, клетками врожденного иммунитета (макрофагами, NK-клетками) и воспалительными медиаторами. Понимание этих взаимодействий критически важно для разработки эффективных методов лечения и профилактики COVID-19.

NK-клетки. Помимо воспаления, вызванного макрофагами и нейтрофилами, повреждение легких происходит и вследствие прямого цитопатического действия вируса. Репликация вируса в инфицированных эпителиальных клетках может привести к их лизису, вызывая прямое повреждение тканей. NK-клетки играют важную роль в элиминации инфицированных эпителиальных клеток, ограничивая распространение вируса. Данная популяция клеток играет ключевую роль во врожденном иммунитете, обеспечивая быструю реакцию на вирусные инфекции, включая COVID-19. Их способность распознавать и уничтожать инфицированные клетки без предварительной сенсibilизации делает их первостепенным фактором раннего противовирусного ответа. Однако взаимодействие NK-клеток с SARS-CoV-2 является сложным и многогранным и может носить как защитный, так и потенциально патогенный характер в зависимости от стадии инфекции, вирусной нагрузки и индивидуальных особенностей организма [36].

NK-клетки распознают и элиминируют инфицированные клетки с помощью сложной системы активирующих и ингибирующих рецепторов. В норме ингибирующие рецепторы, такие как иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток и рецептор естественных киллеров группы 2A (NKG2A), связываются с молекулами MHC-I, присутствующими на поверхности здоровых клеток. Это взаимодействие предотвращает активацию NK-клеток и защищает здоровые ткани от аутоиммунной атаки. Вирусы, в том числе SARS-CoV-2, разработали механизмы снижения экспрессии MHC-I на инфицированных клетках, чтобы уклониться от Т-клеточного иммунного надзора. Этот механизм, однако, делает инфицированные клетки уязвимыми для NK-клеток. Активирующие рецепторы NK-клеток, такие как NKG2D, распознают стрессовые лиганды (MICA, MICB, ULBPs), экспрессия которых увеличивается на поверхности инфицированных и трансформированных клеток. Когда преобладают сигналы от активирующих рецепторов, NK-клетки высвобождают цитотоксические гранулы, содержащие перфорин и гранзимы. Перфорин создает поры в мембране клетки-мишени, через которые гранзимы проникают в цитоплазму и активируют каспазы, запуская апоптоз – программируемую клеточную смерть. Помимо прямой цитотоксичности, NK-клетки продуцируют цитокины, такие как ИФН γ , ФНО α и ИЛ-2, оркестрируя иммунный ответ и активируя макрофаги и Т-лимфоциты.

ИФН γ играет критическую роль в активации других иммунных клеток и прямом подавлении репликации вируса [42].

SARS-CoV-2 активно противодействует NK-клеткам, подавляя врожденный иммунитет [98]. Вирус снижает количество NK-клеток в периферической крови [85] и подавляет их цитотоксическую активность и продукцию цитокинов. Один из механизмов подавления – повышение экспрессии ингибирующего рецептора NKG2A. Связываясь со своим лигандом HLA-E, NKG2A блокирует активацию NK-клеток, снижая продукцию ИФН γ , ФНО α , ИЛ-2 и гранзима В. Блокируя продукцию ИФН γ , вирус способствует своему размножению. Кроме того, SARS-CoV-2 может снижать экспрессию активирующего рецептора NKG2D, дополнительно ослабляя цитотоксическую активность NK-клеток. Вирус также использует другие стратегии, например, модуляцию экспрессии стрессовых лигандов или секрецию иммуносупрессивных факторов [15].

Количество и функциональная активность NK-клеток коррелируют с тяжестью COVID-19. У пациентов с бессимптомным или легким течением заболевания обычно наблюдается большее количество NK-клеток с более высокой цитотоксической активностью по сравнению с пациентами с тяжелой формой COVID-19, часто осложненной «цитокиновым штормом». У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдаются снижение экспрессии активирующих рецепторов (например, NKG2D, NKp46) и повышение экспрессии ингибирующих рецепторов (например, NKG2A), что приводит к функциональному истощению NK-клеток. Это подтверждает важную роль NK-клеток в контроле вирусной инфекции и предотвращении тяжелых осложнений. Исследования показывают, что восстановление функциональной активности NK-клеток может быть перспективным направлением в терапии COVID-19 [40, 41].

Существует четкая корреляция между количеством, функциональной активностью NK-клеток и тяжестью COVID-19. У пациентов с бессимптомным или легким течением заболевания, как правило, наблюдаются более высокие показатели количества и цитотоксической активности NK-клеток по сравнению с пациентами с тяжелой формой COVID-19, которая часто осложняется «цитокиновым штормом». Это подчеркивает важность NK-клеток в контроле вирусной инфекции и предотвращении развития тяжелых осложнений. У пациентов с тяжелым COVID-19 часто наблюдаются снижение экспрессии активирующих рецепторов NK-клеток (например, NKG2D, NKp46) и одновременное повышение экспрессии ингибирующих рецепторов (например, NKG2A). Этот дисбаланс приводит к функциональному истощению NK-клеток, снижая их способность эффективно бороться с инфекцией [45].

Формирование долгосрочного иммунитета к SARS-CoV-2 является важным направлением исследований. Недавние работы идентифицировали популяцию NK-клеток с фенотипом CD57+NKG2C+ у выздоравливающих пациентов. Эти клетки демонстрируют признаки «адаптивной» или «тренированной» иммунологической памяти, предполагая их потенциальную роль в долгосрочной защите от реинфекции. Это открытие открывает новые перспективы для разработки инновационных подходов к лечению и профилактике COVID-19, таких как клеточная терапия с использованием NK-клеток. Возможность «тренировать» NK-клетки *in vitro* и затем вводить их пациентам для усиления противовирусного иммунитета представляет собой перспективное направление исследований [46].

Влияние вакцинации и различных терапевтических препаратов на функцию НК-клеток при COVID-19 также активно изучается. Предварительные данные свидетельствуют о том, что некоторые типы вакцин, например, ДНК-вакцины, могут модулировать реакцию НК-клеток [44, 56], потенциально усиливая их противовирусную активность. Были исследования применения препаратов, таких как тоцилизумаб, для восстановления функции НК-клеток и контроля «цитокинового шторма». Показано, что тоцилизумаб может снижать воспаление и улучшать функциональное состояние НК-клеток, способствуя более эффективному контролю вирусной инфекции [18].

Глубокое понимание механизмов взаимодействия вируса с НК-клетками и разработка методов модуляции их активности являются критически важными для создания эффективных стратегий борьбы с COVID-19. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых методов лечения и профилактики, основанных на усилении врожденного иммунитета, в частности, функции НК-клеток.

Дендритные клетки. Дендритные клетки (ДК), играющие ключевую роль в запуске и регуляции иммунного ответа, являются важнейшим звеном в защите организма от SARS-CoV-2. Эти профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК) служат мостом между врожденным и адаптивным иммунитетом, определяя баланс между эффективной элиминацией вируса и потенциально опасным гипервоспалением. Разнообразие субпопуляций ДК, включающих плазмцитоидные ДК и обычные/миелоидные дендритные клетки ДК (с дальнейшим подразделением на cDC1 и cDC2), отражает их многогранную роль в противовирусной защите [29].

Плазмцитоидные ДК – ключевые продуценты ИФН-I, играющих решающую роль в ранней стадии вирусной инфекции. В ответ на вторжение SARS-CoV-2 плазмцитоидные ДК вырабатывают большое количество ИФН-I, ограничивая репликацию вируса и его распространение. Быстрый и адекватный ответ плазмцитоидных ДК с достаточной продукцией ИФН-I часто является определяющим фактором для благоприятного исхода на ранней стадии инфекции. Недостаточная продукция ИФН-I, напротив, может привести к неконтролируемой репликации вируса и развитию тяжелых форм COVID-19 [88].

Обычные/миелоидные ДК, локализованные в тимусе, селезенке, лимфоидных узлах и других тканях, специализируются на презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам, запуская адаптивный иммунный ответ. Различные субпопуляции обычных/миелоидных ДК (cDC1, эффективно презентующие антигены CD8+ Т-клеткам, и cDC2, ориентированные на CD4+ Т-клетки) играют различные роли в этом процессе, обеспечивая тонкую регуляцию иммунной реакции. Обычные/миелоидные ДК «обучают» Т-лимфоциты распознавать и уничтожать инфицированные SARS-CoV-2 клетки, формируя долгосрочный иммунитет и иммунологическую память. Присутствие ДК в дыхательных путях – основных воротах для SARS-CoV-2 – делает их стратегически важными сенсорами вирусной инвазии, но одновременно и потенциальными мишенями для вируса [101].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с ДК опосредуется S-белком вируса, который связывается с рецептором ACE2 на поверхности клеток-хозяев [48]. Наличие ACE2 на некоторых субпопуляциях ДК, включая интерстициальные ДК легких, делает возможным их прямое инфицирование. Однако вирус разработал различные стратегии иммуноэвазии, манипулируя функциями ДК для уклонения от иммунного надзора. Эти стратегии могут включать подавление продукции ИФН-I плазмцитоидными ДК, нарушение созревания и миграции ДК,

а также модуляцию экспрессии костимулирующих молекул, необходимых для эффективной презентации антигенов Т-лимфоцитам. Такая вирусная иммуносупрессия способствует ускользанию вируса от иммунной системы и прогрессированию инфекции [21].

Выводы. Представленные данные рисуют сложную и многогранную картину иммунного ответа при COVID-19, подтверждая критическое значение баланса между эффективным противовирусным ответом и предотвращением чрезмерного воспаления, особенно при тяжелых формах заболевания. Ключевые особенности иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19, выявленные в данном исследовании, позволяют углубить понимание патогенеза и наметить потенциальные терапевтические мишени.

Уменьшение количества NK-клеток при тяжелой форме COVID-19 свидетельствует о нарушении первой линии защиты от вируса. NK-клетки играют ключевую роль в раннем контроле вирусной репликации путем прямого цитоллиза инфицированных клеток и продукции ИФН- γ . Их дефицит создает благоприятные условия для распространения вируса. Напротив, повышенное количество NK-клеток при легких формах указывает на их защитную роль.

Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, характерное для тяжелых форм, подтверждает роль нейтрофильного воспаления в патогенезе COVID-19. Хотя нейтрофилы необходимы для уничтожения патогенов, их чрезмерная активация и высвобождение протеаз и активных форм кислорода могут приводить к повреждению легочной ткани. Увеличение количества нейтрофилов в тканях подтверждает их участие в локальном воспалении.

Двойственная роль моноцитов/макрофагов также подчеркивается в литературе. Наряду с увеличением общего числа моноцитов отмечается наличие как иммунорегуляторных субпопуляций, так и макрофагов, экспрессирующих профибротические гены (TREM2, TGFB2, SPP1). Это указывает на важность дальнейшего изучения фенотипической и функциональной гетерогенности макрофагов при COVID-19 для разработки таргетной терапии. Кроме того, повышенный уровень sCD14 и sCD163, вероятно, отражает активацию моноцитов/макрофагов и может служить маркером тяжести заболевания.

Снижение количества и функциональной активности дендритных клеток, особенно плазмацитоидных, при тяжелых формах COVID-19 нарушает эффективную презентацию антигена и развитие адаптивного иммунного ответа. Это может приводить к задержке формирования специфических Т-клеток и антител, что усугубляет течение болезни.

Лимфопения, особенно снижение количества Т-лимфоцитов, является одним из ключевых признаков тяжелого COVID-19. Функциональные нарушения Т-клеточного ответа, включая замедленное формирование SARS-CoV-2-специфических Th-клеток, способствуют неэффективному контролю вирусной репликации. Высокое соотношение CD4/CD8 при тяжелом течении может свидетельствовать о дисбалансе субпопуляций Т-лимфоцитов.

Хотя общее количество В-клеток может увеличиваться при тяжелой форме COVID-19, снижение числа антител-продуцирующих клеток указывает на нарушение гуморального иммунитета. Уменьшение переходных субпопуляций В-клеток с увеличением тяжести заболевания требует дальнейших исследований. Подтвержденная роль TNF- α , IFN- γ и IL-6 в развитии цитокинового шторма является важным наблюдением. Высокие уровни этих цитокинов у пациентов

с тяжелым COVID-19 подчеркивают необходимость разработки терапевтических стратегий, направленных на подавление чрезмерного воспаления.

Полученные данные могут быть использованы для разработки новых диагностических и прогностических маркеров, а также для создания эффективных методов иммунотерапии, направленных на коррекцию нарушений иммунной системы и предотвращение развития тяжелых осложнений. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на детальном изучении механизмов взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, а также на поиске новых терапевтических мишеней.

Литература

1. Биохимические и иммунологические аспекты патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома / Н.Б. Пилькевич, В.А. Марковская, О.В. Яворская и др. // Медицина. 2024. Т. 12, № 3. С. 103–117. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-103-117.
2. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению / Д.В. Горенков, Л.М. Хантимирова, В.А. Шевцов и др. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20, № 1. С. 6–20. DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
3. Иванис В.А., Попов А.Ф., Краскина В.А. Анализ летальных исходов от COVID-19 в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2023. № 2 (92). С. 54–59. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-54-59.
4. Клеточные и гуморальные факторы врожденного противовирусного иммунитета / А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, В.Я. Апчел, В.Н. Цыган // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 4. С. 751–764. DOI: 10.17816/brmma108136.
5. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 9, № 2 (33). С. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
6. Мамедов М.К. Врожденный иммунитет: современная концепция // Биомедицина (Баку). 2010. № 2. С. 3–9.
7. Массовый некроз нейтрофилов в мазке периферической крови человека как неблагоприятный прогностический фактор исхода вирусных инфекций на примере SARS-CoV-2 / Н.С. Золотухина, С.М. Мирошниченко, А.И. Субботовская, М.И. Воевода // Клиническая и экспериментальная морфология. 2025. Т. 14, № 1. С. 37–45. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.37-45.
8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинко-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина и др. // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10, № 2 (52). С. 87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
9. Роль нейтрофилов в патогенезе COVID-19 (обзор литературы) / Л.А. Ащина, Н.И. Баранова, Н.И. Мукуляк, Д.И. Журавлёв // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 1 (69). С. 178–193. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-1-18.
10. Система интерферона при COVID-19 / А.Н. Наровлянский, Ф.И. Ершов, А.В. Санин, А.В. Прохин // Иммунология. 2022. Т. 43, № 3. С. 245–254. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254.
11. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440.
12. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор) / А.Ю. Анисенкова, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота и др. // Профилактическая и клиническая медицина. 2021. № 1. С. 89–95. DOI: 10.47843/2074-9120_2021_1_89.
13. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов и др. // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 311–326. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
14. Шумлей Й., Есиюки К., Кусуки Н. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 9, № 4 (35). С. 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
15. Antonioli L., Fornai M., Pellegrini C., Blandizzi C. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, vol. 17(6), pp. 672–674. DOI: 10.1038/s41423-020-0450-7.
16. Ashhurst A.S., Johansen M.D., Maxwell J.W.C. et al. Mucosal TLR2-activating protein-based vaccination induces potent pulmonary immunity and protection against SARS-CoV-2 in mice. *Nat. Commun.*, 2022, vol. 13(1), 6972. DOI: 10.1038/s41467-022-34297-3.

17. Barnova M., Bobcakova A., Urdova V. et al. Inhibitory immune checkpoint molecules and exhaustion of T cells in COVID-19. *Physiol. Res.*, 2021, vol. 70(s2), pp. S227–S247. DOI: 10.33549/physiolres.934757.
18. Barrett D. IL-6 Blockade in Cytokine Storm Syndromes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2024, vol. 1448, pp. 565–572. DOI: 10.1007/978-3-031-59815-9_37.
19. Blot M., Bour J.B., Quenot J.P. et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome [published correction appears in *J. Transl. Med.* 2021 Mar 8;19(1):100. DOI: 10.1186/s12967-021-02746-0.]. *J. Transl. Med.*, 2020, vol. 18(1), 457. DOI: 10.1186/s12967-020-02646-9.
20. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*, 2021, vol. 27(5), pp. 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.
21. Cai G., Du M., Bossé Y. et al. SARS-CoV-2 Impairs Dendritic Cells and Regulates DC-SIGN Gene Expression in Tissues. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22(17), 9228. DOI: 10.3390/ijms22179228.
22. Carsetti R., Zaffina S., Piano Mortari E. et al. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 610300. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610300.
23. Castanier C., Zemirli N., Portier A. et al. MAVS ubiquitination by the E3 ligase TRIM25 and degradation by the proteasome is involved in type I interferon production after activation of the antiviral RIG-I-like receptors. *BMC Biol.*, 2012, vol. 10, 44. DOI: 10.1186/1741-7007-10-44.
24. Cheng J., Wang H., Li C. et al. Characteristics of cytokines/chemokines associated with disease severity and adverse prognosis in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 2024, vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1464545.
25. Cong B., Dong X., Yang Z. et al. Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals Slamf9 macrophages involved in viral clearance and inflammation resolution. *Cell Discov.*, 2024, vol. 10(1), 104. DOI: 10.1038/s41421-024-00734-4.
26. Date Y., Ebisawa M., Fukuda S. et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int. Immunol.*, 2017, vol. 29(10), pp. 471–478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.
27. Delaunay C., Pollastri S., Thépaut M. et al. Unprecedented selectivity for homologous lectin targets: differential targeting of the viral receptors L-SIGN and DC-SIGN. *Chem. Sci.*, 2024, Published online Aug. 27. DOI: 10.1039/d4sc02980a.
28. D'Rozario R., Raychaudhuri D., Bandopadhyay P. et al. Circulating Interleukin-8 Dynamics Parallels Disease Course and Is Linked to Clinical Outcomes in Severe COVID-19. *Viruses.*, 2023, vol. 15(2), 549. DOI: 10.3390/v15020549.
29. Falck-Jones S., Österberg B., Smed-Sörensen A. Respiratory and systemic monocytes, dendritic cells, and myeloid-derived suppressor cells in COVID-19: Implications for disease severity. *J. Intern. Med.*, 2023, vol. 293(2), pp. 130–143. DOI: 10.1111/joim.13559.
30. Frazier W.J., Hall M.W. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr Clin. North. Am.*, 2008, vol. 55(3), pp. 647–668. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.02.009.
31. Frischbutter S., Durek P., Witkowski M. et al. Serum TGF- β as a predictive biomarker for severe disease and fatality of COVID-19. *Eur. J. Immunol.*, 2023, vol. 53(10), e2350433. DOI: 10.1002/eji.202350433.
32. Galeano Reyes S.A., Dhimes Tejeda P., Steen B. et al. Cytopathological Findings in Bronchoalveolar Lavage from Patients with COVID-19. *Acta Cytol.*, 2022, vol. 66(6), pp. 532–541. DOI: 10.1159/000525339.
33. Gallo O., Locatello L.G., Mazzoni A. et al. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol.*, 2021, vol. 14(2), pp. 305–316. DOI: 10.1038/s41385-020-00359-2.
34. Ge J. The COVID-19 pandemic in China: from dynamic zero-COVID to current policy. COVID-19-Pandemie in China: von der dynamischen Null-COVID- zur heutigen Politik. *Herz.*, 2023, vol. 48(3), pp. 226–228. DOI: 10.1007/s00059-023-05183-5.
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6588–6599. DOI: 10.1172/JCI1141054.
36. Gunasena M., Alles M., Wijewantha Y. et al. Synergy Between NK Cells and Monocytes in Potentiating Cardiovascular Disease Risk in Severe COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2024, vol. 44(10), pp. e243–e261. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321085.
37. Gupta G., Shareef I., Tomar S. et al. Th1/Th2/Th17 Cytokine Profile among Different Stages of COVID-19 Infection. *Natl. Acad. Sci. Lett.*, 2022, vol. 45(4), pp. 363–369. DOI: 10.1007/s40009-022-01123-9.
38. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(3), 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716.

39. Gutierrez-Chavez C., Aperigüe-Lira S., Ortiz-Saavedra B., Paz I. Chemokine receptors in COVID-19 infection. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2024, vol. 388, pp. 53–94. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2024.05.002.
40. Hammer Q., Cuapio A., Bister J. et al. NK cells in COVID-19-from disease to vaccination. *J. Leukoc. Biol.*, 2023, vol. 114(5), pp. 507–512. DOI: 10.1093/jleuko/qiad031.
41. Hasan M.Z., Islam S., Matsumoto K., Kawai T. SARS-CoV-2 infection initiates interleukin-17-enriched transcriptional response in different cells from multiple organs. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11(1), 16814. DOI: 10.1038/s41598-021-96110-3. Published 2021 Aug 19.
42. Hasan M.Z., Claus M., Krüger N. et al. SARS-CoV-2 infection induces adaptive NK cell responses by spike protein-mediated induction of HLA-E expression. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2024, vol. 13(1), 2361019. DOI: 10.1080/22221751.2024.2361019.
43. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*, 2022, vol. 30(3), pp. 789–798. DOI: 10.1007/s10787-022-00992-2.
44. Hayashi H., Sun J., Yanagida Y. et al. Preclinical study of a DNA vaccine targeting SARS-CoV-2. *Curr. Res. Transl. Med.*, 2022, vol. 70(4), 103348. DOI: 10.1016/j.retram.2022.103348.
45. Hernández-Blanco C., Al-Akioui-Sanz K., Herrera L. et al. The phase I RELEASE clinical trial to evaluate the safety of NK cells in COVID-19. *iScience*, 2024, vol. 28(2), 111698. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111698.
46. Herrera L., Martín-Inaraja M., Santos S. et al. Identifying SARS-CoV-2 'memory' NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. *Immunology*, 2022, vol. 165(2), pp. 234–249. DOI: 10.1111/imm.13432.
47. Holmes E.C. The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annu. Rev. Virol.*, 2024, vol. 11(1), pp. 21–42. DOI: 10.1146/annurev-virology-093022-013037.
48. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat. Rev. Microbiol.* 2022 May;20(5):315. DOI: 10.1038/s41579-022-00711-2.]. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, vol. 19(3), pp. 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
49. Isazadeh A., Heris J.A., Shahabi P. et al. Pattern-recognition receptors (PRRs) in SARS-CoV-2. *Life Sci.*, 2023, vol. 329, 121940. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121940.
50. Jalloh S., Olejnik J., Berrigan J. et al. CD169-mediated restrictive SARS-CoV-2 infection of macrophages induces pro-inflammatory responses. *PLoS. Pathog.*, 2022, vol. 18(10), e1010479. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010479.
51. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents [published correction appears in *J. Hosp. Infect.* 2020 Jun 17:S0195-6701(20)30285-1. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.06.001.]. *J. Hosp. Infect.*, 2020, vol. 104(3), pp. 246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
52. Kared H., Redd A.D., Bloch E.M. et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J. Clin. Invest.*, 2021, vol. 131(5), e145476. DOI: 10.1172/JCI145476.
53. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J. Transl. Med.*, 2022, vol. 20(1), 542. DOI: 10.1186/s12967-022-03767-z.
54. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S. et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell.*, 2021, vol. 184(1), pp. 149–168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
55. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93(5), pp. 2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826.
56. La Sala L., Gandini S., Bruno A. et al. SARS-CoV-2 Immunization Orchestrates the Amplification of IFN γ -Producing T Cell and NK Cell Persistence. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, 798813. DOI: 10.3389/fimmu.2022.798813.
57. Lee J., Ahn G.-W., Choi J.-Y. et al. Role of lymphoid lineage cells aberrantly expressing alarmins S100A8/A9 in determining the severity of COVID-19. *Genomics & Informatics.*, 2022, vol. 20(2), e17. DOI: 10.5808/gi.22006.
58. Ma M., Jiang W., Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity*, 2024, vol. 57(4), pp. 752–771. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.002.
59. Margaroli C., Fram T., Sharma N.S. et al. Interferon-dependent signaling is critical for viral clearance in airway neutrophils. *JCI Insight*, 2023, vol. 8(10), e167042. Published 2023 May 22. DOI: 10.1172/jci.insight.167042.
60. Matic S., Popovic S., Djurdjevic P. et al. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocyte subsets. *PLoS One*, 2020, vol. 15(12), e0241097. DOI: 10.1371/journal.pone.0241097.
61. Mazaleuskaya L., Veltrop R., Ikpeze N. et al. Protective role of Toll-like Receptor 3-induced type I interferon in murine coronavirus infection of macrophages. *Viruses*, 2012, vol. 4(5), pp. 901–923. DOI: 10.3390/v4050901.
62. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [published correction appears in *Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jul;20(7):448. DOI:

10.1038/s41577-020-0353-y]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20(6), pp. 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.

63. Oja A.E., Saris A., Ghandour C.A. et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T- and B-cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *Eur. J. Immunol.*, 2020, vol. 50(12), pp. 1998–2012. DOI: 10.1002/eji.202048908.

64. Oja A.E., van Lier R.A.W., Hombrink P. Two sides of the same coin: Protective versus pathogenic CD4 resident memory T cells. *Sci. Immunol.*, 2022, vol. 7(70), eabf9393. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf9393.

65. Panda R., Castanheira F.V., Schlechte J.M. et al. A functionally distinct neutrophil landscape in severe COVID-19 reveals opportunities for adjunctive therapies. *JCI Insight*, 2022, vol. 7(2), e152291. DOI: 10.1172/jci.insight.152291.

66. Papageorgiou D., Gogos C., Akinosoglou K. Macrophage Activation Syndrome in Viral Sepsis. *Viruses*, 2024, vol. 16(7), 1004. DOI: 10.3390/v16071004.

67. Paranga T.G., Mitu I., Pavel-Tanasa M. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Exploring IL-6 Signaling and Cytokine-Microbiome Interactions as Emerging Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25(21), 11411. DOI: 10.3390/ijms252111411.

68. Payen D., Cravat M., Maadadi H. et al. A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 580250. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580250.

69. Peng J., Qi D., Yuan G. et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34(10), e23475. DOI: 10.1002/jcla.23475.

70. Ramasamy S., Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis [published correction appears in *Clin. Microbiol. Rev.* 2021 Dec 15;34(4):e0016321. DOI: 10.1128/CMR.00163-21.]. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2021, vol. 34(3), e00299-20. DOI: 10.1128/CMR.00299-20.

71. Salvi V., Nguyen H.O., Sozio F. et al. SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. *JCI Insight*, 2021, vol. 6(18), e150542. DOI: 10.1172/jci.insight.150542.

72. Sanchez David R.Y., Combredet C., Najburg V. et al. LGP2 binds to PACT to regulate RIG-I and MDA5-mediated antiviral responses. *Sci. Signal.*, 2019, vol. 12(601), eaar3993. DOI: 10.1126/scisignal.aar3993 Published 2019 Oct 1.

73. Sato K., Kawakami K. PAMPs and Host Immune Response in Cryptococcal Infection. *Med. Mycol. J.*, 2022, vol. 63(4), pp. 133–138. DOI: 10.3314/mmj.22.005.

74. Sattler A., Angermair S., Stockmann H. et al. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6477–6489. DOI: 10.1172/JCI140965.

75. Sattler A., Gamradt S., Proß V. et al. CD3 downregulation identifies high-avidity, multipotent SARS-CoV-2 vaccine- and recall antigen-specific Th cells with distinct metabolism. *JCI Insight*, 2024, vol. 9(4), e166833. DOI: 10.1172/jci.insight.166833.

76. Schifanella L., Anderson J., Wieking G. et al. The Defenders of the Alveolus Succumb in COVID-19 Pneumonia to SARS-CoV-2 and Necroptosis, Pyroptosis, and PANoptosis. *J. Infect. Dis.*, 2023, vol. 227(11), pp. 1245–1254. DOI: 10.1093/infdis/jiad056.

77. Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*, 2021, vol. 184(7), pp. 1671–1692. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.029.

78. Sepahi A., Salinas I. The evolution of nasal immune systems in vertebrates. *Mol Immunol.*, 2016, vol. 69, pp. 131–138. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.008.

79. Sharma A., Kontodimas K., Bosmann M. The MAVS Immune Recognition Pathway in Viral Infection and Sepsis. *Antioxid. Redox Signal.*, 2021, vol. 35(16), pp. 1376–1392. DOI: 10.1089/ars.2021.0167.

80. Sosa-Hernández V.A., Torres-Ruiz J., Cervantes-Díaz R. et al. B Cell Subsets as Severity-Associated Signatures in COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 611004. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611004.

81. Soyüğült Ş., Öksüzler Çimşir D., Öncül A. et al. Analysis of peripheral lymphocyte subsets and T-cell exhaustion in SARS-CoV-2 Infection. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda periferik lenfosit alt gruplarının ve T hücre yorgunluğunun değerlendirilmesi. *Tuberk. Toraks.*, 2024, vol. 72(2), pp. 152–166. DOI: 10.5578/tt.202402929.

82. Su H.C., Jing H., Zhang Y. Members of the COVID Human Genetic Effort, Casanova J.L. Interfering with Interferons: A Critical Mechanism for Critical COVID-19 Pneumonia. *Annu. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 41, pp. 561–585. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101921-050835.

83. Sun S., Cai X., Wang H. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin. Chim. Acta*, 2020, vol. 507, pp. 174–180. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024.

84. Takahashi T., Nakano Y., Onomoto K. et al. Virus Sensor RIG-I Represses RNA Interference by Interacting with TRBP through LGP2 in Mammalian Cells. *Genes (Basel)*, 2018, vol. 9(10), 511. DOI: 10.3390/genes9100511.

85. Tripathy A.S., Wagh P., Akolkar K. et al. Association of inhibitory NKG2A and activating NKG2D natural killer cell receptor genes with resistance to SARS-CoV-2 infection in a western Indian population. *Arch. Virol.*, 2023, vol. 168(9), 237. DOI: 10.1007/s00705-023-05861-z.
86. Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad. Med. J.*, 2020, vol. 96(1142), pp. 753–758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
87. van der Mescht M.A., de Beer Z., Steel H.C. et al. Aberrant innate immune profile associated with COVID-19 mortality in Pretoria, South Africa. *Clinical Immunology*, 2024, vol. 266, 110323. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110323.
88. Van der Sluis R.M., Holm C.K., Jakobsen M.R. Plasmacytoid dendritic cells during COVID-19: Ally or adversary? *Cell. Rep.*, 2022, vol. 40(4), 111148. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111148.
89. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382(16), pp. 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
90. Villalobos-Gómez F.D.R., Palacios-Marmolejo A., Salinas-Gutiérrez R., Lagunes-Servín H.E. Respuesta inmune innata de interferón gamma en pacientes graves positivos a COVID-19 [Innate immune response to interferon gamma in severe Covid-19 positive patients]. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.*, 2025, vol. 63(2), e6353. DOI: 10.5281/zenodo.14617070.
91. Walter M.R. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 606489. DOI: 10.3389/fimmu.2020.606489.
92. Wang J.G., Zhong Z.J., Mo Y.F. et al. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1146–1157. DOI: 10.26355/eurev20210124685.
93. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5(48), eabd2071. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd2071.
94. Wigerblad G., Warner S.A., Ramos-Benitez M.J. et al. Spleen tyrosine kinase inhibition restores myeloid homeostasis in COVID-19. *Science Advances*, 2023, vol. 9(1), eade8272. DOI: 10.1126/sciadv.ade8272.
95. Wu T.T., Travaglini K.J., Rustagi A. et al. Interstitial macrophages are a focus of viral takeover and inflammation in COVID-19 initiation in human lung. *J. Exp. Med.*, 2024, vol. 221(6), e20232192. DOI: 10.1084/jem.20232192.
96. Yang Q., Song W., Reheman H. et al. PANoptosis, an indicator of COVID-19 severity and outcomes. *Brief. Bioinform.*, 2024, vol. 25(3), bbae124. DOI: 10.1093/bib/bbae124.
97. Yip C.Y.C., Yap E.S., De Mel S. et al. Temporal changes in immune blood cell parameters in COVID-19 infection and recovery from severe infection. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 190(1), pp. 33–36. DOI: 10.1111/bjh.16847.
98. Zafarani A., Razizadeh M.H., Pashangzadeh S. et al. Natural killer cells in COVID-19: from infection, to vaccination and therapy. *Future. Virol.*, 2023. DOI: 10.2217/fvl-2022-0040.
99. Zhao X.N., You Y., Cui X.M. et al. Single-cell immune profiling reveals distinct immune response in asymptomatic COVID-19 patients. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2021, vol. 6(1), 342. DOI: 10.1038/s41392-021-00753-7.
100. Zhou Y.Z., Teng X.B., Han M.F. et al. The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1097–1100. DOI: 10.26355/eurev20210124680.
101. Zingaropoli M.A., Nijhawan P., Carraro A. et al. Increased sCD163 and sCD14 Plasmatic Levels and Depletion of Peripheral Blood Pro-Inflammatory Monocytes, Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, 627548. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627548.

МИХАЙЛОВ АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (mao1991@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-3629>).

ПЛЕХОВА НАТАЛЬЯ ГЕННАДЬЕВНА – доктор биологических наук, заведующая междисциплинарным научно-исследовательским центром, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (pl_nat@hotmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>).

ТОРОПКОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА – врач-гастроэнтеролог, Краевая клиническая больница № 2, Россия, Владивосток (nedovesova73@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5204-809X>).

СОКОТУН СВЕТЛАНА АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (sokotun.s@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3807-3259>).

БЕЛЕВИЧ ИВАН ОЛЕГОВИЧ – ассистент кафедры инфекционных болезней, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, Владивосток (belevich_1998@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9480-2199>).

Aleksandr O. MIKHAILOV, Natalya G. PLEKHOVA, Lyudmila A. TOROPKOVA,
Svetlana A. SOKOTUN, Ivan O. BELEVICH

THE ROLE OF INNATE IMMUNE CELLS IN THE PATHOGENESIS OF CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY SARS-CoV-2

Key words: SARS-CoV-2, COVID –19, cellular immunity, innate immunity.

This article, based on a literature review, presents current data on the role of innate immunity cells in the pathogenesis of coronavirus infection. The relationship between activation of various innate immune cells and the severity of COVID-19 is investigated. In particular, the role of neutrophils, lymphocytes, dendritic cells, NK cells and cells expressing HLA-DR in COVID-19 is considered. The review places emphasis on complex interaction between these cells in forming an effective immune response against SARS-CoV-2, as well as their contribution to inflammatory processes that can lead to severe course of the disease. Further research is needed to fully elucidate the mechanisms by which these cells contribute to both protection and pathology development in COVID-19, which will be crucial for the development of effective therapeutic strategies. This awareness will contribute to a better understanding of the immune response to SARS-CoV-2 infection and development of targeted therapies. The review also discusses the potential of modulating the innate immune response to improve clinical outcomes in patients with COVID-19. Finally, the article identifies areas where further research is needed to fully understand the complex interrelationship of innate immune cells in the context of SARS-CoV-2 infection.

References

1. Pil'kevich N.B., Markovskaya V.A., Yavorskaya O.V. et al. *Biokhimicheskie i immunologicheskie aspekty patofiziologii ostrogo respiratornogo distress-sindroma* [Biochemical and immunological aspects of the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome]. *Meditcina*, 2024, vol. 12, no. 3, pp. 103–117. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-103-117.
2. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A. et al. *Vspyshka novogo infektsionnogo zabolevaniya COVID-19: β-koronavirusy kak ugroza global'nomu zdoravookhraneniyu* [Outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global health]. *BIOperaty. Profilaktika, diagnostika, lecheni*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 6–20. DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
3. Ivanis V.A., Popov A.F., Kraskina V.A. *Analiz letal'nykh iskhodov ot COVID-19 v Primorskom krae* [Analysis of fatal outcomes from COVID-19 in Primorsky Krai]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2023, no. 2 (92), pp. 54–59. DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-54-59.
4. Moskalev A.V., Gumilevskii B.Yu., Apchel V.Ya., Tsygan V.N. *Kletochnye i gumoral'nye faktory vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta* [Cellular and humoral factors of innate antiviral immunity]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 751–764. DOI: 10.17816/bmma108136.
5. Malinnikova E.Yu. *Novaya koronavirusnaya infektsiya. Segodnyashnii vzglyad na pandemiyu XXI veka* [New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the 21st century]. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 2020, vol. 9, no. 2(33), pp. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
6. Mamedov M.K. *Vrozhdennyi immunitet: sovremennaya kontseptsiya* [Innate immunity: a modern concept]. *Biomeditsina (Baku)*, 2010, no. 2, pp. 3–9.
7. Zolotukhina N.S., Miroshnichenko S.M., Subbotovskaya A.I., Voevoda M.I. *Massovy nekroz neutrofilov v mazke perifericheskoi krovi cheloveka kak neblagopriyatnyi prognosticheskii faktor iskhoda virusnykh infektsii na primere SARS-CoV-2* [Massive necrosis of neutrophils in a human peripheral blood smear as an unfavorable prognostic factor for the outcome of viral infections using SARS-CoV-2 as an example]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, 2025, vol. 14, no. 1, pp. 37–45. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.37-45.
8. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. et al. *Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty* [New coronavirus infection (COVID-19): clinical and

epidemiological aspects]. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*, 2020, vol. 10, no. 2(52), pp. 87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.

9. Ashchina L.A., Baranova N.I., Mikulyak N.I., Zhuravlev D.I. *Rol' neutrofilov v patogeneze COVID-19 (obzor literatury)* [The role of neutrophils in the pathogenesis of COVID-19 (literature review)]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*, 2024, no. 1(69), pp. 178–193. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-1-18.

10. Narovlyanskii A.N., Ershov F.I., Sanin A.V., Pronin A.V. *Sistema interferona pri COVID-19* [Interferon system in COVID-19]. *Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 245–254. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254.

11. Smirnov V.S., Totolyan A.A. *Vrozhdennyi immunitet pri koronavirusnoi infektsii* [Innate immunity in coronavirus infection]. *Infektsiya i immunitet*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440.

12. Anisenkova A.Yu., Vologzhanin D.A., Golota A.S. et al. *Tsitokinovyi shtorm pri COVID-19 (nauchnyi obzor)* [Cytokine storm in COVID-19 (scientific review)]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2021, no. 1, pp. 89–95. DOI: 10.47843/2074-9120_2021_1_89.

13. Arsent'eva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K. et al. *Tsitokiny v plazme krovi bol'nykh COVID-19 v ostroi faze zabolevaniya i faze polnogo vyzdorovleniya* [Cytokines in the blood plasma of patients with COVID-19 in the acute phase of the disease and the phase of complete recovery]. *Meditsinskaya immunologiya*, 2021, vol. 23, no. 2, pp. 311–326. DOI: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.

14. Shumpei I., Esiyuki K., Kusuki N. *Novaya koronavirusnaya bolezni' (COVID-19) i "tsitokinovyi shtorm". Perspektivy effektivnogo lecheniya s tochki zreniya patofiziologii vospalitel'nogo protsessa* [New coronavirus disease (COVID-19) and "cytokine storm". Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process]. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 2020, vol. 9, no. 4 (35), pp. 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

15. Antoniolli L., Fornai M., Pellegrini C., Blandizzi C. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, vol. 17(6), pp. 672–674. DOI: 10.1038/s41423-020-0450-7.

16. Ashhurst A.S., Johansen M.D., Maxwell J.W.C. et al. Mucosal TLR2-activating protein-based vaccination induces potent pulmonary immunity and protection against SARS-CoV-2 in mice. *Nat. Commun.*, 2022, vol. 13(1), 6972. DOI: 10.1038/s41467-022-34297-3.

17. Barnova M., Bobcakova A., Urdova V. et al. Inhibitory immune checkpoint molecules and exhaustion of T cells in COVID-19. *Physiol. Res.*, 2021, vol. 70(s2), pp. S227–S247. DOI: 10.33549/physiolres.934757.

18. Barrett D. IL-6 Blockade in Cytokine Storm Syndromes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2024, vol. 1448, pp. 565–572. DOI: 10.1007/978-3-031-59815-9_37.

19. Blot M., Bour J.B., Quenot J.P. et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome [published correction appears in *J. Transl. Med.* 2021 Mar 8;19(1):100. DOI: 10.1186/s12967-021-02746-0.]. *J. Transl. Med.*, 2020, vol. 18(1), 457. DOI: 10.1186/s12967-020-02646-9.

20. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*, 2021, vol. 27(5), pp. 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.

21. Cai G., Du M., Bossé Y. et al. SARS-CoV-2 Impairs Dendritic Cells and Regulates DC-SIGN Gene Expression in Tissues. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22(17), 9228. DOI: 10.3390/ijms22179228.

22. Carsetti R., Zaffina S., Piano Mortari E. et al. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 610300. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610300.

23. Castanier C., Zemirli N., Portier A. et al. MAVS ubiquitination by the E3 ligase TRIM25 and degradation by the proteasome is involved in type I interferon production after activation of the antiviral RIG-I-like receptors. *BMC Biol.*, 2012, vol. 10, 44. DOI: 10.1186/1741-7007-10-44.

24. Cheng J., Wang H., Li C. et al. Characteristics of cytokines/chemokines associated with disease severity and adverse prognosis in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 2024, vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1464545.

25. Cong B., Dong X., Yang Z. et al. Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals Slamf9 macrophages involved in viral clearance and inflammation resolution. *Cell Discov.*, 2024, vol. 10(1), 104. DOI: 10.1038/s41421-024-00734-4.

26. Date Y., Ebisawa M., Fukuda S. et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int. Immunol.*, 2017, vol. 29(10), pp. 471–478. DOI: 10.1093/intimm/dxx064.

27. Delaunay C., Pollastri S., Thépaut M. et al. Unprecedented selectivity for homologous lectin targets: differential targeting of the viral receptors L-SIGN and DC-SIGN. *Chem. Sci.*, 2024, Published online Aug. 27. DOI: 10.1039/d4sc02980a.

28. D'Rozario R., Raychaudhuri D., Bandopadhyay P. et al. Circulating Interleukin-8 Dynamics Parallels Disease Course and Is Linked to Clinical Outcomes in Severe COVID-19. *Viruses.*, 2023, vol. 15(2), 549. DOI: 10.3390/v15020549.

29. Falck-Jones S., Österberg B., Smed-Sörensen A. Respiratory and systemic monocytes, dendritic cells, and myeloid-derived suppressor cells in COVID-19: Implications for disease severity. *J. Intern. Med.*, 2023, vol. 293(2), pp. 130–143. DOI: 10.1111/joim.13559.
30. Frazier W.J., Hall M.W. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr Clin. North. Am.*, 2008, vol. 55(3), pp. 647–668. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.02.009.
31. Frischbutter S., Durek P., Witkowski M. et al. Serum TGF- β as a predictive biomarker for severe disease and fatality of COVID-19. *Eur. J. Immunol.*, 2023, vol. 53(10), e2350433. DOI: 10.1002/eji.202350433.
32. Galeano Reyes S.A., Dhimes Tejeda P., Steen B. et al. Cytopathological Findings in Bronchoalveolar Lavage from Patients with COVID-19. *Acta Cytol.*, 2022, vol. 66(6), pp. 532–541. DOI: 10.1159/000525339.
33. Gallo O., Locatello L.G., Mazzoni A. et al. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol.*, 2021, vol. 14(2), pp. 305–316. DOI: 10.1038/s41385-020-00359-2.
34. Ge J. The COVID-19 pandemic in China: from dynamic zero-COVID to current policy. COVID-19-Pandemie in China: von der dynamischen Null-COVID- zur heutigen Politik. *Herz.*, 2023, vol. 48(3), pp. 226–228. DOI: 10.1007/s00059-023-05183-5.
35. Gong F., Dai Y., Zheng T. et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6588–6599. DOI: 10.1172/JCI141054.
36. Gunasena M., Alles M., Wijewantha Y. et al. Synergy Between NK Cells and Monocytes in Potentiating Cardiovascular Disease Risk in Severe COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2024, vol. 44(10), pp. e243–e261. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321085.
37. Gupta G., Shareef I., Tomar S. et al. Th1/Th2/Th17 Cytokine Profile among Different Stages of COVID-19 Infection. *Natl. Acad. Sci. Lett.*, 2022, vol. 45(4), pp. 363–369. DOI: 10.1007/s40009-022-01123-9.
38. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(3), 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716.
39. Gutierrez-Chavez C., Apperigue-Lira S., Ortiz-Saavedra B., Paz I. Chemokine receptors in COVID-19 infection. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2024, vol. 388, pp. 53–94. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2024.05.002.
40. Hammer Q., Cuapio A., Bister J. et al. NK cells in COVID-19-from disease to vaccination. *J. Leukoc. Biol.*, 2023, vol. 114(5), pp. 507–512. DOI: 10.1093/jleuko/qiad031.
41. Hasan M.Z., Islam S., Matsumoto K., Kawai T. SARS-CoV-2 infection initiates interleukin-17-enriched transcriptional response in different cells from multiple organs. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11(1), 16814. DOI: 10.1038/s41598-021-96110-3. Published 2021 Aug 19.
42. Hasan M.Z., Claus M., Krüger N. et al. SARS-CoV-2 infection induces adaptive NK cell responses by spike protein-mediated induction of HLA-E expression. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2024, vol. 13(1), 2361019. DOI: 10.1080/22221751.2024.2361019.
43. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*, 2022, vol. 30(3), pp. 789–798. DOI: 10.1007/s10787-022-00992-2.
44. Hayashi H., Sun J., Yanagida Y. et al. Preclinical study of a DNA vaccine targeting SARS-CoV-2. *Curr. Res. Transl. Med.*, 2022, vol. 70(4), 103348. DOI: 10.1016/j.retram.2022.103348.
45. Hernández-Blanco C., Al-Akioui-Sanz K., Herrera L. et al. The phase I RELEASE clinical trial to evaluate the safety of NK cells in COVID-19. *iScience*, 2024, vol. 28(2), 111698. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111698.
46. Herrera L., Martin-Inaraja M., Santos S. et al. Identifying SARS-CoV-2 'memory' NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy. *Immunology*, 2022, vol. 165(2), pp. 234–249. DOI: 10.1111/imm.13432.
47. Holmes E.C. The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annu. Rev. Virol.*, 2024, vol. 11(1), pp. 21–42. DOI: 10.1146/annurev-virology-093022-013037.
48. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat. Rev. Microbiol.* 2022 May;20(5):315. DOI: 10.1038/s41579-022-00711-2.]. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, vol. 19(3), pp. 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
49. Isazadeh A., Heris J.A., Shahabi P. et al. Pattern-recognition receptors (PRRs) in SARS-CoV-2. *Life Sci.*, 2023, vol. 329, 121940. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121940.
50. Jalloh S., Olejnik J., Berrigan J. et al. CD169-mediated restrictive SARS-CoV-2 infection of macrophages induces pro-inflammatory responses. *PLoS. Pathog.*, 2022, vol. 18(10), e1010479. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010479.
51. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents [published correction appears in *J. Hosp. Infect.* 2020 Jun 17:S0195-6701(20)30285-1. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.06.001.]. *J. Hosp. Infect.*, 2020, vol. 104(3), pp. 246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
52. Kared H., Redd A.D., Bloch E.M. et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J. Clin. Invest.*, 2021, vol. 131(5), e145476. DOI: 10.1172/JCI145476.

53. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J. Transl. Med.*, 2022, vol. 20(1), 542. DOI: 10.1186/s12967-022-03767-z.
54. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S. et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell.*, 2021, vol. 184(1), pp. 149–168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
55. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93(5), pp. 2735–2739. DOI: 10.1002/jmv.26826.
56. La Sala L., Gandini S., Bruno A. et al. SARS-CoV-2 Immunization Orchestrates the Amplification of IFN γ -Producing T Cell and NK Cell Persistence. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, 798813. DOI: 10.3389/fimmu.2022.798813.
57. Lee J., Ahn G.-W., Choi J.-Y. et al. Role of lymphoid lineage cells aberrantly expressing alarmins S100A8/A9 in determining the severity of COVID-19. *Genomics & Informatics.*, 2022, vol. 20(2), e17. DOI: 10.5808/gi.22006.
58. Ma M., Jiang W., Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity*, 2024, vol. 57(4), pp. 752–771. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.002.
59. Margaroli C., Fram T., Sharma N.S. et al. Interferon-dependent signaling is critical for viral clearance in airway neutrophils. *JCI Insight*, 2023, vol. 8(10), e167042. Published 2023 May 22. DOI: 10.1172/jci.insight.167042.
60. Matic S., Popovic S., Djurdjevic P. et al. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocyte subsets. *PLoS One*, 2020, vol. 15(12), e0241097. DOI: 10.1371/journal.pone.0241097.
61. Mazaleuskaya L., Veltrop R., Ikpeze N. et al. Protective role of Toll-like Receptor 3-induced type I interferon in murine coronavirus infection of macrophages. *Viruses*, 2012, vol. 4(5), pp. 901–923. DOI: 10.3390/v4050901.
62. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [published correction appears in *Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jul;20(7):448. DOI: 10.1038/s41577-020-0353-y]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20(6), pp. 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
63. Oja A.E., Saris A., Ghandour C.A. et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T- and B-cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *Eur. J. Immunol.*, 2020, vol. 50(12), pp. 1998–2012. DOI: 10.1002/eji.202048908.
64. Oja A.E., van Lier R.A.W., Hombrink P. Two sides of the same coin: Protective versus pathogenic CD4 resident memory T cells. *Sci. Immunol.*, 2022, vol. 7(70), eabf9393. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf9393.
65. Panda R., Castanheira F.V., Schlechte J.M. et al. A functionally distinct neutrophil landscape in severe COVID-19 reveals opportunities for adjunctive therapies. *JCI Insight*, 2022, vol. 7(2), e152291. DOI: 10.1172/jci.insight.152291.
66. Papageorgiou D., Gogos C., Akinosoglou K. Macrophage Activation Syndrome in Viral Sepsis. *Viruses*, 2024, vol. 16(7), 1004. DOI: 10.3390/v16071004.
67. Paranga T.G., Muta I., Pavel-Tanasa M. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Exploring IL-6 Signaling and Cytokine-Microbiome Interactions as Emerging Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25(21), 11411. DOI: 10.3390/ijms252111411.
68. Payen D., Cravat M., Maadadi H. et al. A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 580250. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580250.
69. Peng J., Qi D., Yuan G. et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, vol. 34(10), e23475. DOI: 10.1002/jcla.23475.
70. Ramasamy S., Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis [published correction appears in *Clin. Microbiol. Rev.* 2021 Dec 15;34(4):e0016321. DOI: 10.1128/CMR.00163-21.]. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2021, vol. 34(3), e00299-20. DOI: 10.1128/CMR.00299-20.
71. Salvi V., Nguyen H.O., Sozio F. et al. SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. *JCI Insight*, 2021, vol. 6(18), e150542. DOI: 10.1172/jci.insight.150542.
72. Sanchez David R.Y., Combredet C., Najburg V. et al. LGP2 binds to PACT to regulate RIG-I and MDA5-mediated antiviral responses. *Sci. Signal.*, 2019, vol. 12(601), eaar3993. DOI: 10.1126/scisignal.aar3993 Published 2019 Oct 1.
73. Sato K., Kawakami K. PAMPs and Host Immune Response in Cryptococcal Infection. *Med. Mycol. J.*, 2022, vol. 63(4), pp. 133–138. DOI: 10.3314/mmj.22.005.
74. Sattler A., Angermair S., Stockmann H. et al. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130(12), pp. 6477–6489. DOI: 10.1172/JCI140965.
75. Sattler A., Gamradt S., Proß V. et al. CD3 downregulation identifies high-avidity, multipotent SARS-CoV-2 vaccine- and recall antigen-specific Th cells with distinct metabolism. *JCI Insight*, 2024, vol. 9(4), e166833. DOI: 10.1172/jci.insight.166833.

76. Schifanella L., Anderson J., Wieking G. et al. The Defenders of the Alveolus Succumb in COVID-19 Pneumonia to SARS-CoV-2 and Necroptosis, Pyroptosis, and PANoptosis. *J. Infect. Dis.*, 2023, vol. 227(11), pp. 1245–1254. DOI: 10.1093/infdis/jiad056.
77. Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*, 2021, vol. 184(7), pp. 1671–1692. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.029.
78. Sepahi A., Salinas I. The evolution of nasal immune systems in vertebrates. *Mol Immunol.*, 2016, vol. 69, pp. 131–138. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.008.
79. Sharma A., Kontodimas K., Bosmann M. The MAVS Immune Recognition Pathway in Viral Infection and Sepsis. *Antioxid. Redox Signal.*, 2021, vol. 35(16), pp. 1376–1392. DOI: 10.1089/ars.2021.0167.
80. Sosa-Hernández V.A., Torres-Ruiz J., Cervantes-Díaz R. et al. B Cell Subsets as Severity-Associated Signatures in COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, 611004. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611004.
81. Soyyiğit Ş., Öksüzler Çimşir D., Öncül A. et al. Analysis of peripheral lymphocyte subsets and T-cell exhaustion in SARS-CoV-2 Infection. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda periferik lenfosit alt gruplarının ve T hücre yorgunluğunun değerlendirilmesi. *Tuberk. Toraks.*, 2024, vol. 72(2), pp. 152–166. DOI: 10.5578/tt.202402929.
82. Su H.C., Jing H., Zhang Y. Members of the COVID Human Genetic Effort, Casanova J.L. Interfering with Interferons: A Critical Mechanism for Critical COVID-19 Pneumonia. *Annu. Rev. Immunol.*, 2023, vol. 41, pp. 561–585. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101921-050835.
83. Sun S., Cai X., Wang H. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin. Chim. Acta*, 2020, vol. 507, pp. 174–180. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024.
84. Takahashi T., Nakano Y., Onomoto K. et al. Virus Sensor RIG-I Represses RNA Interference by Interacting with TRBP through LGP2 in Mammalian Cells. *Genes (Basel)*, 2018, vol. 9(10), 511. DOI: 10.3390/genes9100511.
85. Tripathy A.S., Wagh P., Akolkar K. et al. Association of inhibitory NKG2A and activating NKG2D natural killer cell receptor genes with resistance to SARS-CoV-2 infection in a western Indian population. *Arch. Virol.*, 2023, vol. 168(9), 237. DOI: 10.1007/s00705-023-05861-z.
86. Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad. Med. J.*, 2020, vol. 96(1142), pp. 753–758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
87. van der Mescht M.A., de Beer Z., Steel H.C. et al. Aberrant innate immune profile associated with COVID-19 mortality in Pretoria, South Africa. *Clinical Immunology*, 2024, vol. 266, 110323. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110323.
88. Van der Sluis R.M., Holm C.K., Jakobsen M.R. Plasmacytoid dendritic cells during COVID-19: Ally or adversary? *Cell. Rep.*, 2022, vol. 40(4), 111148. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111148.
89. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382(16), pp. 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
90. Villalobos-Gómez F.D.R., Palacios-Marmolejo A., Salinas-Gutiérrez R., Lagunes-Servín H.E. Respuesta inmune innata de interferón gamma en pacientes graves positivos a COVID-19 [Innate immune response to interferon gamma in severe Covid-19 positive patients]. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.*, 2025, vol. 63(2), e6353. DOI: 10.5281/zenodo.14617070.
91. Walter M.R. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, 606489. DOI: 10.3389/fimmu.2020.606489.
92. Wang J.G., Zhong Z.J., Mo Y.F. et al. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1146–1157. DOI: 10.26355/eurrev/20210124685.
93. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci. Immunol.*, 2020, vol. 5(48), eabd2071. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd2071.
94. Wigerblad G., Warner S.A., Ramos-Benitez M.J. et al. Spleen tyrosine kinase inhibition restores myeloid homeostasis in COVID-19. *Science Advances*, 2023, vol. 9(1), eade8272. DOI: 10.1126/sciadv.ade8272.
95. Wu T.T., Travaglini K.J., Rustagi A. et al. Interstitial macrophages are a focus of viral takeover and inflammation in COVID-19 initiation in human lung. *J. Exp. Med.*, 2024, vol. 221(6), e20232192. DOI: 10.1084/jem.20232192.
96. Yang Q., Song W., Reheman H. et al. PANoptosis, an indicator of COVID-19 severity and outcomes. *Brief. Bioinform.*, 2024, vol. 25(3), bbae124. DOI: 10.1093/bib/bbae124.
97. Yip C.Y.C., Yap E.S., De Mel S. et al. Temporal changes in immune blood cell parameters in COVID-19 infection and recovery from severe infection. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 190(1), pp. 33–36. DOI: 10.1111/bjh.16847.

98. Zafarani A., Razizadeh M.H., Pashangzadeh S. et al. Natural killer cells in COVID-19: from infection, to vaccination and therapy. *Future. Virol.*, 2023. DOI: 10.2217/fvl-2022-0040.
99. Zhao X.N., You Y., Cui X.M. et al. Single-cell immune profiling reveals distinct immune response in asymptomatic COVID-19 patients. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2021, vol. 6(1), 342. DOI: 10.1038/s41392-021-00753-7.
100. Zhou Y.Z., Teng X.B., Han M.F. et al. The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2021, vol. 25(2), pp. 1097–1100. DOI: 10.26355/eurrev20210124680.
101. Zingaropoli M.A., Nijhawan P., Carraro A. et al. Increased sCD163 and sCD14 Plasmatic Levels and Depletion of Peripheral Blood Pro-Inflammatory Monocytes, Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, 627548. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627548.

ALEKSANDR O. MIKHAILOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (mao1991@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-3629>).

NATALYA G. PLEKHOVA – Doctor of Biological Sciences, Head of the Interdisciplinary Research Center, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (pl_nat@hotmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-7213>).

LYUDMILA A. TOROPKOVA – Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Russia, Vladivostok (nedovesova73@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5204-809X>).

SVETLANA A. SOKOTUN – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (sokotun.s@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3807-3259>).

IVAN O. BELEVICH – Assistant Lecturer, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok (belevich_1998@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9480-2199>).

Формат цитирования: Роль клеток врожденного иммунитета в патогенезе коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [Электронный ресурс] / А.О. Михайлов, Н.Г. Плехова, Л.А. Торопкова и др. // Acta medica Eurasica. 2025. № 3. С. 68–97. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-3-68-97.