

ОБЗОРЫ

DOI: 10.23868/202011002

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2**Е.В. Абакушина***Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал «Национального медицинского центра радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия**Поступила: 18.05.2020**Принята к печати: 25.09.2020**Опубликована on-line: 01.11.2020***IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CORONAVIRUS DISEASE CAUSED BY SARS-COV-2.****E.V. Abakushina***Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia*

e-mail: abakushina@mail.ru

Пандемическая вспышка коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) быстро распространяется по всему миру. Уже имеется информация о структуре коронавируса и механизме его инвазии, однако из-за ограниченного понимания иммунных эффектов, вызванных SARS-CoV-2, сохраняется трудность в предотвращении у пациентов развития осложнений коронавирусной инфекции, в частности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) обусловленного высвобождением цитокинов.

В данном обзоре мы обобщили имеющуюся информацию об иммунном ответе на SARS-CoV-2 и описали механизмы ускользания вируса от иммунного надзора. Это может быть полезно при выборе варианта иммунотерапии в качестве комбинированного лечения для предотвращения развития у пациента ОРДС и уменьшения осложнений коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь 2019 года, COVID-19, SARS-CoV-2, иммунный ответ, цитокиновый шторм.

Введение

С декабря 2019 года новый коронавирус SARS-CoV-2 привлек к себе всеобщее внимание в связи с быстрым распространением, в результате чего в мире к концу года только по официальным данным заразились более 60 миллионов человек [1].

Коронавирусная инфекция опасна тем, что несмотря на то, что у 50–70% пациентов проходит бессимптомно или в легкой форме, распространение вируса человеком в это время продолжается. COVID-19 может проявляться лихорадкой, усталостью, сухим кашлем, пневмонией, потерей обоняния, а в тяжелых случаях — острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), почечной недостаточностью и полиорганной патологией. При быстрой репликации вируса и неспособности иммунной системы элиминировать коронавирус у пациентов может наблюдаться интерстициальная пневмония, сопровождающаяся лимфопенией и высоким уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Неконтролируемое выделение цитокинов клетками врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета приводит к так называемому «цитокиновому шторму», который, в свою очередь, может вызывать у 8–19% пациентов ОРДС, дыхательную недостаточность, патологию внутренних органов и, даже смерть пациента в 2–6% случаев [1–3].

Целью обзора являлось описание возможных механизмов иммунного распознавания и иммунного ответа при инфицировании SARS-CoV-2, ускользания вируса от надзора иммунной системы и механизмах развития «цитокинового шторма».

Структура вируса

Коронавирусы являются широко распространенными патогенами животных с широким спектром хозяев [4].

The pandemic outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is rapidly spreading all over the world. Although some progress has been made in understanding the viral structure and invasion mechanism of coronaviruses that may cause severe syndrome, due to the limited understanding of the immune effects caused by SARS-CoV-2, it is difficult for us to prevent patients from developing the acute respiratory distress syndrome (ARDS) and syndrome of cytokines storm, the major complications of coronavirus infection.

In this review, we summarized immune responses to SARS-CoV-2 and described some mechanism of evasion from immune system. This may provide clue of using immune therapy as combine treatment to prevent the patient develop into ARDS and largely reduced complications.

Keywords: Coronavirus disease 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, immune responses, cytokine storm.

Коронавирус был впервые идентифицирован в середине 60-х годов прошлого века и разделен на четыре отдельных подсемейства: α -, β -, γ -, δ -коронавирус. α - и β -коронавирусы в основном поражают млекопитающих, в то время как γ - и δ -коронавирусы более склонны заражать птиц [2]. Некоторые из них могут вызывать легкую инфекцию в верхних и нижних отделах респираторного тракта, в то время как другие вызывают серьезные симптомы, которые приводят к дыхательной недостаточности. На сегодняшний день идентифицировано семь типов коронавирусов инфицирующих человека [5]. Наиболее распространенными являются HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 (β -коронавирус) и HCoV-229E и HCoV-NL63 (α -коронавирус). Помимо этого, были идентифицированы три других β -коронавируса, называемые SARS-CoV, вызывающие тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome, SARS), MERS-CoV приводящий к ближневосточному респираторному синдрому (Middle east respiratory syndrome, MERS) и 2019-nCoV (SARS-CoV-2), являющийся возбудителем COVID-19. Новый коронавирус человека (hCoV) SARS-CoV-2 принадлежит к семейству РНК коронавирусов подсемейству β -коронавирусов и имеет 79,5% генетической последовательности SARS-CoV, возбудителя эпидемии, которая началась в 2002 году и закончилась в 2004 году. Вирус характеризуется сферической формой, обеспечивающей ему наряду с S-белками типичный «коронный» внешний вид (см. рис. 1).

Вирусная мембрана коронавирусов содержит четыре структурных компонента: белок шип (S), белок оболочки (E), мембранный белок (M) и белок нуклеокапсида (N) [6] (см. рис. 1). Для SARS-CoV и SARS-CoV-2 белок S является основной детерминантой патогенности, а также мишенью для распознавания и нейтрализации антителами. Поэтому белок S представляет большой интерес с точки зрения иммунного ответа и дизайна разработки вакцины.

Белок S SARS-CoV-2 обладает более высокой аффинностью при связывании с молекулой ангиотензин-превращающий фермент-2 (Angiotensin-converting enzyme-2, ACE2) эукариотической клетки и способен расщепляется фурином [7]. Кроме того, рецептор связывающий домен (Receptor-binding domain, RBD), который расположен на субъединице S1 белка S, также представляет интерес при обнаружении специфических антител к SARS-CoV-2 [8]. Некоторые существующие моноклональные антитела против белка S SARS-CoV проявляют перекрестную реактивность к SARS-CoV-2, повышая их терапевтический потенциал против COVID-19 [7].

Аминокислотная последовательность сайтов связывания рецептора SARS-CoV-2 на 74% гомологична таковой у SARS-CoV, что предполагает сходные или даже идентичные механизмы проникновения в клетки для обоих вирусов [9]. Показано, что связывание SARS-CoV-2 с RBD ACE2 происходит через домен CTD (C-terminal domain) S1 субъединицы белка S [8].

Иммунопатогенез развития COVID-19

В организме как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2 используют ACE2 в качестве рецептора для проникновения инфекции в эукариотическую клетку (рис. 2) [10]. Дополнительно SARS-CoV-2 связывается с трансмембранной сериновой протеазой (Transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) и катепсином-L, которые ранее были идентифицированы как медиаторы (корепцепторы) проникновения вируса в клетку [11].

Поверхностный гликопротеин S, связываясь с рецептором ACE2, проникает внутрь клетки путем эндоцитоза. Далее геном вирусной РНК высвобождается в цитоплазму. После репликации РНК вместе с гликопротеинами оболочки и белками нуклеокапсида, образует вирион содержащие везикулы, которые затем сливаются с плазматической мембраной для высвобождения вируса [12].

Гликопротеин S является основной мишенью для гуморального иммунного ответа. Предполагается, что антитела против белка-S могут нейтрализовать вирус, блокируя связывание ACE2 с RBD [8]. Рецептор ACE2 обнаружен на эндотелиальных и эпителиальных клетках практически во всех органах [11]. Было показано, что повышенная выработка ACE2 выявляется в альвеолоцитах (пневмоцитах) продуцирующих сурфактант (2 типа), а также на реснитчатых, бокаловидных и базальных клетках эпителия слизистой оболочки носоглотки; секреторных, реснитчатых клетках легких; холангиоцитах печени; энтероцитах, фибробластах соединительной ткани тонкой кишки; эпителии и фибробластах мочевого пузыря; проксимальных канальцах почек; протоковом эпителии поджелудочной железы; олигодендроцитах головного мозга; эпителии простаты и яичек; перидцитах и фибробластах плаценты [11, 13].

Кроме того, ACE2 обнаружен на миоцитах и перидцитах сердечной мышцы и эндотелии сосудов, что может объяснить сердечно-сосудистые осложнения у некоторых пациентов при перенесении COVID-инфекции [14]. В меньшей степени ACE2 экспрессируется на моноцитах и макрофагах, что также может обеспечить механизм проникновения SARS-CoV-2 в иммунные клетки.

При инфицировании организма вирус запускает механизмы врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Врожденный иммунитет служит первой линией защиты от вирусов и инициирует реакции адаптивного иммунитета посредством секреции лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками цитокинов и хемокинов. С помощью молекул МНС I и II класса антигены вируса представляются клеткам системы

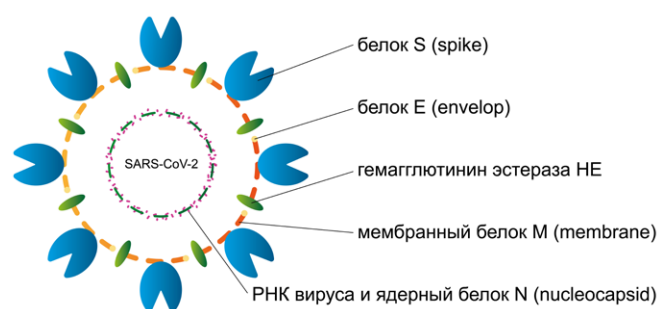


Рис. 1. Структура SARS-CoV-2: S — спайковый белок облегчает связывание с трансмембранным рецептором ACE2; E — белок, который вместе с белком мембраны (M) образуют вирусную оболочку и определяет ее форму; HE — гемагглютинин эстераза, которая определяет способность вируса к проникновению в клетки; N — ядерный белок связанный с геномом РНК вируса и формирующий нуклеокапсид

адаптивного иммунитета для активации и запуска реакций, направленных на элиминацию вируса [10].

Неспецифические иммунные реакции компонентов врожденного иммунитета также могут возникать в организме сразу после заражения вирусом и принимать участие в его уничтожении путем прямого распознавания [15]. Первоначально высоко консервативные вирусные структуры, называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (Pathogen associated molecular pattern, PAMP) могут быть обнаружены клеточными (моноцитами-макрофагами, гранулоцитами, NK-клетками, TNK-клетками и минорными субпопуляциями $\gamma\delta$ Т-клеток и В-1 лимфоцитов) и гуморальными (интерфероны, система комплемента, медиаторы воспаления) компонентами системы врожденного иммунитета [11].

К молекулярным структурам PAMP вируса относятся, поверхностные гликопротеины и нуклеиновые кислоты, такие как геномная РНК или промежуточные соединения при репликации вируса, которые выявляются при помощи паттерн распознающих рецепторов — PRR (Pattern recognition receptor) [10]. Их можно подразделить на мембраносвязанные рецепторы: толл-подобные (Toll-like receptors, TLR), включая лектиноподобные рецепторы С-типа и цитозольные сенсоры нуклеиновых кислот: NOD-подобный рецептор (NOD-like receptor, NLR) и RIG-I-подобный рецептор (RIG-I-like receptor, RLR) (см. рис. 2) [10, 16]. PAMP для SARS-CoV-2 распознаются также эндосомными РНК рецепторами, TLR3 и TLR7 и цитозольным РНК сенсором RIG-I/MDA5.

Распознавание вирус-специфических структур РНК завершается олигомеризацией рецепторов и активацией факторов транскрипции, прежде всего интерферон регулирующего фактора (Interferon regulator factors, IRF) и ядерного фактора κ B (Nuclear factor κ B, NF- κ B) [11]. Активация транскрипции *IRF3* и *NF- κ B* приводит к запуску двух основных противовирусных сигнальных путей. Первый путь осуществляется через *IRF3* и активирует синтез и выделение интерферонов I типа (*IFN α* и β) и III типа, которые связываются с рецепторным комплексом *IFN α* и инициируют транскрипцию интерферон-стимулированных генов [17]. Ответ организма на патоген и уничтожение вируса в значительной степени зависит от уровня экспрессии T1IFN. Второй путь реализуется через активацию фактора транскрипции NF κ B, который опосредует выработку воспалительных цитокинов (в частности, IL-1, IL-6, TNF- α), секрецию хемокинов (включает рекрутирование и координацию подгрупп лейкоцитов [18].

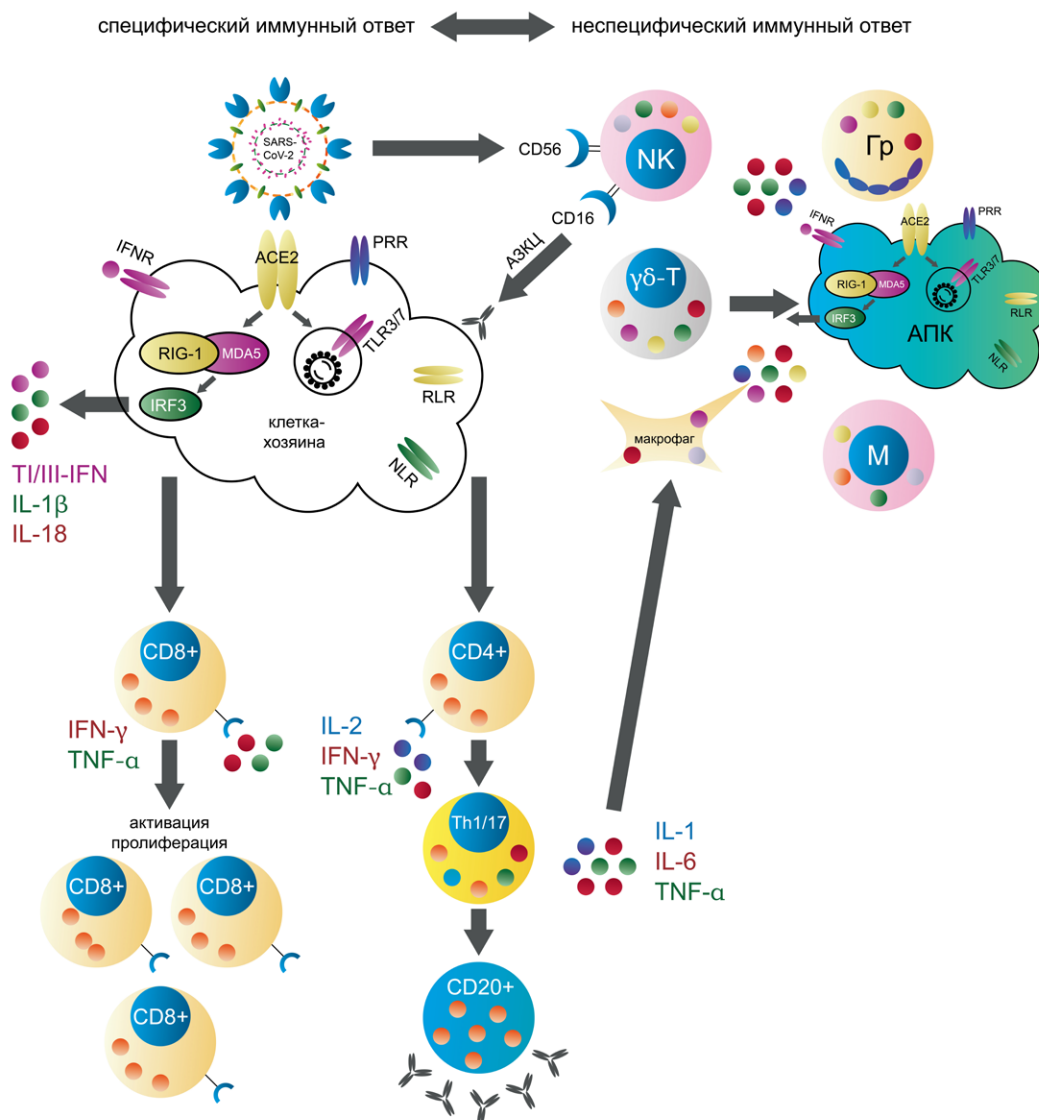


Рис. 2. Иммунопатогенез SARS-CoV-2 и противовирусного иммунного ответа: ACE2 — трансмембранный рецептор для вируса — ангиотензин превращающий фермент; TLR3/7 — Toll-подобный рецептор; PRR- паттерн распознающий рецептор; NLR — NOD-подобный рецептор; RLR — RIG-I-подобный рецептор; T1/III-IFN — интерфероны типа I и III; RIG-I/MDA5 — цитозольные РНК-сенсоры; IRF — интерферон регулирующий фактор; A3KЦ — антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; АПК — антиген презентующая клетка; Гр — гранулоциты, М — моноцит

Таким образом, стимуляция иммунных рецепторов в целом, будь то TLR или сенсоры нуклеиновых кислот, имеет противовирусное, воспалительное и иммуностимулирующее действие. Эти реакции ограничивают распространение вируса и ускоряют фагоцитоз вирусных антигенов макрофагами [10, 19].

На последующей стадии заболевания, инфицированные клетки подвергаются клеточной гибели и высвобождают вирусные частицы вместе с внутриклеточными компонентами, которые запускают механизмы воспаления посредством их распознавания PRR на клетках врожденного иммунитета. В результате этой активации увеличивается экспрессия ряда провоспалительных цитокинов. Это способствует эффективному распознаванию патогенных микроорганизмов, обеспечивает контроль над инфекцией и приводит к элиминации вируса и выздоровлению [17, 19, 20]. Однако, если указанные механизмы врожденного иммунитета в силу индивидуальных особенностей зараженного организма не срабатывают, то происходит дальнейшее размножение вируса

с повреждением клеток различных тканей и органов, и развитие выраженного воспаления, запуск апоптоза и формирование некроза. При реализации сценария индуцированной вирусом гиперактивации иммунной системы, проявляющейся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и свободных радикалов. Последние могут стать причиной тяжелых повреждений клеток и тканей, в том числе — иммунокомпетентных, отвечающих за развитие специфического иммунного ответа [3].

Также вирусы могут быть обнаружены клетками адаптивного иммунитета. Центральную роль в этом процессе играют Т-лимфоциты, а именно, цитотоксические Т-клетки, относящиеся к субпопуляции CD8⁺Т-лимфоцитов (см. рис. 2) [2, 7]. Т-клеточный ответ фокусируется не только на S белке, но также на M, N и других ORF (Open reading frame, открытая рамка считывания) белках [21].

Эндогенные белки, синтезируемые вирусом в инфицированных клетках, могут активировать вирус-специфические CD8⁺Т-клетки посредством молекул MHC-I, стимулировать пролиферацию, дифференцировку

и цитотоксическую активность [22]. Эффекторный механизм, который используют Т-клетки, заключаются, во-первых, в обеспечении лизиса клеток-мишеней за счет выработки цитотоксических гранул с перфорином и гранзимами. Во-вторых, Т-клетки могут индуцировать апоптоз в инфицированных вирусом клетках экспрессирующих CD95 лиганд (FAS ligand) и (или) TNF-родственный апоптоз-индуцирующий лиганд TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). В-третьих, Т-клетки могут продуцировать провоспалительные и регуляторные медиаторы в ответ на взаимодействие с инфицированными вирусом клетками.

В свою очередь, CD4⁺Т-клетки после взаимодействия с антигенсвязывающим комплексом МНС на АПК могут дифференцироваться в различные типы Т-хелперов (Th) и участвовать в процессах гуморального иммунного ответа, синтезируя IFN γ , IL-2, TNF- α и активируя В-лимфоциты [23]. Среди Th субпопуляции Th1/Th17 могут вырабатывать цитокины IL-1, IL-6, TNF- α , способствуя активации и рекрутированию других иммунных клеток — нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и NK-клеток (см. рис. 2). Таким образом, они вторично опосредуют повреждение тканей за счет усиления отсроченного воспалительного ответа. Показано, что у пациентов с COVID-19 на CD4⁺Т-лимфоцитах повышена экспрессия молекул ранней активации CD69, CD38 и адгезии CD44, а при тяжелом течении заболевания уровень экспрессии OX40 [CD134, TNFRSF4] коррелирует с тяжестью клинического состояния больного [23]. На поверхности CD8⁺Т-лимфоцитов у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов кроме описанных выше маркеров дополнительно выявлена экспрессия костимуляторной молекулы адгезии 41BB [CD137, TNFRSF9]. Также было замечено, что ко-экспрессия Tim-3 и PD-1 на Т-лимфоцитах встречается у больных с более тяжелым течением заболевания.

Попадание вируса в организм также приводит к активации В-лимфоцитов, появлению плазматических клеток и выработке антител (см. рис. 2). Более того, продукция IgM и IgG имеет решающее значение для быстрой элиминации вируса [24]. Хорошо известно, что до начала выработки высокоаффинных IgG и обеспечения длительного иммунитета с формированием клеток памяти, первую линию защиты при вирусных инфекциях обеспечивают антитела IgM. Специфический иммунный ответ для элиминации вируса имеет определенные временные рамки и обычно реализуется через 96 часов после заражения вирусом. Соответственно, обнаружение IgM в сыворотке крови свидетельствует о недавнем проникновении вируса, в то время как обнаружение IgG предполагает, что воздействие произошло несколько дней назад.

Тем не менее, конкретные данные о реакции иммунной системы человека на инфекцию SARS-CoV-2 немногочисленны, и большинство из них основаны на знаниях, полученных в последние годы во время вспышек инфекций SARS-CoV и MERS-CoV [10]. Сообщалось, что после инфицирования SARS-CoV IgM определяются в крови пациентов через 3–6 дней, тогда как IgG можно обнаружить через 8 дней [25]. Точно так же для инфекции MERS-CoV сероконверсия наблюдалась на второй или третьей неделе заболевания [26]. Для обоих типов коронавирусной инфекции отсроченный или слабый ответ по выработке антител был связан с тяжелым исходом заболевания. Показано, что при MERS-CoV антитела, изолированные из плазмы выздоровевших пациентов, нейтрализуют вирус и могут быть использованы в терапевтических целях [27].

В новых препринтах было продемонстрировано, что уровни анти-SARS-CoV-2 IgM и IgG постепенно

увеличиваются, причем IgM обнаруживается уже через 3 дня после заражения, а пик концентрации достигается между двумя и тремя неделями [28, 29]. В другом исследовании сообщалось, что SARS-CoV-2-специфические IgM могут присутствовать в сыворотке крови через 1 месяц после заражения [30]. Описано, что SARS-CoV-2-специфические IgG-антитела могут выявляться в сыворотке уже через 4 дня после заражения, а пик достигается через 17 дней [28, 29]. Эти наблюдения аналогичны тем, о которых ранее сообщалось у пациентов во время заболевания SARS [31]. Однако выявление в циркуляции обоих классов антител IgM и IgG у 63 пациентов с COVID-19 не отражало определенной хронологической закономерности [28]. Кроме того, по-видимому, нет никакой корреляции между наличием сероконверсии и возрастом, полом или временем госпитализации больных [28]. Данные о появлении специфических антител против белка S вируса SARS-CoV-2 указывают на важность выявления антител IgM и IgG для подтверждения наличия коронавирусной инфекции [32]. В другом клиническом исследовании обнаружено, что тяжелое течение COVID-19 с выраженными признаками воспаления ассоциировано с более высоким уровнем анти-SARS-CoV-2-IgG у 51,8% заболевших, а с низким уровнем IgG только у 32,3% заболевших ($p=0,008$) [29].

Для коронавирусов характерен феномен антителозависимого усиления инфекции (Antibody-dependent enhancement, ADE), который состоит в усилении процесса заражения за счет присутствия антител, специфичных к возбудителю болезни, что способствует накоплению повреждений [33, 34]. При ADE происходит поглощение клетками иммунных комплексов, которые образуются из вирусных частиц и антител, посредством их связывания с рецепторами Fc γ (Fc γ R). Это может обеспечить постоянную репликацию вируса в иммунных клетках (включая вновь инфицированные антиген-презентирующие клетки), а также поддерживать воспалительные реакции, опосредованные иммунными комплексами. Последние вызывают повреждение тканей и органов, в том числе приводят к ОРДС. Гистологические исследования тканевых срезов показали инфильтрацию стенок сосудов моноцитами и лимфоцитами и повреждения, опосредованные иммунными комплексами и являющиеся причиной развития в т. ч. геморрагических васкулитов [35, 36].

Гуморальный иммунитет кроме классических реакций антиген-антитело включает также участие компонентов комплемента C3a и C5a, которые реализуют антителозависимую клеточную цитотоксичность опосредованную комплементом. Такая форма цитотоксичности проявляется разрушением плазмалеммы клеток инфицированных вирусом и запуском в них апоптоза [37].

В процессе противодействия вирусным инфекциям специфический иммунный ответ является ключевым фактором для уничтожения вируса [15]. Показано, что если организм не способен к выработке IFN-I в начале заболевания, то на более поздних стадиях инфицирования данный механизм становится патологическим [3]. Будет продолжаться усиление неспецифического иммунного ответа, что не только не предотвратит элиминацию вируса, но и усугубит распространение инфекции, увеличивая объем повреждения тканей. Со временем это приведет к неконтролируемому воспалительному ответу и вызовет так называемый синдром высвобождения цитокинов или «цитокиновый шторм» [38].

В настоящее время нет ответа на вопрос, как скоро формируется протективный иммунитет против SARS-CoV-2 и как длительно он существует. Наличие или отсутствие защитного иммунитета обусловленного инфекцией

или вакцинацией (при наличии) будет влиять на повторное заражение вирусом и тяжесть заболевания. Клинические исследования по оценке уровня SARS-CoV-специфических антител у пациентов, которые выздоровели от SARS, показали, что SARS-CoV-специфический ответ IgM и IgA длился менее 6 месяцев, в то время как вирус-специфические титры IgG обнаруживаются в максимальных концентрациях через 4 месяца после заражения и заметно снижаются через 1 год [39]. W.-C. Cao et al. (2007) описали долгосрочную динамику IgG и наличие нейтрализующих антител в течение 3-летнего периода после инфицирования SARS-CoV. Пик высоких титров антител также выявлялся на 4 месяце от начала заболевания, а далее уменьшался. Показано, что у 74,2% и 83,9% пациентов на 36 мес. были выявлены как IgG, так и нейтрализующие антитела к S белку, соответственно [40].

На сегодняшний день нет прямых доказательств того, что выздоровление, при клинически значимых проявлениях COVID-19, сопряжено с формированием специфического протективного гуморального иммунитета или наличием клеток памяти.

В эксперименте показано, что после инфекции SARS у мышей вирус-специфические Т-клетки памяти могут обеспечивать протективный иммунитет в отсутствие SARS-CoV-специфических CD4⁺Т-клеток памяти или В-клеток памяти. Также Т-клетки памяти были способны к продукции провоспалительных цитокинов в ответ на повторное заражение вирусом [41]. Показано, что, несмотря на отсутствие вирус-специфического ответа опосредованного В-клетками памяти, SARS-CoV-специфические Т-клетки памяти персистируют у пациентов, выздоровевших от SARS до 6 лет после заражения [42]. После перенесенного SARS-CoV, доля специфических CD8⁺Т-клеток памяти превышала таковую по сравнению с CD4⁺Т-клетками памяти, а вирус-специфические Т-лимфоциты сохранялись в течение 6–11 лет, что свидетельствует о том, что Т-клетки могут обеспечивать длительный иммунитет [43]. Поэтому, при разработке вакцин следует рассмотреть стратегии усиления Т-клеточного иммунного ответа для обеспечения надежной и долговременной памяти.

Механизмы ускользания вируса от распознавания иммунной системой

У некоторых пациентов инфицированных SARS-CoV, MERS-CoV и, вероятно, SARS-CoV-2 выявлена способность коронавируса избегать распознавания иммунной системой посредством иммуносупрессии и подавления вышеописанных механизмов иммунной защиты. Предполагается, что реализация этого явления приводит к более тяжелому течению заболевания и ассоциировано с плохим прогнозом [3, 10, 43, 44].

В то время как РНК-вирусы обычно активируют TLR3 и (или) TLR7 в эндосомах и цитозольных РНК-сенсорах RIG-I и MDA-5, SARS-CoV2 эффективно подавляет активацию факторов, связанных с рецептором TNF (TRAF) 3 и 6, тем самым ингибирует факторы транскрипции NFκB и IRF3 и 7, что приводит к супрессии раннего провоспалительного ответа через интерфероны типа I (IFN) и провоспалительные эффекторные цитокины IL-1, IL-6 и TNF-α [43, 44]. Кроме того, новый CoV в ответ на активацию рецептора IFN1 ингибируют активацию факторов транскрипции STAT1, что дополнительно ограничивает механизмы противовирусного иммунного ответа. Это не позволяет сдерживать распространение вируса через активацию антивирусных программ и привлечение иммунных клеток.

Поскольку тканевые макрофаги в меньшей степени экспрессируют ACE2, вероятность заражения непосредственно через этот рецептор у них не столь велика. Однако иммунные комплексы, состоящие из вируса и неэффективных антител, могут поглощаться макрофагами через Fcγ-рецепторы, что приводит к попаданию вируса внутрь клетки [18]. Также во время антитело-зависимого усиления инфекции, вирионы ингибируют передачу сигналов через IFN1 в инфицированных макрофагах, обеспечивая провоспалительную экспрессию IL-1, IL-6 и TNF-α, которая автоматически усиливается через положительную обратную связь и может вносить вклад в воспалительный процесс и синдром цитокинового шторма [23, 33, 43].

Подавление механизмов врожденного иммунитета в инфицированных эпителиальных клетках и, в некоторой степени, инфицированных моноцитах-макрофагах позволяет новому коронавирусу реплицироваться без запуска механизмов противовирусного иммунного ответа и привлечения вирус-специфических Т-клеток и В-лимфоцитов [43].

Также новый коронавирус может частично избегать механизмов распознавания и элиминации посредством индукции апоптоза Т-клеток [45, 46]. Запускать апоптоз или некроз Т-клеток может цитокиновый шторм, приводя к лимфопении. Инициировать истощение Т-клеток и предотвращать их пролиферацию могут ингибиторные цитокины и IL-10, вырабатываемый Th1, моноцитами и регуляторными Т-клетками. Также было показано, что Т-клетки у больных COVID-19, экспрессируют повышенный уровень PD-1 (Programmed cell death 1, CD279) и Tim-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3) уровень которых, коррелирует с плохим прогнозом заболевания. Дополнительно провоспалительные цитокины и TNF-α способны индуцировать апоптоз Т-клеток через взаимодействие с рецептором TNFR1 [46].

Белки открытой рамки считывания ORF8/9b SARS-CoV-2 могут взаимодействовать с адаптером митохондриальной антивирусной сигнализации MAVS и нарушать презентацию вирусного антигена у зараженных клеток в комплексе с молекулами MHC1 [43, 47]. После этого цитотоксические Т-лимфоциты проявляют анергию, не распознают вирус и не уничтожают инфицированную вирусом клетку.

Известно, что нуклеокапсидный N-белок SARS-CoV на начальных этапах инициации иммунного ответа может препятствовать распознаванию одно- и двухцепочечных РНК вируса через клеточные PRR, что в дальнейшем приводит к подавлению экспрессии IFN [48]. Ускользание от иммунного распознавания через ингибирование различных звеньев противовирусного иммунного ответа и экспрессии T1IFN в эпителии респираторного тракта ведет к высокой вирусной нагрузке [3]. Одним из возможных путей иммунопатогенеза COVID-19 является также индукция повреждения и гибели эндотелия сосудов в результате репликации вируса [49]. Гибель инфицированных клеток приводит к выбросу вирусных частиц и внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство. В очаг заражения привлекаются неинфицированные клетки иммунной системы, моноциты-макрофаги, нейтрофилы. Они участвуют в выработке провоспалительных цитокинов, свободных радикалов, происходит дегрануляция и NETоз (Нейтрафильные Экстрацеллюлярные Ловушки (Trap)) нейтрофилов, образуются иммунные комплексы, появляются неконтролируемые воспалительные реакции. Это приводит к массивному вторичному повреждению

тканей, а, следовательно, к развитию тяжелых форм заболевания и увеличению смертности на более поздних этапах инфекционного процесса [14, 43].

Синдром высвобождения цитокинов — «цитокиновый шторм»

Предполагают, что механизм запуска COVID-19 может быть тесно связан с нарушением баланса между специфическим и неспецифическим иммунным ответом в организме [50], одним из проявлений которого является ОРДС. В его патогенезе основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым синдромом высвобождения цитокинов угрожающем жизни, однако конкретный иммунологический механизм его возникновения не совсем ясен [50].

Синдром «цитокинового шторма» — это явление, при котором уровень провоспалительных цитокинов резко повышается после того, как организм стимулируется микроорганизмами или лекарственными средствами, и вызывает нарушения в работе иммунной системы [50]. В естественных условиях уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сбалансированы, но когда вирус проникает в организм, он может ненормальным образом активировать различные АПК, дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты. Это приводит к выделению большого количества цитокинов, среди которых провоспалительные: $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-2$, $IL-6$, $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) и гранулоцитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). В свою очередь GM-CSF активирует моноциты для дальнейшего высвобождения $IL-6$ и других факторов, что повторно воздействует на иммунные клетки и активирует их за счет формирования положительной обратной связи. Таким образом, $IL-6$ и GM-CSF, высвобождаемые Т-лимфоцитами и моноцитами, могут быть ключевым звеном «цитокинового шторма» вызванного COVID-19 [23]. Когда уровень цитокинов в организме достигает определенного порога, они вызывают неконтролируемый всплеск или т. н. «шторм», во время которого высвобождается большое количество свободных радикалов. Последние являются основной причиной повреждения аэро-гематического барьера и развития ОРДС, а также множественных повреждений внутренних органов, приводящих к полиорганной недостаточности [51].

B.J. Huang et al. (2020) изучили уровень факторов воспаления у пациентов с COVID-19 [52]. Они измерили концентрацию цитокинов у 41 пациента и показали, что у всех больных были повышены $IL-1\beta$, $IL-1R\alpha$, $IL-7$, $IL-8$, $IL-9$, $IL-10$, фактор роста фибробластов (Fibroblast growth factor, FGF), GM-CSF, G-CSF, $IFN\gamma$, $IFN\gamma$ индуцибельный протеин (Interferon- γ -inducible protein, IP10), MCP1, макрофаг воспалительный белок 1 α (Macrophage inflammatory protein 1 α , MIP1A), фактор роста тромбоцитов (Platelet derived growth factor, PDGF), $TNF\alpha$, фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), среди которых в высоких концентрациях выявлялись $IL-2$, $IL-7$, $IL-10$, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A, $TNF\alpha$ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [52]. В одном ретроспективном многоцентровом исследовании было показано, что у пациентов умерших от COVID-19 был значительно повышен уровень $IL-6$, по сравнению с выжившими больными [53]. Несколько других сообщений также подтвердили повышение уровня

$IL-6$ у больных COVID-19 в критическом состоянии [54, 55]. В настоящее время апробируются различные лекарственные средства, обладающие непосредственным воздействием на иммунную систему, в том числе моноклональные антитела против ключевых провоспалительных цитокинов $IL-6$ и $IL-1$. Однако достоверные результаты завершенных рандомизированных клинических исследований еще не получены.

B.J. Barnes и соавт. (2020) показали, что у больных, умерших от COVID-19, в образцах срезов легочной ткани имеется выраженная инфильтрация нейтрофилами [56]. Описано, что медиаторы воспаления регулируют активность нейтрофилов и вызывают экспрессию хемоаттрактантов, а «цитокиновый шторм» приводит к острому повреждению легких, ОРДС и смерти [3].

Следует предположить, что прямое и (или) косвенное воздействие на нейтрофилы с помощью лекарственных средств может снизить клиническую тяжесть COVID-19. Примечательно, что нейтрофилы могут воздействовать на макрофаги и побуждать их к секреции $IL-1\beta$. Это наводит на мысль о том, что угнетение передачи сигналов от $IL-6$ и (или) $IL-1$ может быть эффективной стратегией для использования нейтрофилов в качестве мишени для терапии при тяжелом течении COVID-19.

Показано, что у тяжелобольных COVID-19 с наличием «цитокинового шторма» наблюдается лимфопения и иногда атрофия лимфоидных тканей, а именно лимфатических узлов и селезенки [57]. Результаты патологоанатомической экспертизы показали, что лимфоидные органы у пациентов с COVID-19 были повреждены. Эта отличительная особенность ранее не выявлялась при других заболеваниях, обусловленных цитокиновым штормом. Атрофия белой пульпы селезенки в сочетании со сниженным количеством лимфоцитов обнаружена во всех зарегистрированных случаях. Иммуногистохимическое окрашивание показало уменьшение количества $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток в селезенке и лимфатических узлах [57].

Также в недавнем исследовании описано, что уровень $IL-6$ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 значительно выше, а количество $CD4^+$ Т-клеток, $CD8^+$ Т-клеток и NK-клеток значительно ниже, чем у пациентов с легким течением заболевания, что позволяет заключить, что у тяжело больных наблюдается выраженная иммуносупрессия [58].

Предполагается, что пожилые люди и пациенты с сопутствующими заболеваниями не могут обеспечить заверченный иммунный ответ и длительную индукцию цитокинов для выработки эффективного специфического иммунитета из-за физиологического угнетения функции иммунной системы организма. Поэтому в течение длительного периода времени после заражения мы можем полагаться только на усиление неспецифического иммунного ответа, чтобы противостоять инвазии и распространению вируса, а это приводит к большему риску возникновения «цитокинового шторма», раннему появлению тяжелых осложнений и более высокому уровню смертности.

Заключение

За последний год появилось внушительное количество научных публикаций, в которых авторы пытаются пролить свет на иммунопатологию инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. Однако основу для нашего понимания патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции пока еще составляют знания, полученные ранее — при изучении инфицирования SARS-CoV и MERS-CoV. Во многих отношениях

иммунный ответ на SARS-CoV-2 отличаются от того, как это происходит при других коронавирусных инфекциях. Понимание механизмов ускользания SARS-CoV-2 от распознавания иммунной системой, приводящих к отсроченной массивной гиперергической

иммунной реакции, позволит идентифицировать мишени для терапии, обозначить факторы прогноза, биомаркеры и показатели мониторинга течения COVID-19, а также будут способствовать разработке специфических эффективных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]:

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Reportio <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
2. Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich C.M. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108448. doi:10.1016/j.clim.2020.108448.
3. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39:529–39.
4. Drexler J.F., Gloza-Rausch F., Glende J. et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of corona viruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J. Virol.* 2010; 84(21): 11336–49.
5. Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019; 11(1): 59. doi:10.3390/v11010059.
6. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Met. Mol. Biol.* 2015; 1282: 1–23.
7. Wang Y.-T., Landeras-Bueno S., Hsieh L.-E. et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV2. *Trends in Microbiol.* 2020; 28(8): 605–618. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.012>.
8. Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol. Immunol.* 2020; 17: 613–620. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.
9. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1620.
10. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020; 38(1): 1–9.
11. Muus C., Lueken M. D., Eraslan G. et al. Integrated analyses of single-cell at lases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV2 viral entry and high lights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv* 2020.04.19.049254; doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254.
12. Sevaloj M., Subissi L., Decroly E. et al. Insights into RNA synthesis, capping, and proof reading mechanisms of SARS-coronavirus. *Virus Res.* 2014; 194: 90–9.
13. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral. Sci.* 2020; 12(1): 8.
14. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020; 214: 108393.
15. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327(5963): 291–5. doi: 10.1126/science.1183021.
16. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S. et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16(10): 1753–66. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>.
17. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunology.* 2019; 50(4): 907–23.
18. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C. et al., Imbalanced Host Response to SARS-CoV2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020; 181: 1036–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
19. 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): 523–34.
20. Alunno A., Padjen I., Fanouriakis A., Boumpas D.T. Pathogenic and therapeutic relevance of JAK/STAT signaling in systemic lupus erythematosus: integration of distinct inflammatory pathways and the prospect of their inhibition with an oral agent. *Cells* 2019; 8(8): 898. doi: 10.3390/cell8080898.
21. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020; 181(7): 1489–501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
22. Hamada H., Bassity E., Flies A. et al. Multiple redundant effector mechanisms of CD8⁺ T cells protect against influenza infection. *J. Immunol.* 2013; 190(1): 296–306. doi: 10.4049/jimmunol.1200571.
23. Zhou Y.G., Fu B.Q., Zheng X.H. et al. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv* 20.02.2020 [Preprint]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>. doi:10.1101/2020.02.12.945576.
24. Lee C.Y.-P., Lin R.T. P., Renia L., Ng L.F.P. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front. Immunol.* 2020; 11: 879. DOI=10.3389/fimmu.2020.00879.
25. Li Z., Yi Y., Luo X. et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV2 infection diagnosis. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 1518–24. doi: 10.1002/jmv.25727.
26. Liu W.J., Zhao M., Liu K., et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017; 137: 82–92.
27. Niu P., Zhang S., Zhou P. et al. Ultrapotent human neutralizing antibody repertoires against middle east respiratory syndrome coronavirus from a recovered patient. *J. Infect. Dis.* 2018; 218: 1249–60.
28. Long Q.X., Deng H.J., Chen J. et al. Antibody responses to SARS-CoV2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv [Preprint]* 20.03.2020. doi: 10.1101/2020.03.18.20038018.
29. Zhang B., Zhou X., Zhu C. et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv [Preprint]* 16.03.2020. doi: 10.1101/2020.03.12.20035048.
30. Xiao D.A.T., Gao D.C., Zhang D.S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV2: the first report. *J. Infect.* 2020; 81(1): 147–78. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.012.
31. Chan P.K.S., Ng K.-C., Chan R.C.W. et al. Immunofluorescence assay for serologic diagnosis of SARS. *Emerging Infect. Dis.* 2004; 10: 530–2. doi: 10.3201/eid1003.030493.
32. Lee C.Y., Lin R.T.P., Renia L., et al. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front. Immunol.* 2020; 11: 879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>.
33. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol. Sin.* 2020; 35: 266–71. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
34. Jin Y., Yang H., Ji W., et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4): E372. doi: 10.3390/v12040372.
35. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(4): 420–2.
36. Schnabel A., Hedrich C.M. Childhood vasculitis. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 421.
37. Mathern D.R., Heeger P.S. Molecules great and small: the complement system. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1636–50.
38. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12(4): 295–305. doi: 10.1038/nri3166.
39. Huang A.T., Garcia-Carreras B., Hitchings M.D.T. et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv [Preprint]* 17.04.20. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>.
40. Cao W.-C., Liu W., Zhang P.-H. et al. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1162–63.
41. Channappanavar R., Fett C., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Virol.* 2014; 88(19): 11034–44. doi:10.1128/JVI.01505-14.
42. Janice Oh H.L., Ken-En Gan S., Bertoletti A., Tan Y.J. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerg. Microbes. Infect.* 2012; 1(9): e23. doi: 10.1038/emi.2012.26.
43. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., et al. The Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science, Immunity. 2020; 52(6): 910–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
44. Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv. Virus Res.* 2016; 96: 219–43.
45. Bo D., Chenhui W., Yingjun T. 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.
46. Gupta S., Bi R., Kim C. et al. Role of NF-kappa B signaling pathway in increased tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of lymphocytes in aged humans. *Cell Death Differ.* 2005; 12: 177–83. doi: 10.1038/sj.cdd.4401557.
47. Zhang Y., Zhang J., Chen Y. et al. The ORF8 protein of SARS-CoV2 mediates immune evasion through potentially downregulating MHC-I. *bioRxiv [Preprint]* 24.05.2020. DOI: 10.1101/2020.05.24.111823.
48. Lu X., Pan J., Tao J., Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction

pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes* 2011; 42: 37–45.

49. Atkin-Smith G.K., Duan M., Chen W., Poon I.K.H. The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. *Cell Death Dis.* 2018; 9(10): 1002.

50. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., et al. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer* 2018; 6(1): 56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.

51. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012; 76: 16–32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>.

52. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.

53. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

54. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. 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): 846–8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

55. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507–13.

56. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217(6): e20200652. doi:10.1084/jem.20200652.

57. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 762–8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.pii: ciaa248.

58. Wan S.X., Yi Q.J., Fan S.B. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *medRxiv [Preprint]* 12.02.2020. DOI:10.1101/2020.02.10.20021832.