

## ПРИЛОЖЕНИЕ

к статье «Транскриптомика тяжелой формы COVID-19»

А.А. Гусарова, Е.А. Трифонова, А.А. Бабовская, М.М. Гавриленко, В.А. Степанов

**Таблица S1.** Исследования тяжелой формы COVID-19 с помощью подхода single-cell RNA-seq

Материал и время сбора	Степень тяжести COVID-19 (количество пациентов)	Особенности экспрессии генов и клеточного состава при тяжелой форме COVID-19
Hadjadj et al., 2020		
Лейкоциты периферической крови; при госпитализации (медиана = 10 дней после появления симптомов)	Легкая или средняя форма ( $n = 15$ ), тяжелая форма ( $n = 17$ ) и критическая форма ( $n = 18$ )	↑ <i>BATF</i> , <i>IRF4</i> и <i>CD274</i> ; гены, связанные с апоптозом; гены, участвующие в передаче сигналов интерферона I типа ( <i>IFNAR1</i> , <i>JAK1</i> и <i>TYK2</i> ); гены, индуцируемые IL-6 ( <i>IL6R</i> , <i>SOCS3</i> и <i>STAT3</i> ); <i>TNFSF10</i> ; <i>IL1B</i> ; гены сигнального пути NF-κB; <i>CXCR2</i> ; ↓ IFN-стимулированные гены (ISG) ( <i>MX1</i> , <i>IFITM1</i> и <i>IFIT2</i> )
Arunachalam et al., 2020		
Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); в разные моменты времени	1 когорта ( $n = 36$ , легкая степень – 75 %, тяжелая форма – 14 %, критическая – 11 %); 2 когорта ( $n = 40$ , легкая степень – 18 %, тяжелая форма – 60 %, критическая – 18 %)	↑ <i>S100A12</i> в миелоидных клетках; ↓ гены, кодирующие <i>TNFSF14</i> и <i>OSM</i> в моноцитах; интерфероны I типа; белки <i>CD86</i> и <i>HLA-DR</i> на моноцитах и миелоидных дендритных клетках; временная экспрессия IFN-стимулированных генов
Silvin et al., 2020		
Образцы периферической крови; в разные моменты времени	Легкое течение заболевания ( $n = 27$ ), средняя степень тяжести ( $n = 16$ ), тяжелая степень ( $n = 43$ )	↑ классические моноциты, экспрессирующие <i>CD141</i> (THBD); незрелые нейтрофилы; ↑ <i>S100A8</i> и <i>S100A9</i> ; гены, участвующие в выработке активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO); гены, участвующие в индуцируемом пути NOS, передаче сигналов IL-1 и активации NF-κB; фактор транскрипции RelA/p65 (P-p65) в классических моноцитах; ↓ классические моноциты, экспрессирующие <i>CD169</i> ; белок <i>HLA-DR</i> на поверхности моноцитов; неклассические моноциты
Schulte-Schrepping et al., 2020		
Образцы периферической крови и мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); в разные моменты времени между 3-м и 20-м днями после появления симптомов	1 когорта ( $n = 8$ легкой степени и $n = 10$ тяжелой степени), 2 когорта ( $n = 8$ легкой степени и $n = 9$ тяжелой степени)	↑ лейкоциты, нейтрофилы; ↓ общее количество лимфоцитов и Т-клеток, неклассические моноциты; ↑ экспрессия <i>CD226</i> и <i>CD69</i> , <i>SELL</i> ( <i>CD62L</i> ), <i>MAFB</i> , <i>PLBD1</i> , <i>CD163</i> , <i>MPO</i> , <i>PLAC8</i> в моноцитах; <i>CD24</i> , <i>PGLYRP1</i> , <i>DEFA3</i> и <i>DEFA4</i> в незрелых нейтрофилах; <i>FCGR3B</i> ( <i>CD16b</i> ), <i>CXCL8</i> и <i>LCN2</i> в нейтрофилах; <i>PADI4</i> , <i>CD24</i> , <i>OLFM4</i> , <i>LCN2</i> , <i>BPI</i> , <i>S100A8</i> , <i>S100A9</i> , <i>ISG15</i> , <i>IFITM1/3</i> , <i>RSAD2</i> , <i>FCGR1A</i> ( <i>CD64</i> ), <i>CD274</i> ( <i>PD-L1</i> ) и <i>ARG1</i> в гранулоцитах низкой плотности (LDN); <i>MPO</i> , <i>ELANE</i> и <i>PRTN3</i> в пронеитрофилах; <i>CD177</i> на зрелых активированных нейтрофилах; ↓ экспрессия <i>HLA-DR</i> ; <i>ISG15</i> и <i>IFI6</i> в моноцитах
Lee J.S. et al., 2020		
Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); во время госпитализации	Тяжелая форма, легкая форма и бессимптомная форма ( $n = 8$ )	↑ доля классических моноцитов; ↓ доля дендритных клеток, неклассических моноцитов, промежуточных моноцитов, NK-клеток, EM-подобных $CD8^+$ Т-клеток и EM-подобных $CD4^+$ Т-клеток; ↑ IFN-стимулированные гены (ISG), включая <i>ISG15</i> , <i>IFITM1/2/3</i> и <i>ISG20</i> ; <i>TNF</i> , <i>IL1B</i> , <i>CCL3</i> , <i>CCL4</i> и <i>CXCL2</i> в моноцитах

## Продолжение табл. S1

Материал и время сбора	Степень тяжести COVID-19 (количество пациентов)	Особенности экспрессии генов и клеточного состава при тяжелой форме COVID-19
Zhang J.Y. et al., 2020		
Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); во время госпитализации	Умеренное ( $n = 7$ ), тяжелое ( $n = 4$ ) и выздоравливающее ( $n = 6$ , из которых 4 были объединены со случаями средней тяжести)	↓ Относительный процент наивных Т-клеток, инвариантных Т-клеток, ассоциированных со слизистой оболочкой (MAIT) и дендритных клеток; ↑ относительный процент про-Т-клеток, плазматических В-клеток, CD14 <sup>+</sup> моноцитов и тромбоцитов; ↑ ответ на IFN- $\alpha$ во всех основных типах клеток, за исключением плазматических В-клеток; метаболические и катаболические процессы, секреция цитокинов в моноцитах; сигнальный путь NF- $\kappa$ B и цитотоксичность в NK-клетках; <i>ITGB2</i> , <i>CCL5</i> и <i>CXCR2</i> в NK-клетках; пути гибели и миграции клеток; <i>TRAJ39</i> и <i>TRAJ43</i> ; гены, связанные с ответом IFN- $\alpha$ , синтезом белка, созреванием и биологическими процессами, связанными с транспортом в В-клетках
Yao et al., 2021		
Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); в разные моменты времени	Умеренная степень ( $n = 5$ ), острый респираторный дистресс-синдром ( $n = 6$ ) и выздоравливающие ( $n = 6$ )	↑ биологические процессы «реакция на IFN типа I», «реакция на вирус», «реакция на IFN- $\gamma$ » и «реакция на IFN- $\beta$ » в NK-клетках, CD8 <sup>+</sup> Т-клетках, CD4 <sup>+</sup> Т-клетках; гены апоптоза в CD8 <sup>+</sup> Т-клетках, классических моноцитах, В-клетках; гены метаболического и апоптотического путей в CD4 <sup>+</sup> Т-клетках; IFN-опосредованный ответ и апоптотические сигналы в В-клетках; пути окислительного фосфорилирования во всех клеточных компартментах; сигнальный путь PD-1 в моноцитах; IRF7 в лимфоцитах; ↓ гены, связанные с цитотоксической функцией в NK-клетках, CD8 <sup>+</sup> Т-клетках; гены активации В-клеток, классических моноцитов; главный комплекс гистосовместимости (MHC) класса I и MHC класса II в моноцитах; пути IFN типа I в моноцитах; сигнализация сиртуинов во всех клеточных компартментах; сигнальный путь эукариотического фактора инициации трансляции 2 (eIF2) во всех клетках за исключением моноцитов; нарушенный фагоцитоз и измененная дифференцировка классических моноцитов
Wilk et al., 2021		
Образцы периферической крови и мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); в разные моменты времени	Легкая форма ( $n = 8$ ), умеренная форма ( $n = 11$ ), тяжелая форма ( $n = 8$ ), критическая форма ( $n = 6$ )	Истощение моноцитов CD16, дендритных клеток и NK-клеток; ↑ плазмобласты; появление популяции развивающихся нейтрофилов; ↑ гены, связанные с толерогенными или противовоспалительными реакциями ( <i>PKM</i> и <i>CD163</i> ); <i>PADI4</i> , <i>CXCR1</i> , <i>S100A8</i> , <i>S100A9</i> , <i>CD274</i> , <i>CXCL16</i> , <i>TNFSF10</i> , гены, связанные с фагоцитозом и дегрануляцией нейтрофилов; <i>DEFA1B</i> , <i>LCN2</i> и <i>MMP8</i> в незрелых нейтрофилах; IFN-стимулированные гены (ISG), <i>CD163</i> , <i>PLAC8</i> , <i>MPO</i> , <i>ARG1</i> , <i>C19orf59</i> , <i>IRAK3</i> , <i>ANXA3</i> , <i>RBM47</i> и <i>TLR5</i> в моноцитах; ↓ <i>FCER1A</i> , <i>CD83</i> , <i>CTSS</i> в дендритных клетках 2 типа; <i>CD4</i> , <i>HLA-DR</i> , <i>IL1B</i> , <i>TNF</i> , путь NF- $\kappa$ B, уровень провоспалительных цитокинов в моноцитах

**Окончание табл. S1**

Материал и время сбора	Степень тяжести COVID-19 (количество пациентов)	Особенности экспрессии генов и клеточного состава при тяжелой форме COVID-19
Saichi et al., 2021		
АПК-обогащенные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); на первый и на четвертый день госпитализации	Умеренная форма (n = 5) и тяжелая форма (n = 10)	↑ <i>IL1B, CXCR4, CD36, CD83, AREG, ITGAM, CTSD, CTSSB</i> и <i>RETN, EREG, ANXA2</i> ; гипоксия и сигнализация TNF-α; <i>AREG, IL1R2, NRG1</i> и <i>S100A12</i> ; <i>CXCL8, NAMPT</i> и <i>GOS2</i> в АПК; сигнальные пути «TNF-α», «IL2 STAT5», «гипоксия», «IL6 JAK STAT3», «P53» и «mTORC» в плазмоцитоидных дендритных клетках (пДК); комплемент (C1G и C1GB), VSIG4 и CD163 в моноцитах; сигнальные пути «комплемент», «TNF-α», «KRAS» и «гипоксия» в моноцитах; гены, связанные с комплементом ( <i>C1QA, C1QB</i> и <i>C1GC</i> ) в моноцитах CD16 <sup>+</sup> ; сигнальные пути NFκB/STAT; ↓ <i>TGFB1</i> и <i>IL10RA</i> ; IFN, MX2, ISG15, IRF7, BST2, IFITM2 и ADAR; гены в модулях «врожденное восприятие», «противовирусные эффекторные молекулы» и «цитотоксичность»; TLR7, DHX9, DHX36, TNFSF10 и IRF7; противовирусные ISG, BST2 и PYCARD в пДК; сигналы «IFN-α» и «IFN-γ» в моноцитах; IL10, CCL5 и TGFB, IFNAR1 и IFNAR2 в АПК
Ren et al., 2021		
Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs) с дальнейшей сортировкой на В- и Т-клетки; –	Легкая и умеренная формы (n = 22), тяжелая форма (n = 54), выздоравливающие (n = 95, легкая и умеренная формы n = 57, тяжелая форма n = 38)	↑ В-клетки, плазматические клетки, макрофаги, мегакариоциты и моноциты CD14 <sup>+</sup> ; плазмобластные клетки MKI67; гипертрофические мегакариоциты; CD4 <sup>+</sup> Т-клетки; ↓ Т-клетки, дендритные клетки, γδТ-клетки и МАИТ-клетки; ↑ гены, кодирующие константные участки IgA1, IgA2, IgG1 и IgG2 в плазматических клетках; <i>MKI67</i> в плазмобластных клетках; <i>TNF, CCL3, IL1B, CXCL8, IL6, TGFB1, LTB</i> и <i>IFNG</i> ; <i>ANXA1, FPR1, S100A9, S100A8</i> в Т, В, НК и дендритных клетках; цитокины в подтипах моноцитов, подтипах Т-клеток (CD4 <sup>+</sup> и CD8 <sup>+</sup> ) и одном подтипе мегакариоцитов; <i>CCL3, IL1RN</i> и <i>TNF</i> в моноцитах; провоспалительные цитокины ( <i>IL1B, TNF, IL-6, CCL3</i> ); <i>IFNG</i> в подтипе CD8 <sup>+</sup> Т-клетках
Liu C. et al., 2021		
Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCs); материал собран во время госпитализации (медиана = 11 дней после появления симптомов)	Умеренная форма (n = 3), тяжелая форма (n = 5) и критическая форма (n = 25, 4 из которых умерли во время госпитализации)	↑ адаптивные НК-клетки; признаки истощения НК-клеток; ↓ плазмоцитоидные дендритные клетки; ↑ сигнатуры апоптотических генов ( <i>BRCA2, CASP3, CASP8, BID, BAK1</i> и <i>XBP1</i> ) в пДК; гены окислительного стресса ( <i>FOS, PHC3, MDM4, CBX6</i> и <i>CDKN2D</i> ), гены биосинтеза и окисления жирных кислот в НК-клетках; путь NF-κB в неклассических моноцитах, подгруппах НК-клеток, клеток МАИТ, клетках памяти и наивных В-клетках; сигналы клеточной активации и пролиферации, (гены клеточного цикла) в Т-клетках памяти CD8 <sup>+</sup> ; IL-6, TNFRSF1B, IL-17, IL-18; сигнальные пути, опосредованные цитокинами (IL-4/13 и IL-17) в классических моноцитах; ↓ TNF-β; генные сигнатуры IFN-I; <i>RELA, NFKB1B, STAT1</i> и <i>IL8</i> , путь NF-κB в НК-клетках и классических моноцитах; сигнализация хемокинов; ответ IL-1; путь mTORC1; <i>IFNG</i> в НК-клетках

Примечание. ↑ – увеличение доли или экспрессии; ↓ – снижение доли или экспрессии; «–» – не указано время сбора; IL – интерлейкин; АПК – антигенпрезентирующие клетки.