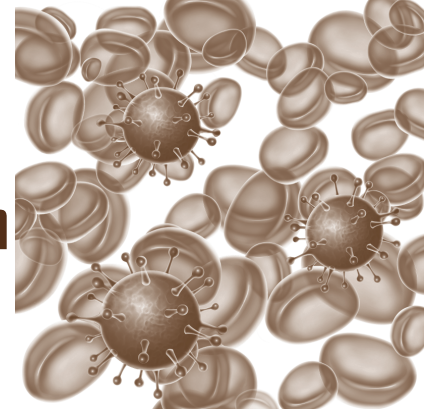


# Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2



Костинов М.П.<sup>1,2</sup>,  
Шмитко А.Д.<sup>1</sup>,  
Полищук В.Б.<sup>1</sup>,  
Хромова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

В статье отражены последние данные о новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с акцентом на клинические проявления, иммунопатогенез и основные принципы терапии, включая лечение тяжелых случаев течения болезни.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Костинов М.П., Шмитко А.Д., Полищук В.Б., Христова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 33–42. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-33-42

Статья поступила в редакцию 02.04.2020. Принята в печать 20.04.2020.

## Ключевые слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, пути передачи, диагностика, клиническая картина, иммунопатогенез, лечение

## Modern representations of the new coronavirus and the disease caused by SARS-COV-2

*Kostinov M.P.<sup>1,2</sup>, Shmitko A.D.<sup>1</sup>, Polishchuk V.B.<sup>1</sup>, Khromova E.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation, 105064, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The article reflects the latest data on the assessment of a new coronavirus infection that can lead to the development of COVID-19, with an emphasis on the clinic, immunopathogenesis and modern principles of therapy, including severe cases of the disease.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Kostinov M.P., Shmitko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern representations of the new coronavirus and the disease caused by SARS-COV-2. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020; 9 (2): 33–42. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-33-42 (in Russian)

Received 02.04.2020. Accepted 20.04.2020.

## Keywords:

COVID-19, SARS-CoV-2, transmission, diagnostics, clinic, immunopathogenesis, treatment

## Характеристика нового коронавируса COVID-19

В декабре 2019 г. в Ухане (Китайская Народная Республика) возникла вспышка случаев атипичной пневмонии,

вызванная вновь появившемся β-коронавирусом. Первоначально 12 января 2020 г. он был определен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как новый коронавирус (2019-nCoV), а заболевание названо коронавирусной болезнью 2019 г. (Coronavirus Diseases-2019, COVID-19). Исследователь-

ская группа Международного комитета по изучению коронавирусов (CSG) 11 февраля 2020 г. предложила назвать новый коронавирус SARS-CoV-2. Это РНК-содержащий вирус. Показано, что последовательность генома SARS-CoV-2 на 96,2% идентична выделенному из организма летучей мыши коронавирусу RaTG13 и имеет 79,5% идентичность с SARS-CoV, вызвавшим эпидемию атипичной пневмонии в 2003 г. Основываясь на результатах секвенирования генома вируса и эволюционном анализе, можно предположить, что летучая мышь – естественный хозяин вируса, и SARS-CoV-2, по-видимому, способен от летучих мышей через неизвестных промежуточных хозяев передаваться и заражать человека [1]. Известно, что для инфицирования клеток человека SARS-CoV-2 использует тот же специфический рецептор, что и SARS-CoV – ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2), трансмембранную металлокарбоксипептидазу типа I с гомологией к ACE, которая экспрессируется в эпителии дыхательных путей человека, клетках паренхимы легких, сердца, почек и кишечного тракта [2, 3].

## Пути передачи вируса

Передача SARS-CoV-2 воздушно-капельным путем от человека к человеку происходит главным образом между членами семьи, включая родственников и друзей, которые тесно общались в очаге инфекции с заболевшим или инфицированным в период инкубации. Распространение SARS-CoV-2 происходит и между медицинскими работниками.

Предполагают, что прямой контакт человека с промежуточными животными-хозяевами или употребление в пищу диких животных может быть одним из основных путей передачи SARS-CoV-2. Однако источник(-и) и путь(-и) передачи SARS-CoV-2 по-прежнему пока неясны.

Из материалов доклада ВОЗ следует, что еще предстоит выяснить более детально молекулярные механизмы связывания и проникновения вируса в организм человека, что может способствовать разработке таргетной терапии. Имеющиеся данные позволяют считать, что SARS-CoV-2 является менее вирулентным возбудителем по сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV [4]. Таким образом, потенциальные пути передачи вируса от человека к человеку и механизмы развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, находятся еще в стадии тщательного изучения.

Как возбудитель любого острого респираторного инфекционного заболевания COVID-19 в основном проникает в организм человека через дыхательные пути посредством вдыхания аэрозоля, содержащего вирус, а также при контакте с предметами, на которых может сохраняться вирус (дверные ручки, поручни в общественном транспорте) [5]. Кроме того, имеются сообщения, что SARS-CoV-2 был выделен из фекальных мазков пациента с тяжелой пневмонией, а также из пробы крови, что указывает на возможность реализации множественных путей передачи [6].

## Диагностика

«Золотым методом» диагностики COVID-19 до настоящего времени является обнаружение нуклеиновых кислот в пробах мазков из носа и зева или других отделов дыхательных

путей с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, с дополнительным подтверждением при последующем секвенировании.

## Клинические проявления

Инкубационный период заболевания составляет 1–14 дней, в основном 3–7 дней; пациент с COVID-19 заразен и в инкубационном периоде [7]. Вирус очень контагиозен, особенно подвержены инфицированию пожилые люди и люди с сопутствующей патологией. Средний возраст пациентов от 47 до 59 лет, а 41,9–45,7% составляют женщины [5, 8, 9]. У пациентов с COVID-19 регистрируют такие симптомы, как лихорадка, недомогание и кашель [10]. У большинства взрослых или детей с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдают легкие гриппоподобные симптомы. Показано, что среди общих клинических проявлений COVID-19 лихорадку выявляли в 88,7% случаев, кашель – в 67,8%, усталость – в 38,1%, образование мокроты – в 33,4%, одышку – в 18,6%, боль в горле – в 13,9% и головную боль – в 13,6% случаев [8]. У части пациентов были проявления диарейного синдрома: диарея (3,8%) и рвота (5,0%) [9, 11, 12]. Доминирующие симптомы – лихорадка и кашель, в то время как катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей и желудочно-кишечные расстройства были редкими, что указывает на различия в тропизме вируса SARS-CoV-2 по сравнению с SARS-CoV [13], MERS-CoV [14] и вирусом гриппа [15]. У пожилых людей и людей с сопутствующими заболеваниями (например, гипертонией, хронической обструктивной болезнью легких, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями) болезнь имела тенденцию к быстрому прогрессированию, причем среднее число дней от появления первых симптомов болезни и до летального исхода короче в возрастной группе 65 лет и старше [16, 17]. Возникшие осложнения включали острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), аритмию, шок, острое повреждение почек, острое повреждение сердца, дисфункцию печени и вторичную инфекцию [9, 11]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее достоверными предикторами тяжести заболевания после инфицирования SARS-CoV-2 являются возраст пациента и наличие ряда сопутствующих заболеваний.

По результатам лабораторных исследований у большинства пациентов определяли нормальное или пониженное количество лейкоцитов и лимфопению [8, 18]. Но у пациентов с тяжелыми состояниями количество нейтрофилов, уровень D-димера, мочевины и уровень креатинина в сыворотке крови были значительно выше, а количество лимфоцитов в динамике продолжало снижаться [11].

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки позволила оценить состояние ткани легкого в виде непрозрачного «матового стекла» (56,4%) и наличие двусторонних пятнистых затемнений (51,8%) [8], иногда округлой формы с расположением по периферии легких [19]. У части пациентов были нормальные изображения на КТ. Как показала клиническая практика, диагностическая чувствительность рентгенологического исследования ограничена, поэтому необходимо также сопоставлять наличие клинических симптомов и обнаружение вирусной РНК.

## Иммунопатогенез

В настоящее время нет однозначных данных о специфической роли адаптивного или врожденного иммунитета у пациентов с COVID-19.

Существует вероятность, что определение исключительно реакции гуморального иммунитета (антитела против SARS-CoV-2) приводит к недооценке ответа клеточного звена на инфекцию SARS-CoV-2. Возможно, фактическая частота инфекции SARS-CoV-2 намного выше, чем наблюдаемое количество клинически и серологически подтвержденных случаев COVID-19. Следует учитывать, что иммунный ответ против инфекции может быть обусловлен клеточным звеном, а не (или не только) гуморальными иммунными реакциями. Моделирование на животных позволяет предположить, что эффективность опосредованного Т-лимфоцитами иммунного ответа имеет ключевое значение для контроля инфекций, вызванных MERS-CoV и SARS-CoV [20, 21]. Подтверждение было получено в проведенных обсервационных исследованиях у людей, позволяющих предположить, что MERS-CoV-специфический Т-клеточный ответ является важным предиктором клинического исхода у пациентов [22].

Тот факт, что у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, госпитализированных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, часто выявляют лимфопению, дает возможность предположить, что клеточный иммунный ответ у них может быть подавлен [23, 24]. Недавние исследования показали, что уровни CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, CD8<sup>+</sup>-Т-клеток и NK-клеток у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были ниже, чем у больных с легким течением инфекции, и это позволяет предположить у пациентов с тяжелой формой заболевания наличие значительной иммуносупрессии [25].

Также следует учитывать, что большую часть пациентов с тяжелым течением составляют пожилые люди, чья иммунная система имеет свои возрастные особенности, в том числе выраженное снижение количества Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток, снижение функциональной активности макрофагов, нейтрофилов, а также способности формировать антитела на чужеродный антиген. С возрастом снижается способность тканей и клеток к регенерации, что отражается на поддержании численности короткоживущих популяций иммунокомпетентных клеток (гранулоцитов, Т-, В-лимфоцитов и др.), происходит прогрессивное угнетение Т-клеточного звена иммунной системы вследствие возрастной инволюции тимуса.

В этом контексте становится вероятным, что после заражения SARS-CoV-2 своего рода «гонка» решает ход дальнейших событий. Либо организм посредством иммунного ответа быстро справляется с SARS-CoV-2 – в лучшем случае без каких-либо клинических признаков инфекции (или в легкой форме), либо вирус вызывает состояние иммуносупрессии, ослабляя, а иногда и подавляя защиту хозяина. Начальная доза вирусного агента, приводящая к инфицированию, может оказать решающее влияние на все последующие события. Инфицирование небольшим количеством SARS-CoV-2 должно дать больше шансов адекватно стимулировать защитный иммунный ответ по сравнению с заражением высокой дозой вируса, хотя дополнительные факторы, такие

как состояние иммунной системы индивидуума и возможное предшествующее воздействие других частично перекрестно-реактивных CoV, могут влиять на результат противостояния между вирусной репликацией и иммунным ответом [26].

Проникновение вируса в организм запускает как специфические, так и неспецифические механизмы иммунной защиты. Эндогенный белок, синтезируемый вирусом в инфицированных клетках, может активировать вирус-специфические CD8<sup>+</sup>-Т-клетки, способствуя их пролиферации и дифференцировке, усиливая цитотоксичность [27]. CD4<sup>+</sup>-Т-клетки также могут дифференцироваться в различные типы Th и участвовать в процессах гуморального иммунного ответа [28, 29]. Кроме того, антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут специфически нейтрализовать вирус для блокирования инфекции [30]. Тем не менее существует определенный срок для нейтрализации вирусов с помощью специфических иммунных реакций, активация которых обычно достигается через 96 ч после заражения вирусом.

В отличие от специфических иммунных реакций, неспецифические иммунные реакции могут формироваться сразу после заражения. Клетки, участвующие в этой реакции, такие как макрофаги, естественные клетки-киллеры и  $\gamma\delta$ T-клетки, могут напрямую распознавать вирусы через Toll-подобные рецепторы (TLR) [31]. С одной стороны, выделяя большое количество активных медиаторов, они вызывают вторичное повреждение, в том числе здоровых тканей. С другой стороны, они могут ограничивать патогенетическую роль вируса путем очистки от некротических клеток, активации системы свертывания и фибробластов [32–34].

В процессе противодействия вирусным инфекциям специфические и неспецифические иммунные реакции влияют и тесно взаимодействуют друг с другом. Если организм в силу каких-то причин не может выработать достаточно сильный специфический иммунный ответ для эффективного удаления вируса, организм будет постоянно усиливать неспецифический воспалительный ответ, что может усугубить инфекцию и привести к увеличению площади повреждения ткани. Ишемическая гипоксия и даже некроз со временем приведут к неконтролируемому воспалительному ответу и вызовут «цитокиновый шторм» [29].

Синдром «цитокинового шторма», или гиперцитокинемия, – это потенциально летальная реакция иммунной системы, суть которой состоит в неконтролируемой и не несущей защитной функции активации цитокинами иммунных клеток в очаге воспаления и высвобождении последними новой порции цитокинов вследствие наличия прямой связи между этими процессами. Порочный круг вызывает разрушение тканей очага воспаления, одновременно реакция распространяется на соседние ткани и по мере развития приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом.

Было установлено, что «цитокиновый шторм» является важным фактором, влияющим на исход COVID-19. Гиперцитокинемия клинически проявлялась у пациентов в виде лихорадки, головной боли, усталости и т.д., а также диффузной внутрисосудистой коагуляции, шока и даже смерти [35]. Переход от легкой к тяжелой степени течения заболевания у пациентов с COVID-19 может быть вызван «цитокиновым штормом».

Исследования показали, что у пациентов с тяжелым течением заболевания регистрировали значительное увеличение факторов воспаления: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), интерферон- $\gamma$ -индуцированного белка 10 (IP-10), хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1), воспалительного белка макрофагов 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) [11].

Анализ иммунологических показателей пациентов с различным течением COVID-19, полученных учеными Китайской академии наук, показал, что SARS-CoV-2 проникает в организм, связываясь на поверхности клеток с ангиотензин-превращающим ферментом 2. Репликация вируса в больших количествах быстро активирует CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, заставляя их пролиферировать, дифференцироваться в клетки Th1 и секретировать ИЛ-6, интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и другие провоспалительные цитокины [36]. В свою очередь, GM-CSF может активировать моноциты для дальнейшего еще большего высвобождения ИЛ-6 и других факторов, что приводит к развитию «цитокинового шторма» и тяжелому состоянию, даже смерти пациента. Следовательно, ИЛ-6 и GM-CSF, высвобождаемые Т-лимфоцитами и моноцитами, могут быть ключевым звеном вызванной COVID-19 гиперцитокинемии [28]. Участие моноцитов как неспецифических иммунных клеток предполагает, что механизм развития COVID-19, запускающий «цитокиновый шторм», может быть тесно связан с разрушением баланса специфических и неспецифических механизмов защиты организма.

## Лечение

Ввиду отсутствия эффективной специфической противовирусной терапии COVID-19 в настоящее время основное внимание уделяют симптоматической и респираторной поддержке.

Почти всем госпитализированным пациентам рекомендовано проводить кислородную терапию, при этом ВОЗ рекомендовала экстракорпоральную мембранную оксигенацию пациентам с рефрактерной гипоксемией [37].

Лечение пациентов введением плазмы реконвалесцентов и иммуноглобулина G проводят в некоторых критических случаях, что зависит от их состояния [38].

### Противовирусное лечение

Уроки, полученные в борьбе с эпидемиями SARS-CoV и MERS-CoV, определили некоторые стратегии лечения новой коронавирусной инфекции [39]. Противовирусные препараты и системное лечение глюкокортикоидами, обычно используемые в лечении гриппа, включая ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, перамивир, занамивир и др.), ганцикловир, ацикловир и рибавирин, а также метилпреднизолон, недействительны в случае COVID-19 и не рекомендуются [9, 40].

Ремдесивир (GS-5734) является пролекарством аналога 1'-цианозамещенного аденозинового нуклеотида и обладает противовирусной активностью широкого спектра дей-

ствия против нескольких РНК-вирусов. Основываясь на данных, полученных на клеточной линии *in vitro* и на мышинной модели, ремдесивир мог влиять на полимеразу неструктурных белков (NSP), NSP12 даже в условиях интактной корректирующей активности экзорибонуклеазы [41]. Сообщалось, что ремдесивир был успешно использован при лечении первого случая COVID-19 в США [42].

Хлорохин – это многоцелевой препарат с большим потенциалом для лечения COVID-19. Хлорохин используется для лечения малярии в течение многих лет и эффективен против некоторых вирусных инфекций, хотя механизм действия препарата не совсем понятен [43]. По-видимому, он реализуется несколькими путями: хлорохин может ингибировать pH-зависимые стадии репликации вирусов, что оказывает влияние на развитие инфекции и распространение SARS-CoV [44, 45]. Кроме того, хлорохин обладает иммуномодулирующим эффектом, подавляя выработку/высвобождение ФНО $\alpha$  и ИЛ-6. Он также действует как представитель нового класса ингибиторов аутофагии, которые могут мешать вирусной инфекции и репликации [46]. Результаты нескольких проведенных исследований показали, что хлорохин вмешивается в гликозилирование клеточных рецепторов SARS-CoV и функционирует как на входной, так и на поствходной стадии инфекции COVID-19 в клетках Vero E6 [45, 47]. Доказано, что комбинация ремдесивира и хлорохина эффективно ингибирует SARS-CoV-2 *in vitro*.

Ранее ученые подтвердили, что ингибитор протеазы лопинавир, усиленный ритонавиром, используемый для лечения инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [48], может улучшить исход пациентов с MERS-CoV [49] и SARS-CoV [50]. Сообщалось, что вирусная нагрузка  $\beta$ -коронавируса пациента с COVID-19 в Корее значительно снизилась после лечения лопинавиром/ритонавиром [51].

Кроме того, клиницисты объединили лечение, применяемое в китайской и западной медицине, включая лопинавир/ритонавир, арбидол и капсулу Шуфэн Цзиду (SFJDC, традиционная китайская медицина), и добились значительного уменьшения симптомов пневмонии в Шанхайском клиническом центре общественного здравоохранения (Китай) [52].

### Стратегия лечения критически больных – цитокиновая «штормовая» иммунотерапия

Лечение больных, находящихся в критическом состоянии, является основной проблемой [53]. Недавнее исследование показало, что эта терапия в основном применяется у пожилых пациентов с COVID-19 и с сопутствующими заболеваниями, когда существующие методы лечения не могут эффективно повысить показатель выживаемости этих пациентов [54]. «Цитокиновый шторм» является важной причиной ухудшения состояния пациентов с COVID-19 и ключевой терапевтической мишенью для улучшения самочувствия больных, находящихся в критическом состоянии, однако конкретный иммунологический механизм его возникновения до конца не выяснен.

«Цитокиновый шторм» вследствие COVID-19 может быть связан непосредственно с иммунными механизмами и быть опосредован антителозависимым усилением [55]. Хотя некоторые препараты, используемые в настоящее время для



борьбы с гиперцитокинемией, также прошли клинические испытания для COVID-19, из-за ограниченных источников и потенциальных побочных влияний на организм они не были быстро введены в широкий спектр используемых методов лечения.

### **Формирование специфического иммунного ответа при помощи введения вакцины и сыворотки в период реабилитации**

*Вакцины* – это иммунобиологические препараты, содержащие аттенуированные или инактивированные патогены, введение которых обеспечивает формирование поствакцинального специфического иммунного ответа [56–59]. Вакцины, разрабатываемые в настоящее время для профилактики COVID-19, представляют собой ДНК-вакцины, РНК-вакцины и традиционные живые вирусные вакцины, а белок S является одной из наиболее многообещающих целей для разработки этих вакцин [60]. Исследование эпитопов Т- и В-лимфоцитов к новым коронавирусам также предоставило теоретическую поддержку для разработки более безопасных вакцин [61]. Тем не менее существует длинный цикл от подготовки вакцины до ее клинического применения, и до сих пор ни одна вакцина не была одобрена для профилактики COVID-19 или любой другой формы коронавирусной инфекции.

*Реинфузия восстановленной сыворотки пациентов.* Этот метод показал хорошие результаты при лечении атипичной пневмонии и гриппа [62–64]. Хотя этот метод включен в протокол терапии тяжелых и критических форм болезни, существуют определенные трудности с получением плазмы реконвалесценто [65]. Эффективность метода может быть связана с уровнем титров нейтрализующих антител в сыворотке крови переболевших COVID-19, поэтому ее клиническое применение также в некоторой степени ограничено [66].

### **Какими препаратами можно уменьшить неспецифический воспалительный ответ?**

*Блокирование воспалительных факторов.* Исследования показали, что применение тоцилизумаба (блокатора рецепторов ИЛ-6) может эффективно устранить синдром ятрогенного «цитокинового шторма», вызванный во время лечения острого лимфолейкоза [67, 68]. Препарат использовали в клинических испытаниях по лечению COVID-19 и были достигнуты определенные результаты. Проводятся дальнейшие многоцентровые клинические испытания.

Глициретиновая кислота также может блокировать ИЛ-6 и, таким образом, ингибировать ИЛ-6 – передачу сигналов и сигнальную трансдукцию белка активации транскрипции 3 (STAT3). Реализуется проект по изучению его влияния на течение острого миокардита и легочного фиброза. Кроме того, блокаторы семейства ИЛ-1, блокаторы ИФН- $\gamma$  также используют для лечения других заболеваний, связанных с «цитокиновым штормом» [69].

Путь передачи сигнала Janus-киназы/STAT является общим сигнальным путем для нескольких цитокинов. Если он ингибируется, это может блокировать несколько факторов-мишеней одновременно [70]. Может ли это применяться для лечения COVID-19, также предстоит дополнительно изучить.

*Терапия стволовыми клетками.* Являясь представителем семейства стволовых клеток, мезенхимальные стволовые клетки (MSC) обладают мощными противовоспалительными и иммунорегуляторными функциями в дополнение к своему потенциалу по самообновлению и разнонаправленной дифференцировке [71]. MSC не только ингибируют аномальную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, побуждают их дифференцироваться в подгруппы регуляторных Т-клеток (Treg) и противовоспалительные макрофаги, но также ингибируют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-12, секрецию ИФН- $\gamma$ , тем самым уменьшая возникновение «цитокиновых бурь» [72, 73]. В то же время MSC также могут секретировать ИЛ-10, фактор роста гепатоцитов, фактор роста кератиноцитов и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) для облегчения течения острого дистресс-синдрома, а также могут регенерировать и восстанавливать поврежденную ткань легкого и противостоять фиброзу [74]. Следовательно, ожидается, что многие функции MSC сделают их эффективным методом лечения COVID-19.

*Клиренс иммунных клеток.* В качестве основного источника воспалительных факторов иммунные клетки могут эффективно блокировать прогрессирование «цитокиновой бури», если они специфически разрушаются. «Цитокиновые бури» при семейном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (FHLH) в основном опосредуются цитотоксическими CD8<sup>+</sup>-Т-клетками, которые секретируют ИФН- $\gamma$  [75]. Этопозид может избирательно устранять CD8<sup>+</sup>-Т-клетки и снижать выработку ИФН- $\gamma$  при FHLH [76]. К таким препаратам также относят ритуксимаб, который истощает В-лимфоциты, и алендиумаб, который нацелен на клетки, экспрессирующие CD52. Хотя применение препаратов этого класса позволило достичь определенных клинических эффектов, существует риск усугубления иммуносупрессии у пациентов из-за уменьшения иммунных клеток у инфицированных пациентов.

*Другие методы лечения.* Гормоны коры надпочечников могут эффективно контролировать развитие «цитокиновой бури» благодаря их мощным противовоспалительным эффектам. Однако из-за серьезных побочных реакций, таких как некроз сосудов, присоединение других инфекций и повышенного риска диабета, рутинное использование не рекомендуется при лечении COVID-19 [77]. Тем не менее, последние исследования показывают, что, хотя кортикостероиды не могут улучшить показатели лечения критически больных пациентов с COVID-19, они могут эффективно ингибировать «цитокиновый шторм» на стадии ARDS и иметь потенциальные преимущества для критически больных пациентов [78, 79].

Использование искусственной печени может в значительной степени устранить воспалительные факторы. Эта технология также использовалась для борьбы с «цитокиновым штормом», вызванным птичьим гриппом H7N9. В настоящее время ее применение в отношении COVID-19 также показало определенные результаты [80].

Ранняя заместительная почечная терапия, сходная с принципом искусственной технологии печени, представляется эффективным средством борьбы с «цитокиновым штормом» [81].

В дополнение к глицеретиновой кислоте некоторые рецепты традиционной китайской медицины также могут использоваться для блокирования проникновения вируса в клетки и регуляции иммунной системы организма, предотвращать и лечить заболевание у пациентов с легкой формой. Некоторые препараты, такие как отвар Shenfu Sini, могут быть использованы даже у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [82].

## Заключение

Несмотря на то что SARS-CoV-2 обладает меньшей вирулентностью по сравнению с SARS-CoV-1 и MERS-CoV, основная

опасность связана со значительной смертностью среди восприимчивых людей с сопутствующими заболеваниями. Более того, информация, которую распространяют средства массовой информации и социальные сети, предвещая начало новой смертельной пандемии, вызывает глобальную истерию [26]. Поэтому нынешняя эпидемия COVID-19 приводит более к социальной, а не к вирусной катастрофе. Хотя будущее развитие этой эпидемии остается непредсказуемым, классические стратегии общественного здравоохранения должны следовать рациональным схемам. Разработка ответных мер не может быть стандартизирована по принципу «один размер подходит всем», но должна быть адаптирована с учетом местной эволюции эпидемии и соответствующих социально-экономических условий.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Костинов Михаил Петрович (Mikhail P. Kostinov)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: monolit.96@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

**Шмитко Анна Дмитриевна (Anna D. Shmitko)** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

E-mail: violadellanna@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7280-6877>

**Полищук Валентина Борисовна (Valentina B. Polishchuk)** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

E-mail: polischook@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>

**Хромова Екатерина Александровна (Ekaterina A. Khromova)** – научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

E-mail: kate.khromova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4003-9976>

## ЛИТЕРАТУРА

- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol. 579, N 7798. P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature*. 2003. Vol. 426, N 6965. P. 450–454. DOI: 10.1038/nature02145.
- Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11, N 8. P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267.
- de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14, N 8. P. 523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 13. P. 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Zhang W., Du R.H., Li B. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9, N 1. P. 386–389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.
- Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) // *Mil. Med. Res.* 2020. Vol. 7, N 1. P. 4.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 11. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Poutanen S.M., Low D.E., Henry B. et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, N 20. P. 1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa030634.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10 223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 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. Vol. 395, N 10 223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, N 20. P. 1986–1994. DOI: 10.1056/NEJMoa030685.
- Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeh A.A. et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive

- study // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13, N 9. P. 752–761. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
15. Wang H., Xiao X., Lu J. et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China // *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 534. DOI: 10.1186/s12879-016-1840-4.
  16. Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, N 4. P. 441–447. DOI: 10.1002/jmv.25689.
  17. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* 2020 Feb 21. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
  18. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020 Feb 7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
  19. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) // *Radiology*. 2020. Vol. 295, N 1. P. 202–207. DOI: 10.1148/radiol.2020020230.
  20. Zhao J., Zhao J., Mangalam A.K. et al. Airway memory CD4(+) T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses // *Immunity*. 2016. Vol. 44, N 6. P. 1379–1391. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.006.
  21. Coleman C.M., Sisk J.M., Halasz G. et al. CD8+ T cells and macrophages regulate pathogenesis in a mouse model of Middle East respiratory syndrome // *J. Virol.* 2017. Vol. 91, N 1. DOI: 10.1128/jvi.01825-16.
  22. Zhao J., Alshukairi A.N., Baharoon S.A. et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses // *Sci. Immunol.* 2017. Vol. 2, N 14. Article ID eaan5393. DOI: 10.1126/sciimmunol.aan5393.
  23. Lucena T.M.C., Silva Santos A.F., Lima B.R., Albuquerque Boreborema M.E., Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19 // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 597–600. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.025.
  24. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy*. 2020 Feb 19. DOI: 10.1111/all.14238.
  25. 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 (NCP) // *medRxiv*. 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021832.
  26. Raoult D., Zumla A., Locatelli F. et al. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses // *Cell Stress*. 2020 Mar 2. DOI: 10.15698/cst2020.04.216.
  27. Hamada H., Bassity E., Flies A. et al. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection // *J. Immunol.* 2013. Vol. 190, N 1. P. 296–306. DOI: 10.4049/jimmunol.1200571.
  28. Zhou Y.G., Fu B.Q., Zheng X.H. et al. Aberrant pathogenic GM-CM+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus // *BioRxiv*. 2020 [2020-02-24]. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576.
  29. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection // *Nat. Rev. Immunol.* 2012. Vol. 12, N 4. P. 295–305. DOI: 10.1038/nri3166.
  30. Waffarn E.E., Baumgarth N. Protective B cell responses to flu-like // *J. Immunol.* 2011. Vol. 186, N 7. P. 3823–3829. DOI: 10.4049/jimmunol.1002090.
  31. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell*. 2006. Vol. 124, N 4. P. 783–801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
  32. Hashimoto Y., Moki T., Takizawa T. et al. Evidence for phagocytosis of influenza virus-infected, apoptotic cells by neutrophils and macrophages in mice // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178, N 4. P. 2448–2457. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2448.
  33. Betakova T., Kostrabova A., Lachova V. et al. Cytokines induced during influenza virus infection // *Curr. Pharm. Des.* 2017. Vol. 23, N 18. P. 2616–2622. DOI: 10.2174/1381612823666170316123736.
  34. Iwasaki A., Pillai P.S. Innate immunity to influenza virus infection // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14, N 5. P. 315–328. DOI: 10.1038/nri3665.
  35. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al. Cytokine release syndrome // *J. Immunother. Cancer*. 2018. Vol. 6, N 1. P. 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
  36. He J.H., Tao H.Y., Yan Y.M. et al. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV) // *Biorxiv*. 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.952903v1>. DOI: 10.1101/2020.02.17.952903.
  37. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. URL: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). (date of access January 28, 2020)
  38. Chen L., Xiong J., Bao L. et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, N 4. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30141-9.
  39. Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I. et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. Vol. 15, N 5. P. 327–347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.
  40. Li H., Wang Y.M., Xu J.Y. et al. Potential antiviral therapeutics for 2019 novel coronavirus // *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2020. Vol. 43. Article ID E002.
  41. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease // *mBio*. 2018. Vol. 9, N 2. Article ID e00221-18. DOI: 10.1128/mBio.00221-18.
  42. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 10. P. 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
  43. Aguiar A.C.C., Murce E., Cortopassi W.A. et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity // *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* 2018. Vol. 8, N 3. P. 459–464. DOI: 10.1016/j.ijppdr.2018.10.002.
  44. Savarino A., Boelaert J.R., Cassone A. et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? // *Lancet Infect. Dis.* 2003. Vol. 3, N 11. P. 722–727. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
  45. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // *Virology*. 2005. Vol. 2. P. 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69.
  46. Golden E.B., Cho H.Y., Hofman F.M. et al. Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors // *Neurosurg. Focus*. 2015. Vol. 38, N 3. P. E12. DOI: 10.3171/2014.12.FOCUS14748.
  47. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Res.* 2020. Vol. 30, N 3. P. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
  48. Cvetkovic R.S., Goa K.L. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection // *Drugs*. 2003. Vol. 63, N 8. P. 769–802. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00004.
  49. Arabi Y.M., Asiri A.Y., Assiri A.M. et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial // *Trials*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 8. DOI: 10.1186/s13063-019-3846-x.
  50. Chu C.M., Cheng V.C. et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings // *Thorax*. 2004. Vol. 59, N 3. P. 252–256. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658.
  51. Lim J., Jeon S., Shin H.Y. et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR // *J. Korean Med. Sci.* 2020. Vol. 35, N 6. P. e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
  52. Wang Z., Chen X., Lu Y. et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment // *Biosci. Trends*. 2020. Vol. 14, N 1. P. 64–68. DOI: 10.5582/bst.2020.01030.
  53. Munster V.J., Koopmans M., van Doremalen N. et al. A novel coronavirus emerging in China – key questions for impact assessment // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 8. P. 692–694. DOI: 10.1056/NEJMp200929.
  54. Liu Y., Sun W., Li J. et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 // *medRxiv*. 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.20024166v3>. DOI: 10.1101/2020.02.17.20024166.
  55. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? // *Microbes Infect.* 2020. Vol. 22. P. 72–73. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.



56. Костинов М.П. (ред.). Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. Москва : Медицина для всех, 1997. 110 с.

57. Костинов М.П., Лавров В.Ф. (ред.). Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд., доп. Москва : МДВ, 2010. 192 с.

58. Костинов М.П., Зверев В.В. (ред.). Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями : практическое руководство. Москва : Медицина для всех, 2009. 196 с.

59. Чучалин А.Г., Яснецов В.В. (ред.). Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVII. Москва : Видокс, 2016. 1045 с.

60. Xie Hualing, Lv Lucheng, Yang Yanping. Global coronavirus vaccine patent analysis // Chin. J. Bioeng. 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4816.Q.20200221.1853.002.html>.

61. Fast E., Chen B. Potential T-cell and B-cell epitopes of 2019-nCoV // bioRxiv. 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.955484v1>. DOI: 10.1101/2020.02.19.955484.

62. Cheng Y., Wong R., Soo Y.O.Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2005. Vol. 24, N 1. P. 44–46. DOI: 10.1007/s10096-004-1271-9.

63. Zhou B., Zhong N., Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357, N 14. P. 1450–1451. DOI: 10.1056/NEJMc070359.

64. Hung I.F., To K.K., Lee C.K. et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52, N 4. P. 447–456. DOI: 10.1093/cid/ciq106.

65. General Office of the National Health Commission. Diagnosis and treatment of pneumonia with new coronavirus infection (trial fifth version) // Chin. J. Integr. Tradit. Western Med. 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20200208.1034.002.html>.

66. Li H., Wang Y., Xu J. et al. 2019 new coronavirus antiviral therapy is available // Chin. J. Tuberc. Respir. Dis. 2020. Vol. 43. Article ID E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.

67. Barrett D.M., Teachey D.T., Grupp S.A. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies // Curr. Opin. Pediatr. 2014. Vol. 26, N 1. P. 43–49. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000043.

68. Grupp S.A., Kalos M., Barrett D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368, N 16. P. 1509–1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.

69. Henter J.I., Chow C.B., Leung C.W. et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection // Lancet. 2006. Vol. 367, N 9513. P. 870–873. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68232-9.

70. Maschalidi S., Sepulveda F.E., Garrigue A. et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice // Blood. 2016. Vol. 128, N 1. P. 60–71. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700013.

71. Liu Guangyang, Zheng Libo, Wang Hao et al. Research on mesenchymal stem cells in the treatment of new coronavirus pneumonia // Drug Eval. Res. 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20200216.1421.002.html>.

72. Uccelli A., de Rosbo N.K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2015. Vol. 1351. P. 114–126. DOI: 10.1111/nyas.12815.

73. Ben-Mordechai T., Palevski D., Glucksam-Galnoy Y. et al. Targeting macrophage subsets for infarct repair // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 20, N 1. P. 36–51. DOI: 10.1177/1074248414534916.

74. Lee J.W., Fang X.H., Krasnodembkaya A. et al. Concise review: mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors // Stem Cells. 2011. Vol. 29, N 6. P. 913–919. DOI: 10.1002/stem.643.

75. Jordan M.B., Hildeman D., Kappler J. et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8<sup>+</sup> T cells and interferon gamma are essential for the disorder // Blood. 2004. Vol. 104, N 3. P. 735–743. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3413.

76. Johnson T.S., Terrell C.E., Millen S.H. et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis // J. Immunol. 2014. Vol. 192, N 1. P. 84–91. DOI: 10.4049/jimmunol.1302282.

77. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // Lancet. 2020. Vol. 395, N 10 223. P. 473–475. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.

78. Zhou W., Liu Y.S., Tian D.D. et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia // Signal Transduct. Target. Ther. 2020. Vol. 5. P. 18. DOI: 10.1038/s41392-020-0127-9.

79. Liu Y. Thinking about new drugs for treating coronavirus infections // Chin. J. Tuberc. Respir. Dis. 2020. Vol. 43 (2020-02-18). URL: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182253.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0017.

80. Rao Dongmei. Research progress on pathogen-induced cytokine storm // Med. Inform. 2014. Vol. 27, N 2. P. 480–481. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.04.625.

81. Qiu Haibo, Li Xuyan, Du Bin et al. Thinking about the treatment of critical new coronavirus pneumonia (1) // Chin. J. Tuberc. Respir. Dis. 2020. Vol. 43 (2020-02-23). URL: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182629.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200222-00151.

82. Wang Y., Qi W., Ma J. et al. Preliminary exploration of clinical features and syndrome differentiation treatment of new coronavirus (2019-nCoV) pneumonia // J. Tradit. Chin. Med. 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html>.

## REFERENCES

1. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.

2. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426 (6965): 450–4. DOI: 10.1038/nature02145.

3. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005; 11 (8): 875–9. DOI: 10.1038/nm1267.

4. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14 (8): 523–34. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.

5. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382 (13): 1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.

6. Zhang W., Du R.H., Li B., et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9 (1): 386–9. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.

7. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S., et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020; 7 (1): 4.

8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

9. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11). DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

10. Poutanen S.M., Low D.E., Henry B., et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa030634.

11. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

12. 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 (10 223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

13. Lee N., Hui D., Wu A., et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1986–94. DOI: 10.1056/NEJMoa030685.

14. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeah A.A., et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13 (9): 752–61. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.



15. Wang H., Xiao X., Lu J., et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza a (H7N9) infection in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2016; 16 (1): 534. DOI: 10.1186/s12879-016-1840-4.
16. Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; 92 (4): 441–7. DOI: 10.1002/jmv.25689.
17. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 21. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
18. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 Feb 7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
19. Chung M., Bernheim A., Mei X., et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020; 295 (1): 202–7. DOI: 10.1148/radiol.202002030.
20. Zhao J., Zhao J., Mangalam A.K., et al. Airway memory CD4(+) T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity.* 2016; 44 (6): 1379–91. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.006.
21. Coleman C.M., Sisk J.M., Halasz G., et al. CD8+ T cells and macrophages regulate pathogenesis in a mouse model of Middle East respiratory syndrome. *J Virol.* 2017; 91 (1). DOI: 10.1128/jvi.01825-16.
22. Zhao J., Alshukairi A.N., Baharoon S.A., et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Sci Immunol.* 2017; 2 (14): eaan5393. DOI: 10.1126/sciimmunol.aan5393.
23. Lucena T.M.C., Silva Santos A.F., Lima B.R., Albuquerque Boreborema M.E., Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (4): 597–600. DOI:10.1016/j.dsx.2020.05.025
24. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19. DOI: 10.1111/all.14238.
25. 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 (NCP). *medRxiv.* 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021832.
26. Raoult D., Zumla A., Locatelli F., et al. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress.* 2020 Mar 2. DOI: 10.15698/cst2020.04.216.
27. 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.
28. Zhou Y.G., Fu B.Q., Zheng X.H., et al. Aberrant pathogenic GM-CM+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv.* 2020 [2020-02-24]. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576.
29. 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.
30. Waffarn E.E., Baumgarth N. Protective B cell responses to flu-no fluke! *J Immunol.* 2011; 186 (7): 3823–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1002090.
31. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006; 124 (4): 783–801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
32. Hashimoto Y., Moki T., Takizawa T., et al. Evidence for phagocytosis of influenza virus-infected, apoptotic cells by neutrophils and macrophages in mice. *J Immunol.* 2007; 178 (4): 2448–57. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2448.
33. Betakova T., Kostrabova A., Lachova V., et al. Cytokines induced during influenza virus infection. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (18): 2616–22. DOI: 10.2174/1381612823666170316123736.
34. Iwasaki A., Pillai P.S. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14 (5): 315–28. DOI: 10.1038/nri3665.
35. 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.
36. He J.H., Tao H.Y., Yan Y.M., et al. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV). *Biorxiv.* 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.952903v1>. DOI: 10.1101/2020.02.17.952903.
37. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. URL: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). (date of access January 28, 2020)
38. Chen L., Xiong J., Bao L., et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (4). DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30141-9.
39. Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15 (5): 327–47. DOI: 10.1038/nrd.2015.37.
40. Li H., Wang Y.M., Xu J.Y., et al. Potential antiviral therapeutics for 2019 novel coronavirus. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020; 43: E002.
41. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018; 9 (2): e00221-18. DOI: 10.1128/mBio.00221-18.
42. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382 (10): 929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
43. Aguiar A.C.C., Murce E., Cortopassi W.A., et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2018; 8 (3): 459–64. DOI: 10.1016/j.ijpddr.2018.10.002.
44. Savarino A., Boelaert J.R., Cassone A., et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3 (11): 722–7. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
45. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005; 2: 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69.
46. Golden E.B., Cho H.Y., Hofman F.M., et al. Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors. *Neurosurg Focus.* 2015; 38 (3): E12. DOI: 10.3171/2014.12.FOCUS14748.
47. Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30 (3): 269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
48. Cvetkovic R.S., Goa K.L. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003; 63 (8): 769–802. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00004.
49. Arabi Y.M., Asiri A.Y., Assiri A.M., et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1): 8. DOI: 10.1186/s13063-019-3846-x.
50. Chu C.M., Cheng V.C., et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59 (3): 252–6. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658.
51. Lim J., Jeon S., Shin H.Y., et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (6): e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
52. Wang Z., Chen X., Lu Y., et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends.* 2020; 14 (1): 64–8. DOI: 10.5582/bst.2020.01030.
53. Munster V.J., Koopmans M., van Doremalen N., et al. A novel coronavirus emerging in China – key questions for impact assessment. *N Engl J Med.* 2020; 382 (8): 692–4. DOI: 10.1056/NEJMp2000929.
54. Liu Y., Sun W., Li J., et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv.* 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.20024166v3>. DOI: 10.1101/2020.02.17.20024166.
55. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microrganisms.* 2020; 22: 72–3. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.
56. Kostinov M.P. (ed.). *New in the clinic, diagnosis and vaccination of controlled infections.* Moscow: Meditsina dlya vsehkh, 1997: 110 p. (in Russian)
57. Kostinov M.P., Lavrov V.F. *New generation vaccines for the prevention of infectious diseases.* 2nd ed., revised. Moscow: MDV, 2010: 192 p. (in Russian)
58. Kostinov M.P., Zverev V.V. (eds). *Vaccination against hepatitis B, influenza and rubella in adult patients with chronic diseases. A practical guide.* Moscow: Meditsina dlya vsehkh, 2009: 196 p. (in Russian)

59. Chuchalin A.G., Yasnetsov V.V. (eds). Federal guidelines for the use of medicines (formulary system, reference publication). Issue XVII. Moscow: Vidoks, 2016: 1045 p. (in Russian)
60. Xie Hualing, Lv Lucheng, Yang Yanping. Global coronavirus vaccine patent analysis. *Chin J Bioeng.* 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4816.Q.20200221.1853.002.html>.
61. Fast E., Chen B. Potential T-cell and B-cell epitopes of 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020 [2020-02-24]. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.955484v1>. DOI: 10.1101/2020.02.19.955484.
62. Cheng Y., Wong R., Soo Y.O.Y., et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24 (1): 44–6. DOI: 10.1007/s10096-004-1271-9.
63. Zhou B., Zhong N., Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2007; 357 (14): 1450–1. DOI: 10.1056/NEJMc070359.
64. Hung I.F., To K.K., Lee C.K., et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 (4): 447–56. DOI: 10.1093/cid/ciq106.
65. General Office of the National Health Commission. Diagnosis and treatment of pneumonia with new coronavirus infection (trial fifth version). *Chin J Integr Tradit Western Med.* 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20200208.1034.002.html>.
66. Li H., Wang Y., Xu J., et al. 2019 new coronavirus antiviral therapy is available. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020; 43: E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.
67. Barrett D.M., Teachey D.T., Grupp S.A. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26 (1): 43–9. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000043.
68. Grupp S.A., Kalos M., Barrett D., et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368 (16): 1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
69. Henter J.I., Chow C.B., Leung C.W., et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet.* 2006; 367 (9513): 870–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68232-9.
70. Maschalidi S., Sepulveda F.E., Garrigue A., et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood.* 2016; 128 (1): 60–71. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700013.
71. Liu Guangyang, Zheng Libo, Wang Hao, et al. Research on mesenchymal stem cells in the treatment of new coronavirus pneumonia. *Drug Eval Res.* 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20200216.1421.002.html>.
72. Uccelli A., de Rosbo N.K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1351: 114–26. DOI: 10.1111/nyas.12815.
73. Ben-Mordechai T., Palevski D., Glucksam-Galnoy Y., et al. Targeting macrophage subsets for infarct repair. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20 (1): 36–51. DOI: 10.1177/1074248414534916.
74. Lee J.W., Fang X.H., Krasnodembkaya A., et al. Concise review: mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors. *Stem Cells.* 2011; 29 (6): 913–9. DOI: 10.1002/stem.643.
75. Jordan M.B., Hildeman D., Kappler J., et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8<sup>+</sup> T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood.* 2004; 104 (3): 735–43. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3413.
76. Johnson T.S., Terrell C.E., Millen S.H., et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol.* 2014; 192 (1): 84–91. DOI: 10.4049/jimmunol.1302282.
77. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395 (10 223): 473–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
78. Zhou W., Liu Y.S., Tian D.D., et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 18. DOI: 10.1038/s41392-020-0127-9.
79. Liu Y. Thinking about new drugs for treating coronavirus infections. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020; 43 (2020-02-18). URL: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182253.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0017.
80. Rao Dongmei. Research progress on pathogen-induced cytokine storm. *Med Inform.* 2014; 27 (2): 480–1. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.04.625.
81. Qiu Haibo, Li Xuyan, Du Bin, et al. Thinking about the treatment of critical new coronavirus pneumonia (1). *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020; 43 (2020-02-23). URL: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182629.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200222-00151.
82. Wang Y., Qi W., Ma J., et al. Preliminary exploration of clinical features and syndrome differentiation treatment of new coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *J Tradit Chin Med.* 2020 [2020-02-24]. URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html>.