

### **ЦИТОКИН-ОПОСРЕДОВАННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ SARS-CoV-2 (обзор)**

А.А. Артеменков\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-3690>

\*Череповецкий государственный университет  
(Вологодская обл., г. Череповец)

Представлена гипотеза формирования цитокин-опосредованной дисрегуляции иммунного ответа у человека при внедрении в организм коронавируса 2 (SARS-CoV-2). Выделены некоторые морфологические особенности данного вируса, способствующие его проникновению в организм и генерации сигнала для формирования противовирусной иммунной защиты. Определено, что интерлейкины 1, 6 и 10 стимулируют системное воспаление, тогда как интерлейкины 2, 7 и 15 регулируют адаптивные иммунные ответы CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Показано, что защитное действие интерферонов λ1–4 изменяет баланс Т-хелперов 1-го и 2-го порядка и тем самым сохраняет иммунный гомеостаз. Тем не менее у больных COVID-19 CD8<sup>+</sup> Т-клетки демонстрируют паттерны функционального истощения на фоне развивающегося цитокинового шторма. Вместе с тем при достаточных резервных возможностях иммунной системы человека может развиться и адаптивный иммунный ответ, потенцируемый интерфероновой, интерлейкиновой и гуморально-клеточной защитой организма от вируса SARS-CoV-2. Однако на фоне цитокин-опосредованной дисрегуляции Т-клеточного иммунитета и прогрессирующего гипервоспаления у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в крови выявляется выраженная лейкопения, нарушение процентного соотношения между отдельными видами лейкоцитов, появление белков острой фазы, снижение количества Т-хелперных и Т-супрессорных иммунокомпетентных клеток. Подобные изменения иммунных реакций организма человека, по мнению автора статьи, есть результат неконтролируемой гиперпродукции цитокинов, повлиявшей на иммунную реактивность и резистентность организма, а также вызвавшей последующее снижение синтеза специфических антител и ограничение гуморального ответа на антиген. В заключение сделан вывод о необходимости своевременного устранения дисрегуляторного иммунного ответа для формирования адекватного гуморального ответа и сохранения высокой иммунной реактивности организма в человеческих популяциях, а также для повышения резистентности организма и формирования стойкого популяционного иммунитета.

**Ключевые слова:** противовирусный иммунитет, цитокины, цитокиновый шторм, иммунная дисрегуляция, патогенез COVID-19, SARS-CoV-2, адаптивный иммунный ответ.

---

**Ответственный за переписку:** Артеменков Алексей Александрович, адрес: 162600, Вологодская обл., г. Череповец, просп. Луначарского, д. 5; e-mail: basis@live.ru

**Для цитирования:** Артеменков А.А. Цитокин-опосредованная дисрегуляция иммунного ответа при инфицировании SARS-CoV-2 (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 3. С. 329–340. DOI: 10.37482/2687-1491-Z148

Интерес к изучению эндогенных белковых регуляторов иммунитета – цитокинов в последнее время возрос в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). И это не случайно, поскольку регуляция иммунного ответа на внедрение в организм SARS-CoV-2 имеет ключевое значение при формировании клеточного и гуморального иммунитета. Кроме того, как показывает практика, клиническая картина заболевания COVID-19 часто сопровождается возникновением тяжелой формы системной воспалительной реакции. Так, массивный выброс цитокинов при формировании противовирусного иммунитета у человека в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 способен приводить к многочисленным побочным эффектам. В связи с этим возникает вероятность развития цитокин-опосредованной дисрегуляции иммунного ответа, формирующейся после взаимодействия вирусной частицы с эпителиальными клетками дыхательных путей человека. Однако пока не в полной мере известен патофизиологический механизм дисрегуляторных цитокин-опосредованных нарушений, ведь имеющиеся сведения об иммуномодулирующей роли цитокинов при развитии COVID-19 не вполне объяснимы. Например, неизвестен механизм генетического контроля синтеза и поступления в кровь большого количества цитокинов. Вместе с тем известно, что при активации генов, стимулированных интерфероном, существенное значение имеет белок ISG15, выполняющий главную роль в модуляции противовирусного иммунного ответа клетки хозяина. Ингибируя репликацию вируса, этот белок модулирует иммунный ответ и активирует другие сигнальные пути клетки хозяина [1].

С другой стороны, считается доказанным, что иммунологические реакции клеток хозяина на SARS-CoV-2 направлены на устранение попавшей в организм вирусной инфекции. Тем не менее тяжесть и неблагоприятный исход заболевания COVID-19 в первую очередь связаны с цитокиновым штормом, приводящим к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности [2]. По на-

шему мнению, дело здесь заключается в том, что нарушения противовирусного иммунного ответа приводят к дисбалансу всей системы нейрогуморальной регуляции иммунной защиты. Именно поэтому для проведения своевременной иммунокоррекции важно понять механизмы цитокин-опосредованных гуморально-клеточных нарушений, возникающих при инфицировании SARS-CoV-2.

Цель статьи – обобщить имеющиеся данные о роли цитокинов в формировании адаптивного иммунного ответа и разработать модель цитокин-опосредованной дисрегуляции противовирусного иммунного ответа при COVID-19.

**Цитокины как модуляторы противовирусного иммунитета у человека. Иммунопатогенез COVID-19.** SARS-CoV-2 относится к семейству бета-коронавирусов и имеет одноцепочечную РНК с типичными структурными белками, включающими белки оболочки, мембраны, нуклеокапсида и шипа вируса, которые отвечают за его патогенность. Достаточно подробно изучена роль ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2) как специфического рецептора для входа коронавируса в клетку. В связи с этим можно полагать, что ренин-ангиотензиновая система подвержена дисрегуляторным изменениям [3]. Действительно, «входными воротами» данного вируса в организме человека является эпителий верхних дыхательных путей, где и расположены специфические рецепторы к вирусу. Морфология SARS-CoV-2 такова, что проникновение вируса в клетку-мишень начинается со взаимодействия рецептор-связывающего домена 1-й субъединицы спайкового гликопротеина вируса с пептидазным доменом клеточного рецептора – ACE2 [4]. Однако наименее изученной является проблема цитокин-опосредованной дисрегуляции иммунного ответа у больных COVID-19.

В зарубежной литературе существует мнение о том, что в развитии клинически слабо-контролируемого цитокинового шторма существенную роль играют хемокины [5]. С другой

стороны, предложена гипотеза, согласно которой цитокиновый шторм у больных COVID-19 – следствие феномена антителозависимого усиления инфекции, а сам феномен, в свою очередь, обусловлен изменением доминантных антигенных детерминант в шиповидном S-белке SARS-CoV-2. Это обстоятельство, по мнению Ю.Д. Нечипуренко с соавторами [6], может приводить к уменьшению прочности связывания антител с вирусом, превращая их в субоптимальные, не нейтрализующие вирусы защитные белки. Однако вполне очевидно, что образование адекватного противовирусного иммунитета у человека происходит также с помощью клеточных рецепторов и медиаторов межклеточного взаимодействия. При этом центральное место в формировании противовирусного иммунитета играет функциональная активность специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-эффекторов и макрофагов [7].

Цитокины, секретируемые после активации цитозольного белкового комплекса, представляют собой интерлейкины 1 и 18 (IL-1, IL-18), регулирующие адаптивные иммунные реакции в организме человека и теплокровных животных [8]. По-видимому, здесь мы видим в действии своеобразный защитный механизм, выработанный в процессе эволюции клеткой хозяина для распознавания и устранения вирусной инфекции, попавшей в организм из окружающей среды. Однако при дисрегуляции этого механизма развивается тяжелая форма системной воспалительной реакции в тканях (цитокиновый шторм), обычно сопровождающаяся гиперцитокинемией и своеобразной клинической симптоматикой.

Как было указано ранее, клетки хозяина хорошо распознают многие виды РНК- и ДНК-вирусов, компоненты вирусных частиц и инициируют врожденные противовирусные иммунные ответы [9]. Тем не менее было обнаружено, что при адаптивных иммунных ответах у больных COVID-19 CD8<sup>+</sup> Т-клетки демонстрируют паттерны функционального истощения [10].

Кроме того, в системе противовирусного иммунитета немаловажную роль играют интерфероны [11]. В работе Ж.Б. Понежевой и соавторов [12] рассмотрена истинная роль интерферонов IFN-λ1, IFN-λ2, IFN-λ3, IFN-λ4, для которых характерны иммунологические реакции высокой биологической активности, в регуляции и формировании адаптивного иммунного ответа. Таким образом, имеющиеся в нашем распоряжении данные показывают, что немаловажное значение при системном противовирусном иммунном ответе играют CD8<sup>+</sup> Т-клетки (Т-лимфоциты), которые непосредственно получают сигналы о внедрении вируса в организм и на основе которых запускаются каскады защитных реакций клеточного и гуморального иммунитета.

Сигналы о внедрении вируса в организм могут легко блокироваться различными эндогенными и экзогенными молекулами [13]. Вместе с тем имеются сведения о том, что введение в организм человека IL-2, IL-7, IL-15 может повысить функцию истощенных CD8<sup>+</sup> Т-клеток и, таким образом, стимулировать противовирусный иммунитет [14]. Согласно другим данным, витамин D, введенный в организм, способен снижать скорость репликации коронавируса и его концентрацию в плазме крови [15].

Представляется интересным тот факт, что у пациентов с COVID-19 в крови выявляется Т-цитопения в популяциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, количество которых коррелирует с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов IL-6, IL-10 [16]. В связи с этим следует признать, что у пациентов с COVID-19 действительно происходит истощение Т-клеток [17]. Однако, как было сказано выше, пока еще недостаточно выяснена роль нейтрофилов в противодействии вирусной инфекции [18, 19]. Наряду с этим, результаты клинических исследований демонстрируют достаточно выраженный провоспалительный цитокиновый ответ у пациентов с COVID-19 во время острой фазы заболевания [20]. Не исключено, что деструктивные процессы в респираторном отделе у больных COVID-19 сопровождаются миграци-

ей в очаг воспаления не только нейтрофилов, но и моноцитов/макрофагов, в то время как отсроченный синтез интерферонов позволяет вирусу активно реплицироваться в клетках организма хозяина [21].

Таким образом, изучение механизма интенсивного высвобождения цитокинов клетками иммунной системы необходимо для понимания причин осложнений, вызванных COVID-19 [22]. Поскольку механизм цитокинового шторма у пациентов с данным заболеванием пока не совсем ясен, то некоторые зарубежные специалисты [23] предлагают рассматривать хемокин IP-10 (CXCL-10) в качестве гуморального маркера гиперцитокинемии. В то же время осложнениями COVID-19 являются синдром активации макрофагов, а также вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, приводящий к гиперцитокинемии и острому респираторному дистресс-синдрому [24]. Однако на данный момент известно, что ключевой фактор, ответственный за антиоксидантную защиту организма, – активность белка Nrf2. Кроме того, Nrf2 функционирует как транскрипционный репрессор, подавляющий экспрессию цитокинов воспаления в макрофагах [25].

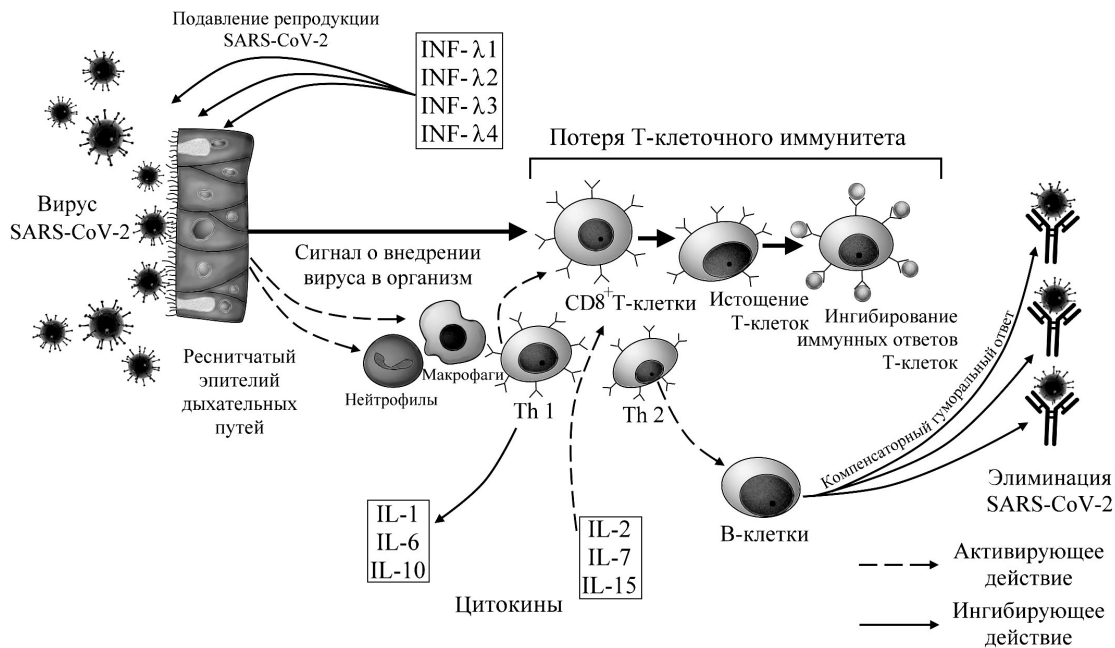
Обобщая вышесказанное, можно отметить, что у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, наряду с бурной иммунопатологической реакцией организма, часто приводящей к тяжелому течению заболевания и летальному исходу, происходит активация адаптивного звена иммунитета, направленного на борьбу с инфекцией. Действительно, наблюдения за ходом пандемии показали, что большое количество людей переносят COVID-19 либо бессимптомно, либо в легкой форме. Это говорит о том, что у данных лиц преобладают адаптивные иммунологические реакции. Такое течение заболевания может быть генетически обусловлено, или в организме этих людей имеются какие-то скрытые, неизвестные нам механизмы противовирусной защиты. Тем не менее при проникновении вируса в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей активируется цитозольный белковый комплекс, дающий сигнал о внедрении вирусного

антигена в организм. В дальнейшем основное патогенетическое действие вируса SARS-CoV-2 направлено на ослабление Т-клеточного иммунитета. Это может происходить за счет чрезмерной стимуляции и последующего истощения Т-лимфоцитов путем ингибирования их активности различными молекулами, возможно – продуктами синтеза вирусных белков. Постепенное «выключение» Т-клеточного иммунитета сопровождается массивным выбросом клетками в кровь провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Таким образом, окончательная ответная иммунная реакция организма может быть адаптивной или патологической. В случае развертывания адаптивного иммунного ответа в организме не только повышается гуморальный иммунитет (стимулируется интерфероновая и интерлейкиновая защита, производится ускоренный синтез антител), но и отмечается активация нейтрофилов и макрофагов. При достаточной продукции антител и выраженной активации CD8<sup>+</sup> Т-клеток происходит довольно быстрая элиминация SARS-CoV-2 из организма (см. рисунок).

Итак, специфика противовирусного иммунного ответа при COVID-19 зависит от следующих обстоятельств:

- 1) патогенности вируса SARS-CoV-2, способного существенно повлиять на Т-клеточный иммунитет и вызвать неконтролируемую гиперцитокинемию и цитокиновый шторм;
- 2) имеющихся в организме клеточных и гуморальных резервов (достаточного количества иммунокомпетентных клеток и необходимых концентраций в крови гуморальных защитных факторов);
- 3) совершенства регуляторных механизмов иммунологической защиты, степень надежности которых обуславливает текущую (адаптивную или патологическую) иммунологическую реакцию организма и тяжесть течения COVID-19.

**Цитокин-опосредованная дисрегуляция противовирусного иммунного ответа у больных COVID-19.** В настоящее время уже известно, что дисрегуляция иммунного ответа



Некоторые звенья адаптивного иммунного ответа в системе противовирусной защиты организма человека от SARS-CoV-2

Some components of the adaptive immune response in the antiviral defence system of the human body against SARS-CoV-2

и, как следствие, цитокиновый шторм сильно усугубляют течение COVID-19, особенно у пожилых пациентов, и увеличивают смертность от данной инфекции среди лиц старческого и пожилого возраста. В зарубежной печати на этот счет имеются сведения, подтверждающие факты более тяжелого, по сравнению с молодыми людьми, течения COVID-19 у лиц более старшего возраста. Так, L.L. Cunha et al. [26] указывают на то, что пожилые люди наиболее подвержены агрессивной форме COVID-19. Также выяснено, что при COVID-19 наблюдается подавление передачи сигналов интерферона в иммунном ответе. Следовательно, пониженный ответ Т-клеток, скорее всего, способствует чрезмерному воспалительному ответу и увеличивает вероятность возникновения цитокинового шторма [27]. Из вышесказанного вытекает, что в данном случае мы имеем дело с феноменом иммунного и воспалительного старения, который включает изменения, происхо-

дящие как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете, приводящие к неспособности организма пожилых пациентов с COVID-19 вызвать эффективный иммунный ответ [28].

Действительно, высвобождающиеся в результате цитокинового шторма цитокины, в т. ч. хемокины, приводят к истощению иммунных клеток и неконтролируемому воспалительному процессу в организме [29, 30]. Иными словами, цитокиновый шторм, возникающий при COVID-19, – это не что иное, как чрезмерный иммунный ответ организма на вирус SARS-CoV-2, связанный со значительной выработкой цитокинов и приводящий в конечном итоге к полиорганной дисфункции [31, 32].

Однако, как известно, иммунный ответ организма при заражении SARS-CoV-2 так или иначе связан с недостаточной выработкой защитных иммунных клеток крови [33].

Итак, уже сейчас с большой долей уверенности можно утверждать, что после взаимо-



действия SARS-CoV-2 с клеточными рецепторами в организме постепенно развивается массивный, слабо контролируемый со стороны нейрогуморальной системы выброс клетками иммунной системы специфических провоспалительных и противовоспалительных низкомолекулярных белков – цитокинов, и появившийся сбой в системе продукции цитокинов реально затрудняет ответные иммунные реакции на инфекцию [34]. Таким образом, феномен истощения Т-клеток – общая серьезная проблема при разработке иммунотерапевтических подходов, направленных на восстановление высокофункционального иммунитета, опосредованного Т-клетками [35].

Несомненно, цитокины являются модуляторами клеточного и гуморального иммунитета, но их выработка клетками иммунной системы в организме должна строго контролироваться для недопущения возникновения дистресс-синдрома [36].

Итак, сегодня специалисты пришли к выводу, что формирование респираторного дистресс-синдрома связано с устойчивым повышением уровня интерлейкинов (IL-1 и IL-6), индуцированной COVID-19 пневмонией и внутрилегочной активацией макрофагов [37]. Иначе говоря, инфекция COVID-19, встречающаяся у пациентов с респираторным дистресс-синдромом, сопровождается устойчивым повышением уровня IL-1 и IL-6 [38].

Таким образом, становится очевидным, что дисрегуляция иммунного ответа при инфицировании SARS-CoV-2 вызывает иммунопатологию легких и приводит к системному гипервоспалению, обозначаемому как синдром активации макрофагов, и цитокиновому шторму. Однако при улучшении состояния у больных COVID-19 отмечается восстановление естественного противовирусного иммунитета, что напрямую связано с повышением в крови уровней специфических антител (IgM, IgA, IgG) [39].

Исследования подтверждают, что цитокины занимают центральное место в патогенезе COVID-19, причем некоторые из них являются

полезными (IFN- $\alpha$ ), а другие – «вредными» (IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ), особенно в контексте развития цитокинового шторма и иммунной дисрегуляции [40]. Еще отметим очень важную особенность течения COVID-19 у человека: критической точкой, за которой следует прогрессирование заболевания, является формирование дисрегуляторного иммунного ответа организма [41].

Существует также мнение, что иммунная модуляция должна быть направлена на блокирование провоспалительных цитокинов. Кроме того, необходимо иметь все же полное представление о том, как дисрегулированные цитокиновые «ответы» приводят к заболеванию COVID-19 [42].

Таким образом, в основе иммунопатологии COVID-19 лежит цитокин-опосредованная дисрегуляция иммунного ответа, включающая снижение иммунной реактивности и резистентности организма, а также различия в продукции антител к возбудителю.

**Заключение.** Изучение проблемы формирования иммунного ответа на внедрение в организм человека вируса SARS-CoV-2 необходимо, поскольку от ее решения зависит успешность борьбы с COVID-19 во всем мире. Одним из патогенетических механизмов, лежащим в основе возникающего при данном заболевании цитокинового шторма, является цитокин-опосредованная дисрегуляция иммунного ответа, приводящая к снижению Т-клеточного и гуморального иммунитета. Цитокин-опосредованная дисрегуляция сводится к интенсивной и неконтролируемой выработке разных по функции цитокинов, что способствует нарушению различных форм взаимодействия (кооперации) клеток и гуморальных факторов при иммунном ответе. Однако сейчас особенно важно не только выяснить патогенез COVID-19, но и разобраться в особенностях формирования популяционного иммунитета, который позволит сберечь здоровье миллионов людей. Это тем более актуально в свете однозначного вывода независимых групп ученых, что вирус SARS-CoV-2 имеет идентичный геном с коронавирусом

сом летучих мышей [43]. В связи с этим специалистами более глубоко должна изучаться роль иммунитета как селективного фактора, обуславливающего генетический полиморфизм и

адаптацию человеческих популяций к существованию в той или иной природной среде.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Perng Y.-C., Lenschow D.J. ISG15 in Antiviral Immunity and Beyond // *Nat. Rev. Microbiol.* 2018. Vol. 16, № 7. P. 423–439. DOI: [10.1038/s41579-018-0020-5](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0020-5)
2. Tufan A., Güler A.A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, Immune System Response, Hyperinflammation and Repurposing Antirheumatic Drugs // *Turk. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 50, № SI-1. P. 620–632. DOI: [10.3906/sag-2004-168](https://doi.org/10.3906/sag-2004-168)
3. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенкевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцый М.Б. COVID-19: только научные факты // *Дальневост. мед. журн.* 2020. № 1. С. 5–22. DOI: [10.35177/1994-5191-2020-1-5-22](https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22)
4. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет.* 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445. DOI: [10.15789/2220-7619-CEC-1473](https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473)
5. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The Cytokine Storm in COVID-19: An Overview of the Involvement of the Chemokine/Chemokine-Receptor System // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020. Vol. 53. P. 25–32. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003)
6. Нечипуренко Ю.Д., Анашкина А.А., Матвеева О.В. Изменение антигенных детерминант S-белка вируса SARS-CoV-2 как возможная причина антителозависимого усиления инфекции и цитокинового шторма // *Биофизика.* 2020. Т. 65, № 4. С. 824–832. DOI: [10.31857/S0006302920040262](https://doi.org/10.31857/S0006302920040262)
7. Соловьева А.С. Противовирусный иммунитет // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2015. Вып. 56. С. 113–118.
8. Zalinger Z.B., Elliott R., Weiss S.R. Role of the Inflammasome-Related Cytokines Il-1 and Il-18 During Infection with Murine Coronavirus // *J. Neurovirol.* 2017. Vol. 23, № 6. P. 845–854. DOI: [10.1007/s13365-017-0574-4](https://doi.org/10.1007/s13365-017-0574-4)
9. Abe T., Marutani Y., Shoji I. Cytosolic DNA-Sensing Immune Response and Viral Infection // *Microbiol. Immunol.* 2019. Vol. 63, № 2. P. 51–64. DOI: [10.1111/1348-0421.12669](https://doi.org/10.1111/1348-0421.12669)
10. Paces J., Strizova Z., Smrz D., Cerny J. COVID-19 and the Immune System // *Physiol. Res.* 2020. Vol. 69, № 3. P. 379–388. DOI: [10.33549/physiolres.934492](https://doi.org/10.33549/physiolres.934492)
11. Zhou J.-H., Wang Y.-N., Chang Q.-Y., Ma P., Hu Y., Cao X. Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 51, № 1. P. 173–185. DOI: [10.1159/000495172](https://doi.org/10.1159/000495172)
12. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и противовирусный иммунитет // *Эффектив. фармакотерапия.* 2018. № 14. С. 14–21.
13. Sordillo P.P., Helson L. Curcumin Suppression of Cytokine Release and Cytokine Storm. A Potential Therapy for Patients with Ebola and Other Severe Viral Infections // *In Vivo.* 2015. Vol. 29, № 1. P. 1–4.
14. Hashimoto M., Im S.J., Araki K., Ahmed R. Cytokine-Mediated Regulation of CD8 T-Cell Responses During Acute and Chronic Viral Infection // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019. Vol. 11, № 1. Art. № a028464. DOI: [10.1101/cshperspect.a028464](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028464)
15. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhatta H.P. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, № 4. Art. № 988. DOI: [10.3390/nu12040988](https://doi.org/10.3390/nu12040988)
16. Chiappelli F., Khakshooy A., Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy // *Bioinformatics.* 2020. Vol. 16, № 3. P. 219–222. DOI: [10.6026/97320630016219](https://doi.org/10.6026/97320630016219)
17. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z., Qiang M., Xiang J., Zhang B., Chen Y., Gao C. Relationships Among Lymphocyte Subsets, Cytokines, and the Pulmonary Inflammation Index in Coronavirus (COVID-19) Infected Patients // *Br. J. Haematol.* 2020. Vol. 189, № 3. P. 428–437. DOI: [10.1111/bjh.16659](https://doi.org/10.1111/bjh.16659)
18. Naumenko V., Turk M., Jenne C.N., Kim S.-J. Neutrophils in Viral Infection // *Cell Tissue Res.* 2018. Vol. 371, № 3. P. 505–516. DOI: [10.1007/s00441-017-2763-0](https://doi.org/10.1007/s00441-017-2763-0)

19. 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, № 2. P. 337–342. DOI: [10.55563/clinexprheumatol/xcdary](https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/xcdary)
20. Mahallawi W.H., Khabour O.F., Zhang Q., Makhdoum H.M., Suliman B.A. MERS-CoV Infection in Humans Is Associated with a Pro-Inflammatory Th1 and Th17 Cytokine Profile // Cytokine. 2018. Vol. 104. P. 8–13. DOI: [10.1016/j.cyto.2018.01.025](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.01.025)
21. Смирнов В.С., Толоян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. DOI: [10.15789/2220-7619-III-1440](https://doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440)
22. Яремин Б.И., Назаров П.Х., Парабина Е.В., Константинов Д.Ю., Масликова У.В., Новрузбеков М.С. Пациент с иммуносупрессивной терапией в условиях пандемии нового коронавируса (SARS-CoV-2) // Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ». 2020. № 2. С. 76–84.
23. Zhang N., Zhao Y.-D., Wang X.-M. CXCL10 an Important Chemokine Associated with Cytokine Storm in COVID-19 Infected Patients // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. Vol. 24, № 13. P. 7497–7505. DOI: [10.26355/eurev.202007.21922](https://doi.org/10.26355/eurev.202007.21922)
24. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine Storm in COVID-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment // Clin. Rheumatol. 2020. Vol. 39, № 7. P. 2085–2094. DOI: [10.1007/s10067-020-05190-5](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5)
25. Зиновкин Р.А., Гребенчиков О.А. Активация транскрипционного фактора Nrf2 как подход к предотвращению цитокинового шторма при COVID-19 // Биохимия. 2020. Т. 85, вып. 7. С. 978–983. DOI: [10.31857/S0320972520070118](https://doi.org/10.31857/S0320972520070118)
26. Cunha L.L., Perazzio S.F., Azzi J., Cravedi P., Riella L.V. Remodeling of the Immune Response with Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. Art. № 1748. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01748](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01748)
27. Schwartz M.D., Emerson S.G., Punt J., Goff W.D. Decreased Naïve T-Cell Production Leading to Cytokine Storm as Cause of Increased COVID-19 Severity with Comorbidities // Aging Dis. 2020. Vol. 11, № 4. P. 742–745. DOI: [10.14336/AD.2020.0619](https://doi.org/10.14336/AD.2020.0619)
28. Meftahi G.H., Jangravi Z., Sahraei H., Bahari Z. The Possible Pathophysiology Mechanism of Cytokine Storm in Elderly Adults with COVID-19 Infection: The Contribution of “Inflame-Aging” // Inflamm. Res. 2020. Vol. 69, № 9. P. 825–839. DOI: [10.1007/s00011-020-01372-8](https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8)
29. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клин. практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7–20. DOI: [10.17816/clinpract26339](https://doi.org/10.17816/clinpract26339)
30. Круглова Л.С., Грязева Н.В. Биологическая терапия в условиях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) // Госпит. медицина: наука и практика. 2020. Т. 1, № 2. С. 33–39.
31. Ye Q., Wang B., Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19 // J. Infect. 2020. Vol. 80, № 6. P. 607–613. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037)
32. Sun X., Wang T., Cai D., Hu Z., Chen J., Liao H., Zhi L., Wei H., Zhang Z., Qiu Y., Wang J., Wang A. Cytokine Storm Intervention in the Early Stages of COVID-19 Pneumonia // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. Vol. 53. P. 38–42. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002)
33. 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, № 15. P. 762–768. DOI: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)
34. Колесникова Н.В., Самойленко Е.С. Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита // Иммунология. 2020. Т. 41, № 3. С. 262–268. DOI: [10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268](https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268)
35. Beltra J.-C., Decaluwe H. Cytokines and Persistent Viral Infections // Cytokine. 2016. Vol. 82. P. 4–15. DOI: [10.1016/j.cyto.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.006)
36. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology // Semin. Immunopathol. 2017. Vol. 39, № 5. P. 529–539. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
37. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas L., Kritas S.K. Induction of Pro-Inflammatory Cytokines (IL-1 and IL-6) and Lung Inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-Inflammatory Strategies // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2020. Vol. 34, № 2. P. 327–331. DOI: [10.23812/CONTI-E](https://doi.org/10.23812/CONTI-E)



38. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19, № 6. Art. № 102537. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537)
39. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügggen 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, № 7. P. 1564–1581. DOI: [10.1111/all.14364](https://doi.org/10.1111/all.14364)
40. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should We Stimulate or Suppress Immune Responses in COVID-19? Cytokine and Anti-Cytokine Interventions // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19, № 7. Art. № 102567. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102567](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567)
41. García L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. Art. № 1441. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01441](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441)
42. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine Storm and Leukocyte Changes in Mild versus Severe SARS-CoV-2 Infection: Review of 3939 COVID-19 Patients in China and Emerging Pathogenesis and Therapy Concepts // *J. Leukoc. Biol.* 2020. Vol. 108, № 1. P. 17–41. DOI: [10.1002/JLB.3COVR0520-272R](https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R)
43. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J., Tan K.-S., Wang D.-Y., Yan Y. The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak – an Update on the Status // *Mil. Med. Res.* 2020. Vol. 7, № 1. Art. № 11. DOI: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0)

## References

1. Perng Y.-C., Lenschow D.J. ISG15 in Antiviral Immunity and Beyond. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018, vol. 16, no. 7, pp. 423–439. DOI: [10.1038/s41579-018-0020-5](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0020-5)
2. Tufan A., Güler A.A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, Immune System Response, Hyperinflammation and Repurposing Antirheumatic Drugs. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 50, no. SI-1, pp. 620–632. DOI: [10.3906/sag-2004-168](https://doi.org/10.3906/sag-2004-168)
3. Zhmerenetskiy K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovskiy V.S., D'yachenko S.V., Kol'tsov I.P., Kutsyy M.B. COVID-19: tol'ko nauchnye fakty [COVID-19: Scientific Facts Only]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2020, no. 1, pp. 5–22. DOI: [10.35177/1994-5191-2020-1-5-22](https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22)
4. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: Etiology, Clinical Picture, Treatment. *Infektsiya i immunitet*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445 (in Russ.). DOI: [10.15789/2220-7619-CEC-1473](https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473)
5. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The Cytokine Storm in COVID-19: An Overview of the Involvement of the Chemokine/Chemokine-Receptor System. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, vol. 53, pp. 25–32. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003)
6. Nechipurenko Yu.D., Anashkina A.A., Matveeva O.V. Izmenenie antigennykh determinant S-belka virusa SARS-CoV-2 kak vozmozhnaya prichina antitelozavisimogo usileniya infektsii i tsitokinovogo shtorma [Change of Antigenic Determinants of SARS-CoV-2 Virus S-Protein as a Possible Cause of Antibody-Dependent Enhancement of Virus Infection and Cytokine Storm]. *Biofizika*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 824–832. DOI: [10.31857/S0006302920040262](https://doi.org/10.31857/S0006302920040262)
7. Solov'eva A.S. Protivovirusnyy immunitet [Antiviral Immunity]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2015, no. 56, pp. 113–118.
8. Zalinger Z.B., Elliott R., Weiss S.R. Role of the Inflammasome-Related Cytokines Il-1 and Il-18 During Infection with Murine Coronavirus. *J. Neurovirol.*, 2017, vol. 23, no. 6, pp. 845–854. DOI: [10.1007/s13365-017-0574-4](https://doi.org/10.1007/s13365-017-0574-4)
9. Abe T., Marutani Y., Shoji I. Cytosolic DNA-Sensing Immune Response and Viral Infection. *Microbiol. Immunol.*, 2019, vol. 63, no. 2, pp. 51–64. DOI: [10.1111/1348-0421.12669](https://doi.org/10.1111/1348-0421.12669)
10. Paces J., Strizova Z., Smrz D., Cerny J. COVID-19 and the Immune System. *Physiol. Res.*, 2020, vol. 69, no. 3, pp. 379–388. DOI: [10.33549/physiolres.934492](https://doi.org/10.33549/physiolres.934492)
11. Zhou J.-H., Wang Y.-N., Chang Q.-Y., Ma P., Hu Y., Cao X. Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2018, vol. 51, no. 1, pp. 173–185. DOI: [10.1159/000495172](https://doi.org/10.1159/000495172)
12. Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N., Mannanova I.V., Gorelov A.V. Interferony i protivovirusnyy immunitet [Interferons and Antiviral Immunity]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2018, no. 14, pp. 14–21.
13. Sordillo P.P., Helson L. Curcumin Suppression of Cytokine Release and Cytokine Storm. A Potential Therapy for Patients with Ebola and Other Severe Viral Infections. *In Vivo*, 2015, vol. 29, no. 1, pp. 1–4.

14. Hashimoto M., Im S.J., Araki K., Ahmed R. Cytokine-Mediated Regulation of CD8 T-Cell Responses During Acute and Chronic Viral Infection. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2019, vol. 11, no. 1. Art. no. a028464. DOI: [10.1101/cshperspect.a028464](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028464)
15. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 4. Art. no. 988. DOI: [10.3390/nu12040988](https://doi.org/10.3390/nu12040988)
16. Chiappelli F., Khakshooy A., Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformatics*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 219–222. DOI: [10.6026/97320630016219](https://doi.org/10.6026/97320630016219)
17. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z., Qiang M., Xiang J., Zhang B., Chen Y., Gao C. Relationships Among Lymphocyte Subsets, Cytokines, and the Pulmonary Inflammation Index in Coronavirus (COVID-19) Infected Patients. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 189, no. 3, pp. 428–437. DOI: [10.1111/bjh.16659](https://doi.org/10.1111/bjh.16659)
18. Naumenko V., Turk M., Jenne C.N., Kim S.-J. Neutrophils in Viral Infection. *Cell Tissue Res.*, 2018, vol. 371, no. 3, pp. 505–516. DOI: [10.1007/s00441-017-2763-0](https://doi.org/10.1007/s00441-017-2763-0)
19. 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, no. 2, pp. 337–342. DOI: [10.55563/clinexprheumatol/xcdary](https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/xcdary)
20. Mahallawi W.H., Khabour O.F., Zhang Q., Makhdoum H.M., Suliman B.A. MERS-CoV Infection in Humans Is Associated with a Pro-Inflammatory Th1 and Th17 Cytokine Profile. *Cytokine*, 2018, vol. 104, pp. 8–13. DOI: [10.1016/j.cyto.2018.01.025](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.01.025)
21. Smirnov V.S., Totolian Areg A. Innate Immunity in Coronavirus Infection. *Infektsiya i immunitet*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 259–268 (in Russ.). DOI: [10.15789/2220-7619-III-1440](https://doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440)
22. Yaremin B.I., Nazarov P.Kh., Parabina E.V., Konstantinov D.Yu., Maslikova U.V., Novruzbekov M.S. A Patient Receiving Immunosuppressive Therapy in Coronavirus Pandemic (SARS-CoV-2). *Vestnik REAVIZ*, 2020, no. 2, pp. 76–84 (in Russ.).
23. Zhang N., Zhao Y.-D., Wang X.-M. CXCL10 an Important Chemokine Associated with Cytokine Storm in COVID-19 Infected Patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, vol. 24, no. 13, pp. 7497–7505. DOI: [10.26355/eurev.202007.21922](https://doi.org/10.26355/eurev.202007.21922)
24. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine Storm in COVID-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment. *Clin. Rheumatol.*, 2020, vol. 39, no. 7, pp. 2085–2094. DOI: [10.1007/s10067-020-05190-5](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5)
25. Zinovkin R.A., Grebenchikov O.A. Aktivatsiya transkriptsionnogo faktora Nrf2 kak podkhod k predotvrashcheniyu tsitokinovogo shtorma pri COVID-19 [Transcription Factor Nrf2 as a Therapeutic Target for the Prevention of Cytokine Storm in COVID-19]. *Biokhimiya*, 2020, vol. 85, no. 7, pp. 978–983. DOI: [10.31857/S0320972520070118](https://doi.org/10.31857/S0320972520070118)
26. Cunha L.L., Perazzio S.F., Azzi J., Cravedi P., Riella L.V. Remodeling of the Immune Response with Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11. Art. no. 1748. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01748](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01748)
27. Schwartz M.D., Emerson S.G., Punt J., Goff W.D. Decreased Naïve T-Cell Production Leading to Cytokine Storm as Cause of Increased COVID-19 Severity with Comorbidities. *Aging Dis.*, 2020, vol. 11, no. 4, pp. 742–745. DOI: [10.14336/AD.2020.0619](https://doi.org/10.14336/AD.2020.0619)
28. Meftahi G.H., Jangravi Z., Sahraei H., Bahari Z. The Possible Pathophysiology Mechanism of Cytokine Storm in Elderly Adults with COVID-19 Infection: The Contribution of “Inflame-Aging”. *Inflamm. Res.*, 2020, vol. 69, no. 9, pp. 825–839. DOI: [10.1007/s00011-020-01372-8](https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8)
29. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Ysubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Klinicheskaya praktika*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 7–20 (in Russ.). DOI: [10.17816/clinpract26339](https://doi.org/10.17816/clinpract26339)
30. Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Biologicheskaya terapiya v usloviyakh novoy koronavirusnoy infektsii SARS-CoV-2 (COVID-19) [Biological Therapy in the Context of a New Coronavirus Infection SARS-CoV-2 (COVID-19)]. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika*, 2020, vol. 1, no. 2, pp. 33–39.
31. Ye Q., Wang B., Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J. Infect.*, 2020, vol. 80, no. 6, pp. 607–613. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037)

32. Sun X., Wang T., Cai D., Hu Z., Chen J., Liao H., Zhi L., Wei H., Zhang Z., Qiu Y., Wang J., Wang A. Cytokine Storm Intervention in the Early Stages of COVID-19 Pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, vol. 53, pp. 38–42. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002)
33. 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. DOI: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)
34. Kolesnikova N.V., Samoylenko E.S. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Infective Endocarditis. *Immunologiya*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 262–268 (in Russ.). DOI: [10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268](https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268)
35. Beltra J.-C., Decaluwe H. Cytokines and Persistent Viral Infections. *Cytokine*, 2016, vol. 82, pp. 4–15. DOI: [10.1016/j.cyto.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.006)
36. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017, vol. 39, no. 5, pp. 529–539. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
37. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas L., Kritas S.K. Induction of Pro-Inflammatory Cytokines (IL-1 and IL-6) and Lung Inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-Inflammatory Strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, vol. 34, no. 2, pp. 327–331. DOI: [10.23812/CONTI-E](https://doi.org/10.23812/CONTI-E)
38. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 19, no. 6. Art. no. 102537. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537)
39. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggen 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. DOI: [10.1111/all.14364](https://doi.org/10.1111/all.14364)
40. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should We Stimulate or Suppress Immune Responses in COVID-19? Cytokine and Anti-Cytokine Interventions. *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 19, no. 7. Art. no. 102567. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102567](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567)
41. Garcia L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11. Art. no. 1441. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01441](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441)
42. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine Storm and Leukocyte Changes in Mild versus Severe SARS-CoV-2 Infection: Review of 3939 COVID-19 Patients in China and Emerging Pathogenesis and Therapy Concepts. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, vol. 108, no. 1, pp. 17–41. DOI: [10.1002/JLB.3COVR0520-272R](https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R)
43. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J., Tan K.-S., Wang D.-Y., Yan Y. The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak – an Update on the Status. *Mil. Med. Res.*, 2020, vol. 7, no. 1. Art. no. 11. DOI: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z148

Aleksey A. Artemenkov\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-3690>

\*Cherepovets State University  
(Cherepovets, Vologda Region, Russian Federation)

## CYTOKINE-MEDIATED DYSREGULATION OF ANTIVIRAL IMMUNE RESPONSE UPON INFECTION WITH SARS-CoV-2 (Review)

This review presents a hypothesis on the formation of cytokine-mediated dysregulation of immune response in humans upon introduction of coronavirus 2 (SARS-CoV-2) into the body. Some morphological features of this virus are highlighted, contributing to its penetration into the body and to the generation of a signal for the activation of antiviral immune defence. It has been determined that interleukins 1, 6 and 10 stimulate systemic inflammation, while interleukins 2, 7 and 15 regulate the adaptive immune responses of CD8<sup>+</sup> T cells. The protective effect of interferons  $\lambda$ 1–4 has been

shown to alter the  $T_H1/T_H2$  balance and thereby preserve immune homeostasis. However, in patients with COVID-19,  $CD8^+$  T cells demonstrate patterns of functional depletion amid an evolving cytokine storm. Nevertheless, with sufficient reserve capabilities of the immune system, an adaptive immune response can develop, potentiated by the body's interferon, interleukin and humoral-cellular defence against SARS-CoV-2. However, against the background of cytokine-mediated dysregulation of T-cell immunity and progressive hyperinflammation in patients with a severe course of COVID-19, blood tests show pronounced leukopenia, acute-phase proteins, changes in the ratio between certain types of leukocytes, as well as a decrease in the number of T helper and T suppressor cells. The author believes such changes in human immune responses to be a result of an uncontrolled overproduction of cytokines that changed the body's immune reactivity and resistance as well as caused a subsequently decreased synthesis of specific antibodies and a limited humoral response to the antigen. A conclusion is made that a timely elimination of the dysregulatory immune response is necessary to form an adequate humoral response and maintain high immunoreactivity in human populations, as well as to increase the body's resistance and form a stable population immunity.

**Keywords:** *antiviral immunity, cytokines, cytokine storm, immune dysregulation, COVID-19 pathogenesis, SARS-CoV-2, adaptive immune response.*

Received 19 December 2022  
Accepted 14 March 2023  
Published 18 September 2023

Поступила 19.12.2022  
Принята 14.03.2023  
Опубликована 18.09.2023

---

**Corresponding author:** Aleksey Artemenkov, *address:* prosp. Lunacharskogo 5, Cherepovets, 162600, Vologodskaya obl., Russian Federation; *e-mail:* basis@live.ru

**For citation:** Artemenkov A.A. Cytokine-Mediated Dysregulation of Antiviral Immune Response upon Infection with SARS-CoV-2 (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 3, pp. 329–340. DOI: 10.37482/2687-1491-Z148