

doi : 10.52485/19986173\_2022\_1\_62

УДК 616.98:616-092

Мироманова Н.А., Загалаев Б.Т., Мироманов А.М.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
COVID-19**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А*

**Резюме.** В течение нескольких недель после вспышки новой респираторной инфекции COVID-19 различные лаборатории по всему миру секвенировали вирусный геном, а также предоставили структурные и функциональные сведения об основных белках, необходимых вирусу для его выживания, что послужило новым этапом в изучении иммуногенетических аспектов заболевания. В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития и течения новой коронавирусной инфекции. Целью статьи является рассмотрение иммунологических и молекулярно-генетических механизмов COVID-19-инфекции на современном этапе. Несмотря на достигнутые успехи современной науки, к настоящему времени необходимы всесторонние, масштабные и воспроизводимые иммуногенетические исследования новой коронавирусной инфекции, которые позволят более точно изучить ее патогенетические механизмы, в том числе приводящие к пневмонии и быстрому, неблагоприятному прогрессированию болезни, что в конечном итоге позволит воздействовать на необходимые звенья патогенеза и предотвращать развитие данного социально-значимого заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV, патогенез, полиморфизм генов, иммунитет, цитокины

**Miromanova N.A., Zagalaev B.T., Miromanov A.M.**

**IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF COVID-19**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** In the weeks following the outbreak of the new respiratory infection COVID-19, various laboratories around the world have sequenced the viral genome, as well as provided structural and functional information about the basic proteins necessary for the virus to survive, which served as a new stage in the study of the immunogenetic aspects of the disease. The article examines the pathogenetic mechanisms of the development and course of a new coronavirus infection. The purpose of the article is to consider the immunological and molecular genetic mechanisms of COVID-19 infection at the present stage. Despite the achievements of modern science, by now, comprehensive, large-scale and reproducible immunogenetic studies of a new coronavirus infection are needed, which will allow a more accurate study of its pathogenetic mechanisms, including those leading to pneumonia and the rapid, unfavorable progression of the disease, which ultimately will allow to the necessary links of pathogenesis and to prevent the development of this socially significant disease.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV, pathogenesis, gene polymorphism, immunity, cytokines

В настоящее время весь мир сталкивается с кризисной ситуацией, которая впервые проявилась в конце декабря 2019 года, когда всего лишь несколько случаев пневмонии в Ухане (Китай) стали пусковым моментом к масштабной эпидемии. Поскольку в мире стало появляться все больше случаев заболевания, 11 февраля 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения присвоила этой болезни название Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) и 11 марта 2020 года объявила ее пандемией. Международный комитет по таксономии вирусов переименовал вирус из 2019-nCoV в SARS-CoV-2 на основании его генетического сходства с ранее известным коронавирусом – коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [1]. Передача SARS-CoV-2 происходит преимущественно воздушно-капельным путём от инфицированного человека. Средний инкубационный период до появления у пациентов симптомов заболевания составляет от 2 до 14 дней [2]. До распространения COVID-19 в 2003 г. возникла эпидемия SARS, за которой в 2012 г.

последовал ближневосточный респираторный синдром (MERS), оба вызванные новым коронавирусом зоонозного происхождения и отнесенные к роду Betacoronavirus [3]. Мировая вспышка SARS-CoV-2 оказала серьезное влияние на мировую экономику и унесла около 436 167 жизней во всем мире по состоянию на 15 июня 2020 г. [4, 5].

В отличие от предыдущих эпизодов распространения коронавируса, когда на определение причины инфекции и выполнение секвенирования генома уходили месяцы [6], достижения науки и техники позволили быстро идентифицировать возбудитель. В течение нескольких недель после вспышки различные лаборатории по всему миру секвенировали весь вирусный геном, а также предоставили структурные и функциональные сведения об основных белках, необходимых вирусу для его выживания. Как только вирус получает доступ внутрь клетки-мишени, иммунная система хозяина распознает весь вирус или его поверхностные эпитопы, вызывая врожденный или адаптивный иммунный ответ. Рецепторы распознавания патогенов (PRR), присутствующие на иммунных клетках, в основном Toll-подобные рецепторы 3, 7 и 8, первыми идентифицируют вирус, что приводит к усиленной продукции интерферона (IFN) [7]. Было обнаружено, что гуморальный ответ против SARS-CoV-2 аналогичен таковому против других коронавирусных инфекций, включая характерную продукцию IgG и IgM. В начале инфекции SARS-CoV В-клетки вызывают ранний ответ против белка N, в то время как антитела против белка S могут быть обнаружены через 4-8 дней после появления начальных симптомов [8]. Хотя белок N меньше, чем белок S, он обладает высокой иммуногенностью, а отсутствие на нем сайтов гликозилирования приводит к выработке N-специфических нейтрализующих антител на ранней стадии острой инфекции. SARS-CoV-специфические антитела IgA, IgG и IgM обнаружены после появления симптомов в разные моменты времени у инфицированных пациентов. Постоянный уровень IgG обнаружен в течение более длительного периода, тогда как уровень IgM начал снижаться через 3 месяца от манифестации болезни [9, 10]. Другое кинетическое исследование выделения вируса и обнаружения антител сообщило о наличии более высоких титров антител IgG и IgM у пациентов с тяжелым течением заболевания. Данное наблюдение предполагает, что устойчивый ответ антител может обуславливать утяжеление заболевания, в то время как слабый антительный ответ связан с элиминацией вируса [11]. В тематическом исследовании педиатрических пациентов сообщается, что 5 из 6 детей показали защитный гуморальный ответ с нейтрализующими антителами IgG и IgM, нацеленными на белки N и S-RBD (рецептор-связывающий домен) SARS-CoV-2 [12]. Данный факт свидетельствует о том, что иммуноферментный анализ (ИФА) на основе определения IgM можно использовать для ранней диагностики заболевания наряду с методами количественной ПЦР для повышения чувствительности и специфичности метода.

Помимо нейтрализующих антител, которые являются защитными, в системе существует множество нейтрализующих антител, которые способствуют инфицированию иммунных клеток и APC (АПК – антиген-презентирующих клеток). Ранее существовавшие антитела против SARS-CoV могут способствовать вирусной инфекции в клетках, экспрессирующих FcR. Этот независимый от ACE-рецепторов (ангиотензин-превращающий фермент – АПФ, рецептор и точка входа в клетку некоторых коронавирусов) путь проникновения вируса не приводит к репликации вируса; скорее, вирусное выделение макрофагами усиливает воспаление и повреждение тканей за счет активации миелоидных клеток. Данный механизм проникновения вируса через не нейтрализующие антитела, который приводит к aberrантной активации иммунных клеток, называется ADE (антителозависимое усиление инфекции) [13, 14]. ADE наблюдается при ряде вирусных инфекций, включая SARS и MERS. В случае SARS обнаружено, что анти-S-антитела участвуют в ADE, чтобы проникнуть в FcR-экспрессирующие клетки [15], в то время как при MERS – через путь DPP4 (дипептидилпептидаза-4 – мембранный фермент, гидролизующий пептидную связь с С-конца пролина, экспрессирован на поверхности большинства клеток организма, участвует в иммунной регуляции, переносе сигнала и в апоптозе) [16].

Быстрый и скоординированный иммунный ответ во время вирусной инфекции приводит к усиленной секреции различных цитокинов, которые действуют как защитный механизм против вируса. Многочисленные сообщения показывают, что люди, пораженные SARS-CoV или MERS-CoV, имеют дисрегуляцию выработки цитокинов как врожденными, так и адаптивными иммунными клетками. В случае SARS инфицированные гемопоэтические клетки, моноциты-макрофаги и другие иммунные клетки вызывают усиленную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IFN- $\alpha/\gamma$  с пониженным содержанием противовоспалительных цитокинов [17]. Аналогичным образом действует и MERS-CoV-инфекция, приводя к увеличению производства IFN- $\alpha$  и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и IL-1) [18]. Такие повышенные уровни цитокинов ассоциированы с мультиорганным дисфункциональным синдромом (MODS) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС, ARDS) из-за накопления множества иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, в легких, вызывая повреждение альвеол и отек [19]. Аналогично MERS-CoV-инфекции, у пациентов при COVID-19-инфекции, секреция цитокинов и хемокинов, привлекающие иммунные клетки в легкие, была увеличена, что вызвало развитие острого респираторного дистресс-синдрома [20, 21]. Сигнатурные цитокины у тяжелобольных пациентов с COVID-19 соответствовали таковым при SARS и MERS, т. е. повышенная экспрессия IL-6, TNF- $\alpha$ , макрофагального воспалительного белка 1- $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), MCP3, GM-CSF, IL-2 и IP-10 наряду с повышенным синтезом хемокинов (IP-10, CCL2/MCP1, CXCL1, CXCL5) также обнаружены при тяжелом остром респираторном-синдроме при COVID-19-инфекции [22, 23]. У детей повышенные воспалительные маркеры включают IL-6, IL-1 и С-реактивный белок вместе с прокальцитонином в сыворотке [24]. Важно, что блокирование интерлейкинов стало терапевтическим направлением при тяжелых формах заболевания новой коронавирусной инфекцией, так показано, что ингибирование IL-1 с помощью антагониста рецептора IL-1 у пациентов с цитокиновым штормом приводило к стабилизации респираторного заболевания и других клинических симптомов [25].

Транскриптомный анализ РВМС (моноклеарные клетки периферической крови) и BALF (жидкость бронхиального альвеолярного лаважа) показал, что ряд иммунных регуляторов был активирован, особенно CXCL10 по отношению к BALF. В этом исследовании также сообщалось, что несколько апоптотических генов и сигнальных молекул P53 активировались, что приводило к лимфопении [26]. Недавние исследования показали, что экстренный миелопоэз, отмеченный появлением пре-нейтрофилов и незрелых нейтрофилов, коррелирует с тяжестью заболевания. Таким образом, глубокие изменения в компартменте периферических миелоидных клеток связаны с тяжелой инфекцией COVID-19 [27]. Незрелые нейтрофилы обладают иммуносупрессивными свойствами, которые могут способствовать распространению инфекции, иммунотромбоза и сепсиса. Позже развивается низкая фагоцитозная способность и опухолевая активность Т-клеток, спонтанное высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов, которые приводят к повреждению эндотелия и гиперкоагуляции [28]. Цитокинемия, достигается в основном IL-6/sIL-6Ra, а также активированным IL-8. Нейтрофилы быстро притягиваются к паренхиме легких после локального выброса воспалительных цитокинов/хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCL10, CCL2), вероятно, как следствие репликации вируса и передачи сигналов IFNAR (рецептор интерферона 1 типа) в эпителиальных клетках. Нейтрофилы способствуют улавливанию и уничтожению патогенов посредством организованного пути клеточной гибели, при котором деконденсированный хроматин и антимикробные белки удаляются из клетки с образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET, феномен нетоза) [29, 30].

Было интересно выяснить, является ли гипотеза нейтрофилов-NET причиной или следствием коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, является ли она выше или ниже передачи сигналов IL-6R и может ли она быть нацелена на поиск терапевтического препарата? У больных с тяжелым течением COVID-19 антитело против IL-6R - тоцилизумаб (TCZ) ослабляло чрезмерно активированный воспалительный синдром [31]. Учитывая то, что

имеющиеся исследования (мета-анализ) у пациентов при ревматоидном артрите блокады IL-6R показал, что снижение количества нейтрофилов являлось ключевым фармакологическим признаком TCZ, текущие испытания COVID-19 должны пролить больше света на биологическую активность TCZ в отношении легочных иммунных инфильтратов и тяжести пневмонии [32]. Наличие сильно увеличенного клонального CD8<sup>+</sup> Т-клетки в микросреде легких пациентов с легкими симптомами предполагают, что устойчивый адаптивный иммунный ответ связан с лучшим контролем COVID-19 в условиях тоцилизумаба [33].

В настоящее время многие исследования связаны с изучением роли воспаления в развитии различных патологических состояний у пациентов с заболеваниями, вызванными MERS, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 [34]. При таких заболеваниях часто регистрируется повышенный синтез цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) с формированием цитокинового шторма, который является маркером тяжелого повреждения альвеолоцитов и ARDS [35]. Модифицирующими факторами тяжелого течения и летального исхода новой коронавирусной инфекции считаются: гиперпродукция цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-2R, IL-6, IL-10); высокая концентрация D-димера, С-реактивного белка, ферритина; пожилой возраст и коморбидные состояния [36]. Известно, что хроническое воспаление является одной из ключевых патогенетических основ сопутствующих заболеваний, таких как, артериальной гипертензии и сахарного диабета, влияющее на клиническое течение и исходы COVID-19-инфекции, поэтому поиск комбинированной (противовирусной и антицитокиновой) терапии представляется крайне актуальным для данной категории больных [37].

Центральное звено в развитии воспалительных реакций, ведущих к патологии, связанной с тяжелой и фатальной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, принадлежит IL-6. При вирусных заболеваниях IL-6 оказывает многогранные специфические эффекты в микросреде легких, в том числе и противоположные – в виде стимулирования адаптивных иммунных реакций антиген-специфическими В-клетками и CD8<sup>+</sup> Т-клетками, облегчая выживание фагоцитов, или способствовать несбалансированной дифференцировке Т-клеток Th2-типа и Th17-типа по сравнению с дифференцировкой Т-клеток Th1-типа, усиливая повреждение легочной ткани, отек и проницаемость сосудов, способствуя проникновению провоспалительных макрофагов и нейтрофилов в очаг инфекции. Различные исследования показали, что развитие пневмонии у пациентов при COVID-19-инфекции ассоциировано с высоким уровнем IL-6, разбалансировкой иммунной системы, дыхательной недостаточностью и летальностью [38, 39].

Влияние одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) на продукцию кодируемых белков неоспоримо. К настоящему времени изучены SNP различных генов хозяина, которые вовлечены в иммунопатогенез SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и др. (IL-6, IFNG, HLA, CD147, MIF, ACE2, TMPRSS2). Изучаемые SNP могут оказывать влияние как на подверженность к развитию COVID-19-инфекции, течение, степень тяжести, так и на ее исходы. Однако генетические варианты и самого вируса SARS-CoV, могут оказывать значимое влияние в его активности и воздействии на макроорганизм. Показано, что мутации одной аминокислоты в гликопротеине приводят к изменению эпитопов В-клеток, нарушению связывания ACE2, делая моноклональные антитела неэффективными, что способствует «укрытию» от иммунной системы, а мутации в неструктурных белках вируса могут обуславливать резистентность к противовирусным препаратам, изменять эпитопы Т-клеток и нарушать клеточный иммунитет.

Имеющиеся к настоящему моменту исследования генетического влияния факторов хозяина на восприимчивость, патогенность и клинические исходы коронавирусной инфекции, касаются заболеваний, вызванных SARS-CoV-1. К сожалению, множество из данных исследований использовали ограниченные выборки, что недостаточно для подтверждения влияния генетического вклада факторов в патогенез заболевания. Так, показано, что ACE2 ингибиторы установлены в качестве рецептора для трех коронавирусов – SARS-CoV-1, HCoV-NL63 и SARS-CoV-2 [40, 41]. Тем не менее, результаты влияния SNP ACE2 на восприимчивость к SARS и тяжесть его течения противоречивы. Имеются работы, показывающие, что

определение одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена ACE2 не обнаружили никаких доказательств их ассоциации с предрасположенностью к SARS, клиническими проявлениями или клиническим исходам. Тогда как в другом исследовании, при использовании когорты ограниченной выборки (образцы ткани печени, инфицированные вирусом гепатита С от 195 субъектов) отмечено, что локус генетической изменчивости на хромосоме 19 связан с ACE2 и контролирует синтез IFNL3 и IFNL4, что свидетельствует о влиянии на проникновение и инфицирование вирусами, использующими данный рецептор [42].

Изучение влияния SNP CLEC4M (L-SIGN – мембранный белок, относится к рецепторам распознавания паттерна) [43] на восприимчивость и тяжесть SARS показало, что, ген M (CLEC4M/L-SIGN/CD209L) кодирует белок, экспрессируемый эндотелиальными клетками в лимфатических узлах и печени; он может выступать в качестве рецептора адгезии для вирусов (например, вируса иммунодефицита человека, гепатита С, вируса Эбола и SARS-CoV-1) путем связывания углеводных лигандов, таких как олигосахариды с высоким содержанием маннозы [44, 45].

Представляют интерес исследования, изучающие связь между SARS и дефицитом маннозо-связывающего лектина (MBL), а также влияние генетических вариантов связывающего маннозу лектина/маннана ген лектина (MBL2), кодирующий врожденный белок коллектин распознавания паттернов, который играет важную роль в инактивации различных респираторных патогенов посредством прямого связывания (с молекулами маннозы и N-ацетилглюкозамина) и активации комплемента [46, 47]. Влияние SNP MBL2 и снижение концентрации MBL напрямую связаны с развитием заболевания/летальностью респираторных и других тяжелых инфекций [48]. Возможна связь между данными показателями и тяжестью/исходом SARS.

Обнаружен полиморфизм, влияющий на аминокислотное положение 131 (остаток аргинина или гистидина) Fc-фрагмента рецептора IgG IIa (ген FCGR2A). Кодируемый рецептор находится на макрофагах / нейтрофилах и других клетках и непосредственно участвует в процессах врожденного / воспалительного ответа, таких как фагоцитоз. Установлено, что генотип FcγRIIIa-рецептора R131 связан с тяжестью атипичной пневмонии [49].

Выявлено влияние фактора MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов), синтезируемого многими иммунными клетками, в частности, участвующих в механизмах развития ВИЧ-инфекции, гриппа [50, 51]. В исследовании A. Savva с соавторами (2016) рассмотрено влияние SNP MIF (аллели CATTT7 и -173 C). Установлено, что вышеуказанные полиморфизмы являются не только предикторами развития внебольничной пневмонии, но и связаны с исходами течения пневмококкового менингита [52]. Данный факт является существенным и представляет научный и практический интерес в отношении COVID-19.

Влияние полиморфизма гена лейкоцитарного антигена человека (HLA) на восприимчивость, патогенез и исходы SARS также изучалось в ряде исследований [53]. Произведена попытка установления связи между HLA-A, HLA-B и предрасположенности к атипичной пневмонии, но подтверждающих доказательств обнаружено не было.

Пилотные исследования, предполагающие роль SNP (Single-nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм) IL-6 в тяжести течения COVID-19, актуальны и продолжаются в настоящее время [54]. В работе Z.S. Uhaq с соавторами (2020) показано, что у пациентов с тяжелой пневмонией бактериальной и вирусной этиологии (n=671) и аналогичными пневмониями нетяжелого течения (n=2910), не связанными с SARS-CoV-2, выявлена ассоциация аллеля IL-6-174C с повышенной продукцией IL-6 и тяжелым течением пневмонии [55], что диктует необходимость дальнейшего исследования в этом направлении.

Дипептидилпептидаза 4 (DPP4), или кластер дифференцировки 26 (CD26) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, повсеместно экспрессируемый во многих тканях, таких как легкие, почки, печень, кишечник и иммунные клетки [56]. При инфекции MERS-CoV проникновение вируса опосредуется связыванием RBD S-гликопротеина с человеческим рецептором, дипептидилпептидазой 4 (hDPP4) [57]. Существует гипотеза о

взаимодействии DPP4 / CD26 с S1-доменом S-белка SARS-CoV-2 [58]. Это предполагает дополнительное взаимодействие вируса с хозяином наряду с основным взаимодействием между ACE2 и S-белками. По крайней мере, семь из предполагаемых остатков DPP4, участвующих во взаимодействии SARS-CoV-2, также нацелены на HKU4 Bat-CoV [59] который филогенетически коррелирует с MERS-CoV. Обнаружено 4 полиморфизма (K267E, K267 N, A291 P и Δ346-348), которые снижают взаимодействие между S-DPP4 БВРС-КоВ. В отличие от ACE2, точная роль DPP4 в SARS-CoV-2 не была выяснена с существенными результатами. Но вероятность влияния полиморфизмов DPP4 на взаимодействие DPP4-SARS-CoV-2 нельзя исключать с уверенностью [60].

Таким образом, к настоящему времени необходимы всесторонние, масштабные и воспроизводимые иммуногенетические исследования новой коронавирусной инфекции, которые позволят более точно изучить ее патогенетические механизмы, в том числе приводящие к атипичной пневмонии и быстрому, неблагоприятному прогрессированию заболевания, что в конечном итоге позволит вовремя воздействовать на необходимые звенья патогенеза и предотвращать развитие данного социально-значимого заболевания.

### Сведения о личном вкладе в работу над статьей:

Мироманова Н.А. – идея и разработка концепции обзора, окончательная редакция (40%).

Загалаев Б.Т. – поиск, анализ, описание публикаций, подготовка и оформление текста статьи (40%).

Мироманов А.М. – подбор, анализ и интерпретация результатов поиска публикаций по теме статьи, техническая редакция (20%).

### Список литературы / References:

1. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. 395 (10224). 565-574. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y., Lee T.H., Ng O.T., Wong M.S.Y. et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. 323 (16). 1610-1612. DOI 10.1001/jama.2020.3227.
3. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. 14 (8). 523-534. DOI 10.1038/nrmicro.2016.81.
4. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., Winskill P., Whittaker C., Imai N. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020. 20 (6). 669-677. DOI 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
5. Department of Economic and Social Affairs / COVID-19: Disrupting lives, economies and societies // United Nation. *World Economic Situation And Prospects: April 2020 Briefing*, No. 136. Available online at: <https://www.un.org/development/desa/dpad/publication/world-economic-situation-and-prospects-april-2020-briefing-no-136/>
6. Marra M.A., Jones S.J.M., Astell C.R., Holt R.A., Brooks-Wilson A., Butterfield Y.S.N. et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003. 300 (5624). 1399-1404. DOI 10.1126/science.1085953.
7. Hu W., Yen Y.T., Singh S., Kao C.-L., Wu-Hsieh B.A. SARS-CoV regulates immune function-related gene expression in human monocytic cells. *Viral. Immunol.* 2012. 25 (4). 277-288. DOI 10.1089/vim.2011.0099.
8. Wu H.-S., Hsieh Y.-C., Su I.-J., Lin T.-H., Chiu S., Hsu Y.-F. et al. Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients. *J. Biomed. Sci.* 2004. 11 (1). 117-126. DOI 10.1159/000075294.

9. Meyer B., Drosten C., Müller M.A. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014. 194. 175-83. DOI 10.1016/j.virusres.2014.03.018.
10. Li G., Chen X., Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2003. 349 (5). 508-509. DOI 10.1056/NEJM200307313490520.
11. Tan W., Lu Y., Zhang J., Wang J., Dan Y., Tan Z. et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020. Preprint. DOI 10.1101/2020.03.24.20042382.
12. Zhang Y., Xu J., Jia R., Yi C., Gu W., Liu P. et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020. 17 (7). 768-770. DOI 10.1038/s41423-020-0438-3.
13. Iwasaki A., Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20 (6). 339-341. DOI 10.1038/s41577-020-0321-6.
14. Ricke D.O., Malone R.W. Medical countermeasures analysis of 2019-nCoV and vaccine risks for antibody-dependent enhancement (ADE). Preprint. 2020. DOI 10.20944/preprints202003.0138.v1.
15. Yip M., Leung H., Li P., Cheung C.Y., Dutry I., Li D. et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med. J.* 2016. 22. 25-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390007/>.
16. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q. et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J. Virol.* 2020. 94 (5). e02015-19. DOI 10.1128/JVI.02015-19.
17. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008. 133 (1). 13-19. DOI 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
18. Zhou J., Chu H., Li C., Wong B.H.-Y., Cheng Z.-S., Poon V.K.-M. et al. Active replication of middle east respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J. Infect. Dis.* 2014. 209 (9). 1331-1342. DOI 10.1093/infdis/jit504.
19. Ng D.L., Hosani F.A., Keating M.K., Gerber S.I., Jones T.L., Metcalfe M.G. et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 2016. 186 (3). 652-658. DOI 10.1016/j.ajpath.2015.10.024.
20. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020. 11. 827. DOI 10.3389/fimmu.2020.00827.
21. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8 (4). 420-422. DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
22. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. et al. COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. 395 (10229). 1033-1034. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
23. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020. 7 (6). 998-1002. DOI 10.1093/nsr/nwaa041.
24. Zhang Z., Guo L., Lu X., Zhang C., Wang X., Huang L. et al. Vulnerability of children with COVID-19 infection and ACE2 profiles in lungs. *SSRN.* 2020. 1. 1-18. DOI 10.2139/ssrn.3602441.
25. Pain C.E., Felsenstein S., Cleary G., Mayell S., Conrad K., Harave S. et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol.* 2020. 2 (7). e376-e379. DOI 10.1016/s2665-9913(20)30137-5.
26. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., Guo M., Jiang A. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9 (1). 761-770. DOI 10.1080/22221751.2020.1747363.

27. Schulte-Schrepping J., Reusch N., Paclik D., Babler K., Schlickeiser S., Zhang B. et al. Suppressible myeloid cells are a hallmark of severe COVID-19. medRxiv. 2020. Preprint. DOI 10.1016/j.cell.2020.08.001.
28. Rubio I., Osuchowski M.F., Shankar-Hari M., Skirecki T., Winkler M.S., Lachmann G. et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect. Dis.* 2019. 19 (12). e422-e436. DOI 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
29. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., Nguyen G.X., Marques M.B., Monestier M. et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J. Clin. Invest.* 2012. 122 (7). 2661-2671. DOI 10.1172/JCI61303.
30. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I. et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014. 346(6214). 1234-1238. DOI 10.1126/science.1256478.
31. Guo C., Li B., Ma H., Wand X., Cai P., Yu Q. et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat. Commun.* 2020. 11 (1). 3924. DOI 10.1038/s41467-020-17834-w.
32. Moots R.J., Sebba A., Rigby W., Ostor A., Porter-Brown B., Donaldson F. et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2017. 56 (4). 541-549. DOI 10.1093/rheumatology/kew370.
33. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020. 26 (6). 842-844. DOI 10.1038/s41591-020-0901-9.
34. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020. 53. 13-24. DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
35. Kadkhoda K. COVID-19: an immunopathological view. *mSphere.* 2020. 5 (2). e00344-20. DOI 10.1128/mSphere.00344-20.
36. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020. 130 (5). 2620-2629. DOI 10.1172/JCI137244.
37. Hung I.F.-N., Lung K.-C., Tso E.Y.-K., Liu R., Chung T.W.-H., Chu M.Y. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020. 95 (10238). 1695-1704. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
38. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. 46 (5). 846-848. DOI 10.1007/s00134-020-05991-x.
39. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipwort B., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. 146 (1). 128-136. DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
40. Li W., Sui J., Huang I.C., Kuhn J.H., Radoshitzky S.R., Marasco W.A. et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology.* 2007. 367 (2). 367-374. DOI 10.1016/j.virol.2007.04.035.
41. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020. 579 (7798). 270-273. DOI 10.1038/s41586-020-2012-7.
42. Ansari M.A., Marchi E., Ramamurthy N., Aschenbrenner D., Hackstein C.-P., Bowden R. et al. A gene locus that controls expression of ACE2 in virus infection. medRxiv. 2020. Preprint. DOI 10.1101/2020.04.26.20080408.
43. Chan V.S., Chan K.Y., Chen Y., Poon L.L.M., Cheung A.N.Y., Zheng B. et al. Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection. *Nat. Genet.* 2006. 38 (1). 38-46. DOI 10.1038/ng1698.

44. Jeffers S.A., Tusell S.M., Gillim-Ross L., Hemmila E.M., Achenbach J.E., Babcock G.J. et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. 101 (44). 15748-15753. DOI 10.1073/pnas.0403812101.
45. Pöhlmann S., Zhang J., Baribaud F., Chen Z., Leslie G.J., Lin G. et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J. Virol.* 2003. 77 (7). 4070-4080. DOI 10.1128/jvi.77.7.4070-4080.2003.
46. Ip W.K., Chan K.H., Law H.K., Tso G.H.W., Kong E.K.P., Wong W.H.S. et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 2005. 191 (10). 1697-1704. DOI 10.1086/429631.
47. Zhang H., Zhou G., Zhi L., Yang H., Zhai Y., Dong X. et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 2005. 192 (8). 1355-1361. DOI 10.1086/491479.
48. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.* 2010. 2 (2). 114-122. DOI 10.1159/000228159.
49. Yuan F.F., Tanner J., Chan P.K., Biffin S., Dyer W.B., Geczy A.F. et al. Influence of FcγRIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome. *Tissue Antigens.* 2005. 66 (4). 291-296. DOI 10.1111/j.1399-0039.2005.00476.x.
50. Lau Y.L., Peiris J.S. Association of cytokine and chemokine gene polymorphisms with severe acute respiratory syndrome. *Hong Kong Med. J.* 2009. 15 (2). 43-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258635/>.
51. Smith C.A., Tyrell D.J., Kulkarni U.A., Wood S., Leng L., Zemans R.L. et al. Macrophage migration inhibitory factor enhances influenza-associated mortality in mice. *JCI Insight.* 2019. 4 (13). e128034. DOI 10.1172/jci.insight.128034.
52. Savva A., Brouwer M.C., Roger T., Serón M.V., Roy D.L., Ferwerda B. et al. Functional polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor as predictors of morbidity and mortality of pneumococcal meningitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. 113(13). 3597-3602. DOI 10.1073/pnas.1520727113.
53. Ng M.H.L., Lau K.-M., Li L., Cheng S.-H., Chan W.Y., Hui P.K. et al. Association of human-leukocyte-antigen class I (B\*0703) and class II (DRB1\*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J. Infect. Dis.* 2004. 190 (3). 515-518. DOI 10.1086/421523.
54. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020. 1-3. DOI 10.1080/07391102.2020.1776640.
55. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. *Med. Clin. (Engl. Ed.).* 2020. 155 (12). 548-556. DOI 10.1016/j.medcle.2020.07.014.
56. Strollo R., Pozzilli P. DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. 36 (8). e3330. DOI 10.1002/dmrr.3330.
57. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H.W., Müller M.A., Dijkman R. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013. 495. 251-254. DOI 10.1038/nature12005.
58. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9 (1). 601-604. DOI 10.1080/22221751.2020.1739565.
59. Wang Q., Qi J., Yuan Y., Xuan Y., Han P., Wan Y. et al. Bat origins of MERS-CoV supported by bat coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26. *Cell Host. Microbe.* 2014. 16 (3). 328-337. DOI 10.1016/j.chom.2014.08.009.
60. Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Prokscha A., Naim H.Y., Müller M.A. et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. 9 (1). 155-168. DOI 10.1080/22221751.2020.1713705.