

## КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ИММУНОТРОПНЫМ ПРЕПАРАТОМ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

Хромова Е.А.<sup>1</sup>, Костинов М.П.<sup>1,2</sup>, Сходова С.А.<sup>1</sup>, Осипцов В.Н.<sup>3</sup>,  
Бишева И.В.<sup>1</sup>, Пахомов Д.В.<sup>1</sup>, Курбатова Е.А.<sup>1</sup>, Хасанова А.А.<sup>4</sup>,  
Крюкова Н.О.<sup>5</sup>, Шатохин М.Н.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

**Резюме.** Клеточный иммунитет играет важную роль в контроле над SARS-CoV-2. Лимфопения и снижение функциональной активности клеток может быть одной из основных причин ухудшения клинических исходов заболевания у пациентов. Применение бактериальной терапевтической вакцины «Иммуновак-ВП-4» в фазе активного воспаления может иметь перспективное значение для иммуномодуляции клеточного звена иммунитета. Целью исследования явилось изучение динамики субпопуляционной структуры лимфоцитов у госпитализированных пациентов с COVID-19 при комбинации базисной терапии с иммуностропным препаратом из антигенов условно-патогенных бактерий. В исследование вошли 45 пациентов (18-70 лет), находившиеся в стационаре с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19», среднетяжелой/тяжелой степени тяжести. Из них 33 человека дополнительно к базисной терапии получали препарат «Иммуновак-ВП-4» комбинированным назально-пероральным методом. Субпопуляционную структуру лимфоцитов периферической крови у пациентов в динамике (исходно, на 14-й и 30-й день после госпитализации) исследовали методом проточной цитофлуориметрии на приборе FC-500 (Beckman

### Адрес для переписки:

Хромова Екатерина Александровна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.  
Тел: +7 (495) 917-41-49.  
E-mail: kate.khromova@mail.ru

### Address for correspondence:

Ekaterina A. Khromova  
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera  
5a Maly Kazenny Lane  
Moscow  
105064 Russian Federation  
Phone: +7 (495) 917-41-49.  
E-mail: kate.khromova@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.А. Хромова, М.П. Костинов, С.А. Сходова,  
В.Н. Осипцов, И.В. Бишева, Д.В. Пахомов,  
Е.А. Курбатова, А.А. Хасанова, Н.О. Крюкова,  
М.Н. Шатохин «Коррекция иммунного статуса  
у госпитализированных пациентов с COVID-19  
иммуностропным препаратом на фоне базисной  
терапии» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26,  
№ 2. С. 355-366.  
doi: 10.15789/1563-0625-COI-2852

© Хромова Е.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

E.A. Khromova, M.P. Kostinov, S.A. Skhodova,  
V.N. Osiptsov, I.V. Bisheva, D.V. Pachomov, E.A. Kurbatova,  
A.A. Khasanova, N.O. Kryukova, M.N. Shatokhin "Correction  
of immune status from hospitalized COVID-19-patients with  
immunotropic drug added to the basic treatment", Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024,  
Vol. 26, no. 2, pp. 355-366.  
doi: 10.15789/1563-0625-COI-2852

© Khromova E.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-COI-2852

Coulter, США) с использованием моноклональных антител (мАТ) (Immunotech, Франция). В группе получавших только стандартную терапию относительно исходных параметров при поступлении отмечалось нарастание количества Т-лимфоцитов (на 14-й день – 79,9 (75,5-81,6)) ( $p = 0,00252$ ), на 30-й день от начала лечения 78,4 (74,25-79,2) ( $p = 0,03662$ ) и снижение В-лимфоцитов (на 14-й день – 10,6 (7,78-11,63) ( $p = 0,03236$ ), на 30-й день – 7,85 (6,25-11,1) ( $p = 0,01352$ )). В группе «Иммуновак-ВП-4» выявлены более выраженные изменения показателей клеточного звена иммунитета относительно исходных параметров при поступлении – рост численности Т-лимфоцитов (на 14-й (80,1 (73,8-84,2)) ( $p = 0,00018$ ) и 30-й день от начала лечения (80,2 (76-81,9)), Т-хелперов (через 14-й дней после лечения (50,2 (43-57)) ( $p = 0,00694$ )), цитотоксических Т-клеток (на 30-й день терапии 26,35 (24-29,4) ( $p = 0,0114$ )), снижение В-лимфоцитов (на 14-й день – 13,1 (8,2-16,9) ( $p = 0,00158$ ), на 30-й день от начала лечения – 8,2 (7,6-9,7)  $p < 0,00001$ ) и транзитное снижение NK-клеток на 14-й день (3,7 (2,1-6,3) ( $p = 0,00308$ ) с их восстановлением на 30-й день наблюдения 8,6 (6-12,5). Показатели 14-го и 30-го дня достоверно различались между собой ( $p = 0,00022$ )). Модуляция клеточного иммунитета может иметь важное значение для элиминации вируса.

**Ключевые слова:** клеточный иммунитет, COVID-19, бактериальная терапевтическая вакцина, иммунный статус, лимфопения, иммуномодулятор

## CORRECTION OF IMMUNE STATUS FROM HOSPITALIZED COVID-19-PATIENTS WITH IMMUNOTROPIC DRUG ADDED TO THE BASIC TREATMENT

Khromova E.A.<sup>a</sup>, Kostinov M.P.<sup>a, b</sup>, Skhodova S.A.<sup>a</sup>, Osiptsov V.N.<sup>c</sup>,  
Bisheva I.V.<sup>a</sup>, Pachomov D.V.<sup>a</sup>, Kurbatova E.A.<sup>a</sup>, Khasanova A.A.<sup>d</sup>,  
Kryukova N.O.<sup>e</sup>, Shatokhin M.N.<sup>f</sup>

<sup>a</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Main Military Clinical Hospital of the Russian National Guard, Balashikha, Russian Federation

<sup>d</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

<sup>e</sup> N. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>f</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Cellular immunity plays an important role in the control of SARS-CoV-2. Lymphopenia and a decrease in the functional activity of cells may be among the main reasons for deterioration of clinical outcomes of the disease. Usage of the bacterial therapeutic vaccine Immunovac-VP-4 during the inflammation phase may be promising for immunomodulation of the cellular immunity. The aim of our study was to evaluate the dynamics of lymphocyte subpopulations in hospitalized patients with COVID-19 upon combining the basic therapy with immunotropic drug based on the antigens from opportunistic pathogens. The study included 45 patients (18-70 years old) admitted with a confirmed diagnosis of moderate/severe infection caused by the COVID-19 virus. In addition to basic therapy, 33 persons of this group received Immunovac-VP-4 by a combined nasal-oral method. Subpopulation activity of peripheral blood lymphocytes in patients over time (at baseline, on the 14th and 30th day after hospitalization) was studied by flow cytometry by means of FC-500 Cytomics (Beckman Coulter, USA) using monoclonal antibodies (mAb) (Immunotech, France). In the group receiving only standard therapy, an increased number of T lymphocytes was detected on day 14 (79.9 (75.5-81.6),  $p = 0.00252$ ), on day 30 from the start of treatment (78.4 (74.25-79.2),  $p = 0.03662$ ), and a decrease in B lymphocytes on day 14 (10.6 (7.78-11.63),  $p = 0.03236$ ), on day 30 (7.85 (6.25-11.1),  $p = 0.01352$ ) relative to baseline parameters upon admission. We revealed more pronounced changes in the parameters of cellular immunity relative to the initial parameters, i.e., an increased proportion of T lymphocytes on the 14<sup>th</sup> day (80.1 (73.8-84.2),  $p = 0.00018$ ), and 30<sup>th</sup> day from starting the treatment (80.2 (76-81.9)), T helpers at 14 days after treatment (50.2 (43-57),  $p = 0.00694$ ), cytotoxic T cells by 30<sup>th</sup> day of therapy (26.35 (24-29.4),  $p = 0.0114$ ), decrease in B lymphocytes on day 14 (13.1 (8.2-16.9),  $p = 0.00158$ ), on the 30<sup>th</sup> day from the start of treatment (8.2 (7.6-9.7),  $p < 0.00001$ ), and a transient decrease in NK cells on the 14<sup>th</sup> day (3.7 (2.1-6.3),  $p = 0.00308$ ), with their recovery on the 30<sup>th</sup> day of observation to 8.6 (6-12.5) in the Immunovac-VP-4 group. Modulation of cellular immunity may be important for the virus clearance.

**Keywords:** cellular immunity, COVID-19, bacterial therapeutic vaccine, immune status, lymphopenia, immunomodulator

## Введение

Накопленные до настоящего времени знания о патогенезе COVID-19 не оставляют сомнений, что тяжесть течения этого заболевания определяется состоянием иммунной системы организма [23, 34, 39, 59].

Для большинства пациентов с COVID-19 характерно легкое течение заболевания (нетяжелые симптомы с минимальными неспецифическими проявлениями) или средней степени тяжести, однако в 5-10% случаев отмечают тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания с диффузным поражением легочной ткани, приводящим к формированию острой дыхательной и полиорганной недостаточности [1, 24, 27, 34, 54].

Также у некоторых пациентов процесс может перейти в хроническое системное воспаление низкой интенсивности, при этом не исключено проявления скрытых признаков аутоиммунного процесса [31].

Вероятность последнего процесса увеличивается с возрастом, особенно у лиц с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и некоторыми другими тяжелыми хроническими заболеваниями [19, 21, 28, 30, 33].

Величина исходной вирусной нагрузки [46], эффективность врожденного иммунного ответа, особенно опосредованного интерферонами типа I [16, 32], имеют важное значение для активации адаптивного иммунитета, что отражается на клиническом результате течения вирусной инфекции.

Эффективный клинический контроль первичной инфекции SARS-CoV-2 связан с ранним и сильным выбросом интерферонов и активным включением адаптивного иммунитета [14, 36, 44, 62].

Известно, что неблагоприятные клинические исходы заболевания характеризуются медленным снижением вирусной нагрузки, ранним и устойчивым воспалением с повышенным уровнем интерферонов (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли (TNF) [42].

Отсроченный, неадекватный и вялотекущий выброс интерферонов, по-видимому, связан с замедленной активацией дендритных клеток лимфоидного ряда и отсроченным вовлечением в иммунный процесс клеток адаптивного иммунитета [14, 36, 44, 58].

Накопленные к настоящему времени данные указывают, что клеточный иммунитет играет решающую роль в защите от SARS-CoV-2.

Выявлена связь сниженного содержания лимфоцитов крови с тяжестью заболевания [22, 44, 47, 57, 60].

Снижение содержания лимфоцитов и избыточное высвобождение цитокинов приводит к

воспалению и повреждению тканей у пациентов с коронавирусной инфекцией [49, 64].

В крови пациентов отмечают снижение абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов [26, 32, 60].

Снижение содержания лимфоцитов также связано с истощением их функциональной активности [26, 65]. Выявлена обратная корреляционная связь с сывороточной концентрацией IL-6, IL-10, TNF [26, 32].

От слаженности работы иммунной системы зависит успех исхода коронавирусной инфекции. Применение иммуномодулирующих агентов в фазе активного воспаления, когда SARS-CoV-2 начинает системно распространяться, может иметь перспективное значение, регулируя иммунные реакции и направляя активацию иммунной системы в нужное русло.

Важное место в регуляции работы иммунной системы занимают терапевтические бактериальные вакцины, содержащие в своем составе антигены условно патогенных микроорганизмов. Терапевтические вакцины активируют врожденный и адаптивный иммунитет, индуцируя образование антител к бактериальным антигенам, входящим в их состав, обладая при этом выраженным иммуномодулирующим действием. Иммуномодулирующий эффект терапевтических бактериальных вакцин проявляется в усилении иммунного ответа при его недостаточности и подавлении иммунных реакций при их избыточности [5].

Российская бактериальная терапевтическая поликомпонентная вакцина «Иммуновак-ВП-4» содержит в своем составе патогенассоциированные образы (PAMPs — pathogen-associated-molecular-patterns), представленные липополисахаридом, пептидогликаном, теихоевой кислотой и белками наружной мембраны четырех видов условно патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*). При введении антигенов вакцины в организм человека происходит распознавание PAMPs сигнальными Toll-подобными рецепторами клеток системы врожденного иммунитета, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов и запуску начальных этапов иммунного ответа. Показано, что «Иммуновак-ВП-4» активирует TLR1/2, TLR4, TLR5, TLR9 [4, 13], направляет дифференцировку Т-лимфоцитов по Th1-типу [9], восстанавливает фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов крови [10], а также нормализует количество лимфоцитов с маркерами CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD72<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> [3, 6, 9]. Доказан высокий терапевтический эффект применения «Иммуновак-ВП-4» при различных инфекцион-

ных [2, 10, 12] и неинфекционных [3, 8] заболеваний человека.

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение динамики субпопуляционной структуры лимфоцитов у госпитализированных пациентов с COVID-19 при проведении иммунотерапии «Иммуновак-ВП-4» на фоне базисной терапии.

## Материалы и методы

В группу исследования вошли 45 пациентов (18-70 лет), находившихся в стационаре с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2», протекающим в среднетяжелой/тяжелой степени тяжести. Пациенты соответствовали критериям включения и исключения.

**Критерии включения:** госпитализированные пациенты с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2» (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом ПЦР и/или клиничко-рентгенологически — наличие характерной клинической картины и характерных признаков вирусного поражения легких); температура тела в начале заболевания  $> 38^{\circ}\text{C}$ , изменения по данным КТ легких, типичные для вирусного поражения (КТ 2-й степени, объем поражения средней тяжести (25-50%); наличие датированного подписанного информированного согласия.

**Критерии невключения:** гнойные заболевания легких, декомпенсированные хронические заболевания, онкологические заболевания в стадии ремиссии менее 5 лет, ИДС, ВИЧ, гепатит В и С, пациенты, перенесшие трансфузию крови и СЗП, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, беременность, лактация, наличие вакцинации против новой коронавирусной инфекции.

Больные получали базисную терапию согласно тяжести течения заболевания, указанной во «Временных методических рекомендациях — профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в РФ: противовирусные, антикоагулянты, глюкокортикостероидные препараты, препараты ГИБП.

33 пациента получали помимо базисной терапии дополнительно иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения — вакцина «Иммуновак-ВП-4» комбинированным способом — интраназально и *per os*.

### Исследуемый препарат и схема его введения

Поликомпонентная вакцина «Иммуновак-ВП-4» имеет в своем составе антигены условно-патогенных микроорганизмов (смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *S. aureus*,

*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*). Препарат разрешен к применению для подкожного введения (регистрационное удостоверение МЗ РФ номер ЛСР-001294/10 от 24.02.2010) и назально-перорального введения (ЛСР-001293/10 от 24.02.2010). Производство вакцины ФГУП «НПО «Микроген» (г. Уфа).

Препарат вводят по комбинированной схеме: интраназально по 1 мг (2 кап), затем внутрь (*per os*) по 20 мг (2 мл) с 1-го по 10-й день нахождения в стационаре.

### Взятие биоматериала

У пациентов забор биоматериала (кровь в пробирку) осуществляли в 1-й день исследования до начала терапии, на 14-й день исследования перед выпиской из стационара и через 30 дней от начала терапии.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови у пациентов проводили методом проточной цитофлуориметрии (прибор FC-500 Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (МАТ) к CD3-FITC/CD8-PE, HLA-DR-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16/56-PE, CD3-FITC/CD20-PE, CD45-FITC/CD3-PE/CD4-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD8-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/HLA-DR-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD25-ECD/CD4-PC5, CD45-FITC/CD3-PE/CD25ECD/CD4PC5/CD20-PC7, Foxp3-FITC/CD25-ECD/CD4-PC5 (Immunotech, Франция) в лицензированной лаборатории ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

### Статистика

Анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows, ver. 7.0 (StatSoft, Inc). Для определения статистической значимости различий количественных признаков при межгрупповом сравнении и в динамике применяли U-критерий Манна–Уитни. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ , где  $Me$  — медиана,  $Q_{0,25}$  — нижний квартиль,  $Q_{0,75}$  — верхний квартиль. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался равным  $< 0,05$ .

### Юридические и этические аспекты исследования

Протокол исследования утвержден 26 ноября 2020 г. локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Россия). Работу проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией, Руководством Международного совета по гармонизации для надлежащей клинической практики и Российскими нормативными требованиями. Письменное ин-



формированное согласие получено от пациентов до зачисления их в исследование.

## Результаты

Анализ проведенных исследований показал, что на момент поступления в стационар пациенты из обеих групп имели исходные показатели по численности Т-лимфоцитов (CD45/CD3<sup>+</sup>) в пределах нормальных значений (60-76) и не различались между собой статистически ( $p = 0,5552$ ) (табл. 1).

В группе дополнительно получавших иммуномодулирующую терапию было выявлено нарастание процента Т-лимфоцитов на 14-й (80,1 (73,8-84,2)) ( $p = 0,00018$ ) и 30-й день от начала лечения (80,2 (76-81,9)) ( $p = 0,00001$ ) в сравнении исходными показателями (71,2 (61-76,6)).

В группе сравнения (базисная терапия) был также отмечен рост численности Т-лимфоцитов (CD45/CD3<sup>+</sup>) на 14-й день (79,9 (75,5-81,6)) ( $p = 0,00252$ ) и на 30-й день от начала лечения 78,4 (74,25-79,2) ( $p = 0,03662$ ) в сравнении исходными параметрами 71,7 (67,85-71,7).

В группе «Иммунавак-ВП-4» изначально % В-лимфоцитов был повышен, а в группе контроля в пределах нормальных значений (норма 11-16). Между группами достоверных различий не было ( $p = 0,18684$ ).

Содержание В-клеток (CD45/CD20<sup>+</sup>) у пациентов из группы «Иммунавак-ВП-4» через 14 дней — 13,1 (8,2-16,9) и через 30 дней от начала лечения — 8,2 (7,6-9,7) уменьшалось относительно исходного их уровня 20,4 (12,5-24,3) ( $p = 0,00158$ ;  $p < 0,00001$ , соответственно). Различия параметров 2-го и 3-го визитов между собой достоверны ( $p = 0,01314$ ).

Снижение процента содержания В-лимфоцитов относительно исходных параметров отмечали и в группе контроля: на втором 10,6 (7,78-11,63) ( $p = 0,03236$ ) и на третьем визите 7,85 (6,25-11,1) ( $p = 0,01352$ ) относительно исходных параметров 14,1 (12,05-20,3).

Исходно в обеих группах выявлен нормальный процент (норма 38-46) содержания Т-хелперных клеток, различия между группами не достоверны ( $p = 0,4777$ ).

Анализ выявил разницу распределения процента Т-хелперных клеток в группе «Иммунавак-ВП-4» через 14 дней после лечения (50,2 (43-57)) против исходных показателей 44,2 (37,9-49,8) ( $p = 0,00694$ ).

При поступлении в обеих группах отмечалось снижение % содержания цитотоксических клеток (норма 31-40%), различий между группами не было ( $p = 0,05876$ ).

В группе получавших препарат на основе бактериальных лигандов выявлены статистически значимые различия в проценте содержания цитотоксических клеток (CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) относительно исходных параметров 22,8 (17,8-26,4) на 30-й день терапии 26,35 (24-29,4) ( $p = 0,0114$ ).

В группе контроля изначально показатель % НК-клеток был в пределах нормальных значений (10-19) и статистически выше параметров группы «Иммунавак-ВП-4» ( $p = 0,0088$ ).

В группе получавших дополнительно иммуномодулирующий препарат отмечено снижение численности НК-клеток на втором визите 3,7 (2,1-6,3) ( $p = 0,00308$ ) относительно исходных показателей 7,2 (4,5-15,1) с их восстановлением на 30-й день наблюдения 8,6 (6-12,5). Показатели 2-го и 3-го визитов достоверно различались между собой ( $p = 0,00022$ ).

В группе контроля достоверных изменений в динамике показателей Т-хелперных, цитотоксических и НК-клеток выявлено не было.

## Обсуждение

При нормальной работе иммунной системы альвеолярные макрофаги с помощью механизма опсонифагоцитоза распознают и элиминируют комплексы вирус-антитело, а также клетки, подвергшиеся апоптозу. Вирус-специфические Т-лимфоциты также поступают в очаг воспаления в самом начале инфекционного процесса, препятствуя диссеминации вируса в организме. В этом случае элиминация вируса происходит при минимальном повреждении легких, а воспалительный процесс ограничивается первой или второй фазой течения COVID-19 (легкая или средняя степень тяжести), завершаясь полным выздоровлением [52, 56].

При исходно нарушенном иммунном ответе коронавирусная инфекция быстро переходит в третью фазу, сопровождаясь «цитокиновым штормом». При этом клетки иммунной системы продолжают поступать в легкие, приводя к повреждению легочной ткани. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к полиорганной недостаточности [39, 52, 56].

Для третьей фазы COVID-19 характерно снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, что является главной движущей силой большинства синдромов «цитокинового шторма» [17, 20, 24].

В литературе обсуждают несколько возможных причин снижения уровня и функциональной активности Т-лимфоцитов при коронавирусной инфекции. Наиболее вероятным сценарием является прямое инфицирование Т-лимфоцитов SARS-CoV-2, которое вызывает

**ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ + ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ (ГРУППА «ИММУНОВАК-ВП-4») / ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ (КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА) В ДИНАМИКЕ**

TABLE 1. DISTRIBUTION PATTERN OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES SUBPOPULATIONS IN PATIENTS RECEIVING STANDARD THERAPY + IMMUNOMODULATORY DRUG (IMMUNOVAC-VP-4 GROUP) / PATIENTS RECEIVING STANDARD THERAPY (CONTROL GROUP) IN DYNAMYC

Субпопуляции лимфоцитов Lymphocyte subpopulations	Содержание клеток в группах сравнения, % Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) % in comparison groups – Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )					
	группа «Иммуновак-ВП-4» group Immunovac-VP-4			контрольная группа control group		
	1-й визит Visit 1 (n = 33)	2-й визит Visit 2 (n = 27)	3-й визит Visit 3 (n = 24)	1-й визит Visit 1 (n = 12)	2-й визит Visit 2 (n = 10)	3-й визит Visit 3 (n = 8)
<b>Т-лимфоциты (CD45/CD3<sup>+</sup>)</b> T lymphocytes (CD45/CD3 <sup>+</sup> )	71,2 (61,0-76,5)	80,1* (73,8-84,2)	80,2* (76,0-81,9)	71,7 (66,7-74,2)	79,9* (75,5-81,6)	78,4* (74,2-79,2)
<b>Т-хелперы (CD45/CD3/CD4<sup>+</sup>)</b> Helper T cells (CD45/CD3/CD4 <sup>+</sup> )	44,2 (37,9-49,9)	50,2* (43-57)	49,6 (43,6-52,9)	39,1 (34,1-48,2)	44,6 (39,1-51,7)	39,6 (35,0-44,9)
<b>Цитотоксические Т-лимфоциты, CTL (CD45/CD3/CD8<sup>+</sup>)</b> Cytotoxic T lymphocytes, CTL (CD45/CD3/CD8 <sup>+</sup> )	22,8 (17,8-26,4)	24,2 (21,0-30,9)	26,3* (24,0-29,4)	27,5 (24,3-31,0)	30,9 (21,9-37,4)	33 (27,9-36,4)
<b>Естественные киллеры, NK-клетки (CD3-CD16/56<sup>+</sup>)</b> Natural killer cells, NK cells (CD3-CD16/56 <sup>+</sup> )	7,2^ (4,5-15,1)	3,7* (2,1-6,3)	8,6* # (6,0-12,5)	14,6^ (10,3-18,2)	10,7 (9,2-12,1)	12,8 (7,7-17,3)
<b>Естественные киллерные Т-лимфоциты, NKT (CD3/CD16/56<sup>+</sup>)</b> Natural killer T cells, NKT (CD3/CD16/56 <sup>+</sup> )	0,7 (0,6-1,2)	0,9 (0,38-1,20)	0,7 (0,4-1,7)	1,4 (0,7-1,6)	2,1 (0,3-4,1)	1 (0,3-1,2)
<b>В-клетки (CD45/CD20<sup>+</sup>)</b> B lymphocytes (CD45/CD20 <sup>+</sup> )	20,4 (12,5-24,3)	13,1* (8,2-16,9)	8,2* # (7,6-9,7)	14,1 (12,05-20,30)	10,6* (7,8-11,6)	7,8* (6,2-11,1)
<b>ИРИ (CD4/CD8)</b> Immunoregulatory index, IRI (CD4/CD8)	1,91 (1,40-2,46)	1,86 (1,52-2,35)	1,89 (1,50-2,21)	1,41 (1,10-1,94)	1,46 (1,05-2,67)	1,47 (1,0-1,6)

Примечание. Ме – медиана значений;  $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  – нижний и верхний квартили; N – объем выборки; \* – достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) с 1 визитом в своей группе; # – достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) с 2 визитом в своей группе; ^ – достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ) между группой «Иммуновак-ВП-4» и контрольной группой.

Note. Me, median of values;  $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ , lower and upper quartiles; N, sample size; \*, significant differences ( $p \leq 0.05$ ) with 1 visit in their group; #, significant differences ( $p \leq 0.05$ ) with 2 visit in their group; ^, significant differences ( $p \leq 0.05$ ) between the Immunovac-VP-4 group and the control group.

цитопатический эффект, приводящий к апоптозу Т-лимфоцитов [55, 63].

Наряду с этим рассматривают вариант гиперпродукции провоспалительных цитокинов (TNF) инфицированными легочными макрофагами или эпителиальными клетками, которые приводят к апоптозу Т-клеток, блокируется их пролиферация (IL-10) и рециркуляция (IFN- $\gamma$ ) [26, 36, 43].

Еще один механизм развития лимфопении — подавление костномозгового кроветворения при «цитокиновом шторме» и секвестрация лимфоцитов в легких [14].

В нашем исследовании наблюдалось нарастание численности Т-клеток как в группе контроля (базисная терапия), так и в группе дополнительно получавших иммуномодулирующий препарат через 14 и 30 дней от начала наблюдения, что может характеризовать стабилизацию инфекционного процесса и отражать положительную динамику заболевания. И действительно, все пациенты, включенные в исследование, имели благоприятный исход.

Было отмечено снижение процента содержания В-лимфоцитов относительно исходных параметров как в группе контроля, так и в группе с добавлением в терапию препарата «Иммуновак-ВП-4». Это может отражать вовлеченность В-лимфоцитов в иммунный процесс, их истощение после активной продукции вируснейтрализующих антител.

Есть данные, что тяжелая инфекция SARS-CoV-2 связана с повышенным уровнем антител и ответом В-клеток памяти по сравнению с более легкой формой течения инфекции [25, 38, 41]. Это может быть объяснено тем фактом, что у тяжелобольных индивидуумов возникает сильный внефолликулярный В-клеточный ответ, который коррелирует с увеличением уровней провоспалительных цитокинов и титров нейтрализующих антител [61].

Процент Т-хелперных клеток в группе получавших препарат на основе бактериальных лигандов через 14 дней после лечения увеличился относительно исходных значений. Исходя из знаний о действии вакцины «Иммуновак-ВП-4», предполагается усиление программирование дифференцировки Т-лимфоцитов по Th1-типу, что можно расценивать как положительный эффект. Известно, что эффективный вирусный контроль связан с фенотипом CD4<sup>+</sup> типа 1, а про-

филь типа 2 часто наблюдается у пациентов с тяжелым течением заболевания [21, 35, 45].

Известно, НК-клетки отвечают за непосредственное уничтожение инфицированных вирусом клеток посредством дегрануляции и через рецепторы апоптоза, а также они участвуют в регуляции врожденного и приобретенного иммунных ответов [15, 48].

Обратное развитие и разрешение воспалительного процесса также зависит от элиминации активированных лимфоцитов натуральными киллерными клетками [1].

В группе «Иммуновак-ВП-4» было отмечено транзитное снижение численности НК-клеток на 14-й день от начала исследования, что, вероятно, можно объяснить их ролью в нейтрализации вируса COVID-19 с восстановлением их процента к 30-му дню от начала исследования, достоверно не отличавшимся от исходных параметров.

Есть данные, что вакцина «Иммуновак-ВП-4» усиливает пролиферацию и цитотоксическое действие НК-клеток [7].

В группе с иммуномодулирующим препаратом было отмечено статистически значимое нарастание процента содержания цитотоксических клеток.

Состояние иммунодефицита у пациентов с COVID-19 возникает не только вследствие снижения количества лимфоцитов, а также из-за дефектов цитолитической функции натуральных киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые теряют способность уничтожать пораженные вирусом клетки-мишени [37, 40, 50, 51, 53].

Включение в терапию дополнительно иммуномодулирующего препарата может усилить не только количественный прирост численности цитотоксических и НК-клеток, но и их функциональную активность.

## Заключение

В группе пациентов с включением в терапию иммуномодулирующего препарата выявлены более явные достоверные динамические изменения показателей клеточного иммунитета, а именно рост численности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, снижение В-лимфоцитов и транзитное снижение НК-клеток с восстановлением их количества к 30-му дню, что может иметь важное значение для элиминации вируса.

## Список литературы / References

1. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма») // Вестник Российской академии медицинских наук, 2021. Т. 76, № 1. С. 51-66. [Alexeeva E.I., Tepaev R.F., Shilkrot I.Y., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Kriulin I.A. COVID-19-associated secondary

hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2021, Vol. 76, no. 1, pp. 51-66. (In Russ.)]

2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Краснопрошина Л.И., Курбатова Е.А. Опыт применения вакцины Иммуновак ВП-4 при бронхиальной астме у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2007. Т.86, № 6. С. 86-89. [Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Krasnoproschina L.I., Kurbatova E.A. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo = Pediatrics Journal n. a. G.N. Speransky*, 2007, Vol. 86, no.6, pp. 86-89. (In Russ.)]

3. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак ВП-4) // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 1. С. 13-20. [Egorova N.B., Kurbatova E.A. An immunotherapeutic concept of microbial antigen application in atopy and disorders associated with facultative microflora, as exemplified by a polycomponent Immunovac VP4 vaccine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 1, pp. 13-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-1-13-20.

4. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М., Семенова И.Б., Михайлова И.А., Зверев В.В. Новый тип вакцин с комбинацией агонистов Toll-подобных рецепторов – TLRs 1/2, 4, 5/6, 9 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2011. Т. 4. С. 44-48. [Egorova N.B., Kurbatova E.A., Gruber I.M., Semenova I.B., Mikhailova N.A., Zverev V.V. Novel type of vaccine with a combination of toll like receptor agonists – TLR 1/2, 4, 5/6, 9. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, Vol. 4, pp. 44-48. (In Russ.)]

5. Караулов А.В. Иммуномодуляция при респираторных инфекциях: от понимания целей и механизмов действия к клинической эффективности // Детские инфекции, 2012. Т. 3. С. 62-64. [Karaulov A.V. Immunomodulation at respiratory infections from understanding the objectives and mechanisms of action to clinical efficacy. *Detskie infektsii = Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, Vol. 40, no. 3, pp. 62-64. (In Russ.)]

6. Краснопрошина Л.И., Серова Т.А., Фошина Е.П., Бишева И.В., Сходова С.А. Особенности иммунного ответа при различных схемах применения бактериальной терапевтической вакцины «Иммуновак ВП-4» // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2017. № 4. С. 23-30. [Krasnoproschina L.I., Serova T.A., Foshina E.P., Bisheva I.V., Skhodova S.A. Features of immune response during various schemes of use of bacterial therapeutic vaccine Immunovac VP-4. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2017, Vol. 94, no. 4, pp. 23-30. (In Russ.)]

7. Лебединская О.В., Ахматова Н.К., Лебединская О.В., Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Киселевский М.В. Влияние иммуномодуляторов «Иммуновак ВП-4» и «Профеталь» на функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11. № 1. С. 15-20. [Lebedinskaya E.A., Akhmatova N.K., Lebedinskaya O.V., Chereshev V.A., Rodionov S.U., Kiselevsky M.V. Influence of immunomodulating agents immunovac VP-4 and profetal on functional activity of mononuclear leukocytes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 1, pp. 15-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2009-1-15-20.

8. Немыкина О.Е., Егорова Н.Б., Щербакова Б.В., Курбатова Е.А., Семенова И.Б., Ефремова В.Н., Грубер И.М., Семенов Б.Ф. Иммунологические показатели при терапии атопического дерматита у детей поликомпонентной вакциной «Иммуновак ВП-4» // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2005. Т. 5. С. 45-49. [Nemykina O.E., Egorova N.B., Shcherbakova B.V., Kurbatova E.A., Semenova I.B., Efremova V.N., Gruber I.M., Semenov B.F. Immunological indicators in the treatment of atopic dermatitis in children with a multicomponent vaccine Immunovac VP-4. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2005, Vol. 5, pp. 45-49. (In Russ.)]

9. Осипова Г.Л. Поликомпонентная вакцина ВП-4 в терапии аллергических заболеваний // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2003. № 1. С. 36-42. [Osipova G.L. Multicomponent vaccine VP-4 in the therapy of allergic *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2003, no. 1, pp. 36-42. (In Russ.)]

10. Сорокина Е.В., Масюкова С.А., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б. Терапевтическая бактериальная вакцина «Иммуновак» в комплексном лечении пациентов с хронической пиодермией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2010. Т. 4. С. 31-37. [Sorokina E.V., Masyukova S.A., Kurbatova E.A., Egorova N.B. Therapeutic bacterial vaccine Immunovac in a comprehensive examination of patients with chronic pyoderma. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2010, Vol. 4, pp. 31-37. (In Russ.)]

11. Фошина Е.П., Серова Т.А., Бишева И.В., Слатинова О.В. Эффективность применения Иммуновак ВП-4 в отношении иммунологических показателей у часто и длительно болеющих детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2019. Т. 1. С. 104-110. [Foshina E.P., Serova T.A., Bisheva I.B., Slatinova O.V. The effectiveness of Immunovac VP-4 for immunological parameters in frequently and long-term ill children. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019, Vol. 1, pp. 104-110. (In Russ.)]



12. Фошина Е.П., Слатинова О.В., Сходова С.А., Серова Т.А., Бишева И.В. Оценка влияния вакцины поликомпонентной Иммуновак-ВП-4 на системный иммунитет у детей с бронхолегочными заболеваниями // Российский аллергологический журнал, 2019. Т. 16, № 1-2. С. 204-206. [Foshina E.P., Slatinova O.V., Skhodova S.A., Serova T.A., Bisheva I.V. Evaluation of the study of the multicomponent vaccine Immunovac-VP-4 on systemic immunity in children with bronchopulmonary diseases. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2019, Vol. 16, no. 1-2, pp. 204-206. (In Russ.)]
13. Akhmatova N.K., Egorova N.B., Kurbatova E.A., Akhmatov E.A. Activation of innate immunity by bacterial ligands of Toll-like receptors. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 89. doi: 10.3389/fimmu.2014.00089.
14. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 7, pp. 1564-1581.
15. Björkstöm N.K., Strunz B., Ljunggren H.G. Natural killer cells in antiviral immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2022, Vol. 22, no. 2, pp. 112-123.
16. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S., Hoagland D., Möller R., Jordan T.X., Oishi K., Panis M., Sachs D., Wang T.T., Schwartz R.E., Lim J.K., Albrecht R.A., tenOever B.R. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 2020, Vol. 181, no. 5, pp. 1036-1045.e9.
17. Bracaglia C., Principe G., de Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 2017, Vol. 15, 5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4.
18. Brooks D.G., Trifilo M.J., Edelmann K.H., Teyton L., McGavern D.B., Oldstone M.B.A. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*. *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12, pp. 1301-1309.
19. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID19. *JAMA*, 2020, Vol. 324, pp. 603-605.
20. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol. Oxf. Engl.*, 2019, Vol. 58, pp. 5-17.
21. Castro Dopico X., Ols S., Loré K., Karlsson Hedestam G.B. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J. Intern. Med.*, 2022, Vol. 291, no. 1, pp. 32-50.
22. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.*, 2020, Vol. 130, no. 5, pp. 2620-2629.
23. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, Vol. 395, pp. 507-513.
24. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
25. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., Hastie K.M., Yu E.D., Faliti C.E., Grifoni A., Ramirez S.I., Haupt S., Frazier A., Nakao C., Rayaprolu V., Rawlings S.A., Peters B., Krammer F., Simon V., Saphire E.O., Smith D.M., Weiskopf D., Sette A., Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021, Vol. 371, no. 6529, eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
26. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Feng Z., Zhang Y., Wu Y., Chen Y. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
27. Fu L., Wang B., Yuan T., Chen X., Ao Y., Fitzpatrick T., Li P., Zhou Y., Lin Y.F., Duan Q., Luo G., Fan S., Lu Y., Feng A., Zhan Y., Liang B., Cai W., Zhang L., Du X., Li L., Shu Y., Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020, Vol. 80, pp. 656-665.
28. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Olios E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.*, 2020, Vol. 81, pp. e4-e6.
29. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E., Ba D.M., Parsons N., Poudel G.R., Lekoubou A., Oh J.S., Ericson J.E., Ssentongo P., Chinchilli V.M. The National COVID cohort collaborative: clinical characterization and early severity prediction. *JAMA Netw. Open*, 2021, Vol. 4, no. 7, e2116901. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.
30. 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, no. 3, 1716. doi: 10.3390/ijms23031716.
31. Gusev E., Sarapultsev A., Hu D., Chereshev V. Problems of pathogenesis and pathogenetic therapy of COVID-19 from the perspective of the general theory of pathological systems (general pathological processes). *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, 7582. doi: 10.3390/ijms22147582.
32. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P., Carlier N., Gauzit R., Morbieu C., Pène F., Marin N., Roche N., Szwebel T.A., Merklings S.H., Treluyer J.M., Veyer D., Mouthon L., Blanc C., Tharaux P.L., Rozenberg F., Fischer A., Duffy D., Rieux-Laucat F,

Kernéis S., Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020, Vol. 369, no. 6504, pp. 718-724.

33. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, pp. 1013-1022.

34. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, Vol. 395, pp. 497-506.

35. Ibarrondo F.J., Fulcher J.A., Goodman-Meza D., Elliott J., Hofmann C., Hausner M.A., Ferbas K.G., Tobin N.H., Aldrovandi G.M., Yang O.O. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 383, pp. 1085-1087.

36. Kamphuis E., Junt T., Waibler Z., Forster R., Kalinke U. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood*, 2006, Vol. 108, no. 10, pp. 3253-3261.

37. Kramer B., Knoll R., Bonaguro L., ToVinh M., Raabe J., Astaburuaga-Garcia R., Schulte-Schrepping J., Kaiser K.M., Rieke G.J., Bischoff J., Monin M.B., Hoffmeister C., Schlabe S., de Domenico E., Reusch N., Händler K., Reynolds G., Blüthgen N., Hack G., Finnemann C., Nischalke H.D., Strassburg C.P., Stephenson E., Su Y., Gardner L., Yuan D., Chen D., Goldman J., Rosenstiel P., Schmidt S.V., Latz E., Hrusovsky K., Ball A.J., Johnson J.M., Koenig P.A., Schmidt F.I., Haniffa M., Heath J.R., Kümmerer B.M., Keitel V., Jensen B., Stubbemann P., Kurth F., Sander L.E., Sawitzki B. Early IFN- $\alpha$  signatures and persistent dysfunction are distinguishing features of NK cells in severe COVID-19. *Immunity*, 2021, Vol. 54, pp. 2650-2669.e14.

38. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., Agyekum R.S., Mathew D., Baxter A.E., Vella L.A., Kuthuru O., Apostolidis S.A., Bershaw L., Dougherty J., Greenplate A.R., Pattekar A., Kim J., Han N., Gouma S., Weirick M.E., Arevalo C.P., Bolton M.J., Goodwin E.C., Anderson E.M., Hensley S.E., Jones T.K., Mangalmurti N.S., Luning Prak E.T., Wherry E.J., Meyer N.J., Betts M.R. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 49, eabd7114. doi: 10.1126/sciimmunol.abd7114.

39. Li Q., Wang Y., Sun Q., Knopf J., Herrmann M., Lin L., Jiang J., Shao C., Li P., He X., Hua F., Niu Z., Ma C., Zhu Y., Ippolito G., Piacentini M., Estaquier J., Melino S., Weiss F.D., Andreano E., Latz E., Schultze J.L., Rappuoli R., Mantovani A., Mak T.W., Melino G., Shi Y. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death Differ.*, 2022, Vol. 29, no. 6, pp. 1107-1122.

40. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F., Liu L., Amit I., Zhang S., Zhang Z. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, pp. 842-844.

41. Long Q.X., Liu B.Z., Deng H.J., Wu G.C., Deng K., Chen Y.K., Liao P., Qiu J.F., Lin Y., Cai X.F., Wang D.Q., Hu Y., Ren J.H., Tang N., Xu Y.Y., Yu L.H., Mo Z., Gong F., Zhang X.L., Tian W.G., Hu L., Zhang X.X., Xiang J.L., Du H.X., Liu H.W., Lang C.H., Luo X.H., Wu S.B., Cui X.P., Zhou Z., Zhu M.M., Wang J., Xue C.J., Li X.F., Wang L., Li Z.J., Wang K., Niu C.C., Yang Q.J., Tang X.J., Zhang Y., Liu X.M., Li J.J., Zhang D.C., Zhang F., Liu P., Yuan J., Li Q., Hu J.L., Chen J., Huang A.L. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 6, pp. 845-848.

42. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M., Ellingson M.K., Mao T., Oh J.E., Israelow B., Takahashi T., Tokuyama M., Lu P., Venkataraman A., Park A., Mohanty S., Wang H., Wyllie A.L., Vogels C.B.F., Earnest R., Lapidus S., Ott I.M., Moore A.J., Muenker M.C., Fournier J.B., Campbell M., Odio C.D., Casanovas-Massana A.; Yale IMPACT Team; Herbst R., Shaw A.C., Medzhitov R., Schulz W.L., Grubaugh N.D., Dela Cruz C., Farhadian S., Ko A.I., Omer S.B., Iwasaki A. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 2020, Vol. 584, no. 7821, pp. 463-469.

43. Mehta A.K., Gracias D.T., Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine*, 2018, Vol. 101, pp. 14-18.

44. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat. Immunol.*, 2022, Vol. 23, no. 2, pp. 186-193.

45. Ng K.W., Faulkner N., Cornish G.H., Rosa A., Harvey R., Hussain S., Ulferts R., Earl C., Wrobel A.G., Benton D.J., Roustan C., Bolland W., Thompson R., Agua-Doce A., Hobson P., Heaney J., Rickman H., Paraskevopoulou S., Houlihan C.F., Thomson K., Sanchez E., Shin G.Y., Spyer M.J., Joshi D., O'Reilly N., Walker P.A., Kjaer S., Riddell A., Moore C., Jebson B.R., Wilkinson M., Marshall L.R., Rosser E.C., Radziszewska A., Peckham H., Ciurtin C., Wedderburn L.R., Beale R., Swanton C., Gandhi S., Stockinger B., McCauley J., Gamblin S.J., McCoy L.E., Cherepanov P., Nastouli E., Kassiotis G. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science*, 2020, Vol. 370, no. 6522, pp. 1339-1343.

46. Pujadas E., Chaudhry F., McBride R., Richter F., Zhao S., Wajnberg A., Nadkarni G., Glicksberg B.S., Houldsworth J., Cordon-Cardo C. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir. Med.*, 2020, Vol. 8, no. 9, e70. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30354-4.

47. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 71, no. 15, pp. 762-768.
48. Quatrini L., Della Chiesa M., Sivori S., Mingari M.C., Pende D., Moretta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur. J. Immunol.*, 2021, Vol. 51, no. 7, pp. 1566-1579.
49. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
50. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P., Billman K., Eisenhaure T., Hung D.T., Levy B.D., Baron R.M., Blainey P.C., Goldberg M.B., Hacohen N. An immune-cell signature of bacterial sepsis. *Nat. Med.*, 2020, Vol. 26, pp. 333-340.
51. Salerno F., Engels S., van den Biggelaar M., van Alphen F.P.J., Guislain A., Zhao W., Hodge D.L., Bell S.E., Medema J.P., von Lindern M., Turner M., Young H.A., Wolkers M.C. Translational repression of pre-formed cytokine-encoding mRNA prevents chronic activation of memory T cells. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, pp. 828-837.
52. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., Marotto D., Ardizzone S., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2020, Vol. 38, pp. 337-342.
53. Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*, 2021, Vol. 184, pp. 1671-1692.
54. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immuno-suppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.*, 2020, Vol. 39, pp. 405-407.
55. Tan Y.X., Tan T.H., Lee M.J., Tham P.Y., Gunalan V., Druce J., Birch C., Catton M., Fu N.Y., Yu V.C., Tan Y.J. Induction of apoptosis by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 7a protein is dependent on its interaction with the Bcl-XL protein. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, pp. 6346-6355.
56. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Vol. 20, pp. 363-374.
57. Toor S.M., Saleh R., Sasidharan Nair V., Taha R.Z., Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*, 2021, Vol. 162, no.1, pp. 30-43.
58. 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, no. 4, 111148. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111148.
59. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, Vol. 323, 1061. doi: 10.1001/jama.2020.
60. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 Pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 221, pp. 1762-1769.
61. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Nguyen D.C., Cashman K.S., Saini A.S., Haddad N.S., Ley A.M., Kyu S., Howell J.C., Ozturk T., Lee S., Suryadevara N., Case J.B., Bugrovsky R., Chen W., Estrada J., Morrison-Porter A., Derrico A., Anam F.A., Sharma M., Wu H.M., Le S.N., Jenks S.A., Tipton C.M., Staitieh B., Daiss J.L., Ghosn E., Diamond M.S., Carnahan R.H., Crowe J.E. Jr., Hu W.T., Lee F.E.H., Sanz I. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat. Immunol.*, 2020, Vol. 2, pp. 1506-1516.
62. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C., Mou H.M., Wang L.H., Zhang H.R., Fu W.J., Luo T., Liu F., Guo Q.N., Chen C., Xiao H.L., Guo H.T., Lin S., Xiang D.F., Shi Y., Pan G.Q., Li Q.R., Huang X., Cui Y., Liu X.Z., Tang W., Pan P.F., Huang X.Q., Ding Y.Q., Bian X.W. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*, 2020, Vol. 49, pp. 411-417.
63. Yue, Y., Nabar, N.R., Shi C., Kamenyeva O., Xiao X., Hwang, I., Wang M., Kehrl J.H. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis.*, 2018, Vol. 9, 904. doi: 10.1038/s41419-018-0917-y.
64. Zhao Q., Meng M., Kumar R., Wu Y., Huang J., Deng Y., Weng Z., Yang L. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a systemic review and metaanalysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 96, pp. 131-135.
65. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., Zhang N., Wang X.C., Yang X.P., Dong X.Q., Zheng Y.T. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, pp. 541-543.



**Авторы:**

**Хромова Е.А.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Костинов М.П.** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Сходова С.А.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Осипцов В.Н.** — подполковник медицинской службы, начальник 1-го терапевтического отделения ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, Россия

**Бишева И.В.** — научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Пахомов Д.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Курбатова Е.А.** — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией терапевтических вакцин ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Хасанова А.А.** — аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

**Крюкова Н.О.** — ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Шатохин М.Н.** — д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

**Authors:**

**Khromova E.A.**, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Kostinov M.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Honored Science Worker of Russia, Head, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Head, Department of Epidemiology and Modern Immunization Technology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Skhodova S.A.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Mechanisms of Immunity Regulation, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Osipov V.N.**, Lieutenant Colonel of Medical Service, Head, First Therapeutic Department, Main Military Clinical Hospital of the Russian National Guard, Balashikha, Russian Federation

**Bisheva I.V.**, Research Associate, Laboratory of Mechanisms of Immunity Regulation, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Pakhomov D.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Kurbatova E.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Therapeutic Vaccines, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Khasanova A.A.**, Postgraduate Student, Department of Infectious Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Kryukova N.O.**, Postgraduate Student, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, N. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russian Federation

**Shatokhin M.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Поступила 17.04.2023

Отправлена на доработку 05.05.2023

Принята к печати 10.05.2023

Received 17.04.2023

Revision received 05.05.2023

Accepted 10.05.2023