

© Костинов М.П., 2020

Костинов М.П.

Имунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации, 105064, г. Москва, Российская Федерация

Федеральное 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

Резюме

В условиях пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, ввиду отсутствия популяционного иммунитета и вакцины единственным способом замедления распространения инфекции являются строгие эпидемические мероприятия, а в случае развития COVID-19 при отсутствии эффективной этиотропной терапии – адекватное, полноценное реагирование иммунной системы. Анализ литературных источников позволяет констатировать, что исход течения COVID-19 зависит от активности включения в инфекционно-воспалительный процесс неспецифических иммунных реакций. Предполагается, что с раскрытием иммунопатогенеза заболевания может измениться и тактика лечения пациентов, особенно старшего возраста, имеющих физиологическое старение иммунной системы. Теоретически обосновывается возможное применение потенциального иммунотропного препарата для комплексной терапии пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; иммунная система; иммунотерапия; COVID-19

Статья поступила 10.02.2020. Принята в печать 20.02.2020.

Для цитирования: Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. Иммунология. 2020; 41 (1): 83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Костинов Михаил Петрович –
доктор медицинских наук,
профессор,
заведующий лабораторией
вакцинопрофилактики
и иммунотерапии
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова»,
Москва, Российская Федерация
E-mail: monolit.96@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Kostinov M.P.

Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy

Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Ministry of High Education and Science of the Russian Federation, 105064, Moscow, Russian Federation

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Summary

In the context of the pandemic caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, due to the lack of population immunity and vaccines, strict epidemic measures are the only way to slow the spread of infection, but in the case of spread of COVID-19 in the absence of effective ethiotropic therapy – an adequate, full-fledged response of the immune system. Analysis of scientific data shows that the outcome of COVID-19 depends on the activity of non-specific immune response in the infectious-inflammatory process. It is assumed that with the disclosure of the immunopathogenesis of the disease, the tactics of treating patients, especially old patients with physiological aging of the immune system, may change. The possible use of a potential immunotropic drug for complex treatment of patients with COVID-19 is theoretically substantiated.

For correspondence
Michail P. Kostinov – MD, PhD,
Professor, Head of Laboratory
of Vaccination and Immunotherapy,
I.I. Mechnikov Research Institute
of Vaccines and Sera,
Moscow, Russian Federation
E-mail: monolit.96@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Keywords: SARS-CoV-2; immune system; immunotherapy; COVID-19

Received 10.02.2020. **Accepted** 20.02.2020.

For citation: Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya*. 2019; 41 (1): 83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

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

Глобальное распространение инфекции COVID-19 продолжает наводить страх на население. Все задают одни и те же вопросы: «Насколько это опасно и когда завершится распространение инфекции?». Из опубликованных исследований различных авторов на данный момент можно предположить, что ответ заключается в формировании популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 и особенностях реагирования иммунной системы человека при встрече с патогеном. Известно и доказано, что только массовая вакцинация способна формировать популяционный иммунитет и защищать население от определенных инфекционных агентов. При отсутствии вакцин единственным вариантом противодействия остаются индивидуальные способности организма к нейтрализации чужеродного агента, когда исход борьбы находится в прямой зависимости от патогенности возбудителя инфекции и состояния иммунной системы индивидуума.

Ведущую роль во взаимодействии организма с вирусными заболеваниями выполняет система врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет – это самый древний защитный механизм против патогенов различной природы. Он передается генетически, защищает с рождения и сохраняется на всю жизнь, но его активность может меняться с возрастом человека. Именно врожденному иммунитету отводится первая линия защиты организма при проникновении генетически чужеродных факторов микроорганизмов через рецепторы, которые способны распознавать консервативные молекулярные структуры микроорганизмов – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP). В числе паттерн-распознающих рецепторов PRR (Pattern Recognition Receptors) особенно значимую роль играют мембраносвязанные Толл-подобные рецепторы – TLR (Toll-Like Receptor) и цитоплазматические рецепторы семейства RIG-1 (Retinoic acid-Inducible Gene 1), а также ряд растворимых рецепторных белков сыворотки крови. При их участии происходит моментальная активация иммунной системы организма с его последующей санацией от патогена. Однако не всегда клетки врожденного иммунитета способны нейтрализовать действие проникшего микроорганизма, и тогда включается адаптивный (специфический) иммунитет, главным представителем которого являются лимфоциты. Они характеризуются экспрессией Т-клеточных (TCR) или В-клеточных (BCR) рецепторов, которые обладают высокой специфичностью и распознают одну или несколько антигенных детерминант.

Вирусная РНК распознается сигнальными сенсорами TLRs [1, 2] и цитозольными сенсорами вирусной репликации, такими как RIG-I и цитоплазматическая хеликаза MDA-5 (Melanoma Differentiation-Associated protein 5 – белок 5, связанный с дифференцировкой меланомы) [3, 4]. RIG-I и MDA-5 детектируют репликацию вирусов путем прямого взаимодействия с молекулами двухцепочечной РНК (дцРНК) генома РНК-содержащих вирусов или РНК, образующейся при репликации последних [5]. Рецепторы врожденного иммунитета, в основном RIG-1 и MDA-5, запускают продукцию интерферона (ИФН) 1-го типа, что является краеугольным камнем противовирусного иммунного ответа нашего организма. ИФН 1-го типа, в свою очередь, регулирует экспрессию определенных генов, продукты которых блокируют вирусный цикл на различных этапах, начиная с проникновения вируса в клетку и заканчивая высвобождением вириона. Эти гены обозначаются как *ISG* – интерфероновые сигнальные гены, а клетки, у которых наблюдается их нерегулируемая экспрессия, называются несущими «подпись (метку)» ИФН, т.е. имеющим убедительные доказательства воздействия ИФН 1-го типа [6, 7].

Исследования иммунной системы вероятных носителей SARS-CoV-2 (летучих мышей, ящериц) и ее ответа на другие коронавирусы, такие как SARS-CoV и вирус Эбола, помогут раскрыть возможные иммунопатогенетические механизмы инфекции, вызванной COVID-19, с целью рассмотрения стратегий лечения, которые могут быть эффективными в обеспечении благоприятного исхода заболевания [8].

Изучение летучих мышей выявило несколько принципиальных отличий их иммунной системы от иммунной системы человека.

Во-первых, летучие мыши *Pteropus alecto* имеют конститутивную экспрессию нескольких важных генов, ответственных за продукцию ИФН [9]. При этом важно отметить, что она наблюдается не у всех видов летучих мышей, а только у тех, которые причастны к распространению коронавируса. У *Pteropus alecto* матричная РНК (мРНК) регуляторного фактора транскрипции ИФН IRF7 конститутивно экспрессируется в различных тканях и клетках, в то время как у человека эта молекула является индуцибельной [10]. Данный факт в первую очередь определяет отсутствие быстрого реагирования на коронавирус у человека и возможность беспрепятственного размножения вируса в организме человека в течение продолжительного времени. При этом запо-

здая реакция иммунной системы может привести к неспособности вовремя купировать инфекционный процесс и остановить разрушительное воздействие вируса на клетки. В ответ на повреждение клеток организм отвечает неспецифическим локальным воспалением с возможностью его перехода в системное. Как предполагается, не последнюю роль в этом процессе играет формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек [11].

Вторым отличием иммунной системы летучих мышей от иммунной системы человека является наличие механизма, который может ограничивать провоспалительную реакцию при коронавирусной инфекции [12]. У летучих мышей наблюдается высокая экспрессия *ISG* (сигнальных генов ИФН- α), одновременно с этим присутствуют механизмы, ограничивающие воспалительные реакции в ответ на вирусную стимуляцию через ретикулоэндотелиальный фактор транскрипции NF- κ B (с-Rel может тормозить продукцию ИФН 1-го типа) [13]. У летучих мышей также наблюдается низкий уровень ИЛ-1 β и снижена экспрессия белка NLRP3 инфламмосомы.

Таким образом, активность генов, ответственных за продукцию ИФН 1-го типа, у летучих мышей характеризуется ранним повышением экспрессии и затем достаточно быстрым ее снижением. Эта пикообразная форма ответа ИФН 1-го типа при воспалении, как полагают, является одной из причин, почему летучие мыши могут быть носителями коронавирусной инфекции без явных признаков заболевания. Снижение уровня ИФН 1-го типа играет важную роль в купировании воспаления и предупреждении иммунной гиперреактивности. В отличие от летучих мышей, у людей, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается достаточно длительный лаг-период (начальная фаза роста микроорганизмов), что приводит к позднему повышению продукции ИФН 1-го типа и последующему длительному сохранению ее на достаточно высоком уровне [8].

Причина запоздалого интерферонового ответа у человека, возможно, связана с механизмами эвазии (ускользания) SARS-CoV-2 от иммунной системы. Одним из основных механизмов является уклонение от распознавания вирусных РНК рецепторами врожденного иммунитета. Вирусная репликация внутри клетки происходит в органеллах, окруженных мембраной, в так называемых вироплазма-подобных везикулах. Они защищают вирус от распознавания рецепторами врожденного иммунитета RIG-1 и TLR [14–16]. Кроме того, белок атипичной пневмонии NSp16 помогает маскировать вирусный PAMP, неметилованные 5'-три/дифосфатные концевые последовательности двуцепочечной РНК [17, 18]. И при отсутствии конститутивной экспрессии рецепторов RIG-1 и MDA-5 у вирусов есть все шансы оставаться незамеченными при внедрении в клетку, что впоследствии дает им преимущество для распространения в организме человека. Точная роль этих и других механизмов еще изучается, но уже сейчас становится понятно, что именно имунопатогенез является определяющим в развитии COVID-19.

Последовательность иммунологических событий при COVID-19 выглядит следующим образом: размножение вируса благодаря уклонению от распознавания иммунной системой и подавлению продукции ИФН 1-го типа, «цитокиновый шторм», системная воспалительная реакция.

У пациентов с тяжелой SARS-инфекцией не наблюдалось перехода от гиперактивного врожденного иммунного ответа к адаптивному иммунному ответу [19]. При этом пациенты с более легким течением болезни демонстрировали выраженный иммунный ответ. К 7-му дню болезни было отмечено повышение уровней IgG и IgM со стойким повышением до 20-го дня. У этих пациентов наблюдался также высокий уровень активированных CD8⁺, CD4⁺-Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток. Такие пациенты быстро выздоравливали [20]. Во всех исследованиях отмечается, что наиболее значимым фактором риска как тяжелого течения COVID-19, так и летальности является пожилой возраст [21, 22]. С возрастом падает эффективность отдельных звеньев иммунного ответа. У пожилых пациентов нередко наблюдается снижение продукции антител и эффективности иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки (ДК) [23–25]. В группе пожилых людей отмечаются достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-6 по сравнению с лицами среднего возраста [26]. Цитокиновая сеть, ответственная за дифференцировку, пролиферацию и выживание лимфоидных клеток, также претерпевает сложные изменения с возрастом [23]. Старение сопровождается прогрессирующей Т-клеточной лимфопенией в периферической крови [27]. У новорожденных детей также наблюдается лимфопения, но у них высок активны тормозящие функции регуляторных Т-клеток. Это объясняет различие между младенцами и пожилыми людьми по уровню провоспалительных цитокинов интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО α и др. Благоприятная цитокиновая среда позволяет младенцам в большинстве случаев избежать тяжелой воспалительной реакции при COVID-19 [28]. Возможно, это является ключевым фактором, благодаря которому у маленьких детей воспалительные реакции могут быстро ограничиваться.

Следует отметить, что исходя из вышеизложенного краеугольным моментом является важность раннего распознавания такого состояния, сопряженного с неадекватным иммунным ответом, что позволяет своевременно назначить доступную противовирусную терапию в комплексе с иммунотропными препаратами. В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня ИЛ-6. Потенциальная польза ингибиторов рецепторов ИЛ-6 для пациентов с COVID-19 состоит в подавлении «цито-

кинового шторма», который может быть более важным и длительно действующим фактором развития поражения легких, чем собственно вирусная инфекция. В настоящее время ингибиторы рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб широко используются для лечения ревматоидного артрита. Тоцилизумаб у пациентов с COVID-19 детально изучался в КНР. Он применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов и позволял у большинства пациентов достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения (400 мг внутривенно капельно) [29].

Чрезмерный неспецифический воспалительный ответ может быть важным фактором в развитии «цитокинового шторма», вызванного COVID-19. При заражении вирусом организм быстро запускает механизмы иммунной защиты, включая специфические и неспецифические иммунные реакции [30]. Эндогенный белок, синтезируемый вирусом в инфицированных клетках, может активировать вирус-специфические CD8⁺-Т-клетки при участии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I), индуцировать их пролиферацию и дифференцировку [31]. CD4⁺-Т-клетки также могут дифференцироваться в различные типы Т-хелперов после взаимодействия с антиген-пептидным комплексом МНС-II-несущих антиген-презентирующих клеток и участвовать в процессах Th2-опосредованной активации гуморального иммунного ответа. Th1-клетки в свою очередь могут рекрутировать и активировать макрофаги, вызывая фагоцитоз вирус-инфицированных клеток и воспалительную реакцию замедленного типа [32, 33]. Кроме того, антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут специфически нейтрализовать вирус, блокируя инфекцию [34]. Специфические механизмы адаптивного иммунного ответа начинают играть заметную роль не ранее чем через 96 ч после инфицирования, их сила в полной мере развивается лишь через 7–14 сут.

В отличие от специфических иммунных реакций, неспецифические иммунные реакции могут возникать сразу после заражения и участвовать в клиренсе вируса на протяжении всего процесса. Клетки, участвующие в этой реакции, такие как макрофаги, естественные киллеры и $\gamma\delta$ -Т-клетки, могут напрямую распознавать вирусы через PRR-рецепторы и рекрутировать нейтрофилы, моноциты и другие клетки в очаг инфекции [35]. С одной стороны, они вызывают вторичное повреждение тканей, выделяя большое количество активных медиаторов и неспецифических факторов гибели вирус-инфицированных клеток и близлежащих здоровых неинфицированных клеток. С другой стороны, они могут ограничивать распространение вируса путем очистки от некротических масс, активации системы свертывания крови и активации фибробластов [36–38]. Однако из-за неспецифического механизма действия эффективность такого удаления вирусов низкая.

В процессе противодействия вирусным инфекциям специфические и неспецифические иммунные реакции влияют друг на друга и тесно взаимодействуют, создавая иммунную защиту. Тем не менее, специфический иммунный ответ является ключевым фактором для завершения очистки организма от вируса [39]. Если организм не может выработать достаточно сильный специфический иммунный ответ для эффективного удаления вируса, он будет постоянно усиливать неспецифический воспалительный ответ, что не только эффективно не удалит вирус, но и усугубит инфекцию и приведет к обширному повреждению ткани. Ишемическая гипоксия и даже некроз со временем приведут к неконтролируемому воспалительному ответу и вызовут «цитокиновый шторм» [33].

Многочисленные исследования показали, что средний возраст пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 выше, чем пациентов с легкими формами (66 лет и 51 год соответственно). Инфекция лиц старшего возраста чаще сопровождается другими основными заболеваниями (72,2 и 37,3 %). Среднее время до постановки диагноза у пациентов в возрасте также было больше (8 дней и 4) [40–42]. Предполагается, что организм пожилых людей и пациентов с коморбидными заболеваниями не может вовремя завершить неспецифический врожденный иммунный ответ или нуждается в длительном времени для развития эффективного специфического иммунного ответа, что обусловлено снижением эффективности иммунитета в целом, связанным со старением организма. Следовательно, в течение длительного периода времени после заражения организм может противостоять инвазии и распространению вируса только с помощью медленно усиливающегося неспецифического воспалительного ответа. Такой сценарий приводит к высокому риску запуска «цитокинового шторма», раннему началу тяжелого заболевания и более высокому уровню смертности.

Если получить возможность регулировать неспецифические иммунные реакции, которые могут участвовать в нейтрализации вируса сразу после его проникновения и на протяжении всего воспалительного процесса, можно изменить течение болезни и уменьшить степень тяжести COVID-19. Есть все основания считать, что на ранних этапах развития COVID-19 одним из потенциально действенных препаратов является азоксимера бромид – иммунотропный препарат с более чем 20-летним опытом применения. В его влиянии на иммунопатогенез воспалительных заболеваний можно выделить 3 ключевых аспекта.

Во-первых, азоксимера бромид является адьювантом в развитии гуморального иммунного ответа. Азоксимера бромид индуцирует созревание ДК с повышением экспрессии костимулирующих молекул CD80/86 и ICOSLG, необходимых для последующей активации фолликулярных Т-клеток, которые являются ключевым звеном в продукции специфических высокоаффинных антител В-клетками [43, 44]. Таким образом, азоксимера бромид помогает осуществить переход от врожденного

иммунного ответа к адаптивному, чего как раз не хватает пациентам с тяжелой формой COVID-19.

Во-вторых, азоксимера бромид, как было показано в экспериментах *in vitro*, подавляет способность нейтрофилов к НЕТозу – формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [45]. НЕТоз – малоизученная, но мощная функция нейтрофилов, которая, как предполагается, может способствовать развитию полиорганной недостаточности и приводить к летальному исходу. В аутопсийных образцах пациентов с COVID-19 была обнаружена нейтрофильная инфильтрация в легочных капиллярах с экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство. Наиболее токсичным компонентом НВЛ являются гистоны. Их роль в развитии ОРДС и сепсиса подтверждена во многих работах [11]. Часто упускается из виду, что НВЛ являются ключевым драйвером тяжелого воспаления, и именно синдром общей интоксикации лежит в основе тяжелого состояния пациента с инфекционной патологией, развития осложнений со стороны ключевых органов и систем организма. В настоящее время ряд новых препаратов, ингибирующих НЕТоз, таких как лоноделестат, алвелестат, элафин, уже прошли первую фазу клинических исследований. Препараты, нацеленные на подавление НЕТоза, не действуют на вирус, но они могут ослабить неконтролируемый ответ хозяина, тем самым снизив интоксикацию организма и тяжесть течения заболевания [11]. Как показал метаанализ клинических исследований эффективности, включение азоксимера бромида как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения респираторных заболеваний дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации и снижать тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса за счет положительного влияния на иммунные механизмы. В настоящее время рассматриваются несколько механизмов влияния азоксимера бромида на интоксикацию. Адсорбция токсинов и активация фагоцитоза обеспечивают утилизацию продуктов разрушения тканей в процессе инфекционного воспаления. Подавление НЕТоза предотвращает гибель нейтрофилов, сохраняя их функциональную активность, а также предотвращает выброс цитотоксичного внутриядерного содержимого нейтрофилов в окружающие ткани, что ограничивает их повреждение [46]. Таким образом, азоксимера бромид, подавляющий НЕТоз, но при этом не оказывающий иммуносупрессивного действия в отношении противовирусного иммунного ответа, представляется очень перспективным иммунопатогенетическим препаратом в комплексной терапии COVID-19.

В-третьих, азоксимера бромид повышает эффективность врожденного иммунного ответа на антиген. Было показано, что инкубация клеток с вакциной, содержащей наряду с антигенами азоксимера бромид, вызывает повышение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, в том числе хеликазы MDA5, которая распознает дцРНК [47–50]. Уровень экспрессии MDA5 перевиваемой клеточной линии ТНР-1 при инкубации с субъединичной вакциной, содержащей азоксимера

бромид, был многократно выше по сравнению со сплит-вакциной. Не исключено, что субъединичная вакцина Гриппол® может содержать следы дцРНК, что также способно привести к повышению экспрессии MDA5, однако в отличие от субъединичной в сплит-вакцине Ваксигрип® содержание дцРНК заведомо выше, поскольку данная вакцина не проходит стадию выделения поверхностных антигенов – гемагглютинина и нейраминидазы. Таким образом, для объяснения результатов эксперимента логичным выглядит предположение о наличии со стороны адьюванта азоксимера бромида стимулирующего эффекта в отношении экспрессии MDA5. Несмотря на то что это требует дополнительного изучения, препарат с таким действием представляется крайне перспективным в применении при труднораспознаваемых вирусных инфекциях. Высокая экспрессия MDA5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфицирования – это стратегия профилактики, на более поздней – стратегия активации специфического иммунного ответа.

Известно, что распространению вируса в организме, в частности вирусемии, значительно препятствуют циркулирующие плазмацитоидные ДК, которые при активации продуцируют ИФН 1-го типа, что блокирует репликацию вируса. Нами было показано, что вакцина, содержащая азоксимера бромид, значительно превосходит безадьювантные вакцины по повышению численности плазмацитоидных ДК в плазме крови [51]. Кроме того, азоксимера бромид повышал активность НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов – основных клеток, обеспечивающих киллинг зараженных вирусом клеток.

Выраженный патогенетический эффект азоксимера бромида, который сопровождается уменьшением тяжести течения заболевания и снижением смертности, является доказательством работающей стратегии применения азоксимера бромида у пациентов с тяжелой пневмонией, с острым панкреонекрозом, сепсисом и др. Показано, что включение азоксимера бромида в комплексную терапию приводило к снижению концентрации ИЛ-6, повышению уровня лимфоцитов, усилению активности фагоцитоза [52–58].

Таким образом, есть все основания полагать, что азоксимера бромид будет полезным компонентом терапии пациентов COVID-19. Особенно перспективным может оказаться назначение азоксимера бромида пациентам старшего возраста с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания, поскольку у них сохраняется риск развития «цитокинового шторма». Физиологические особенности строения и функционирования иммунной системы при старении являются прямым индикатором активации молекулярно-клеточных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета для благоприятного прогноза течения заболевания. Характер влияния азоксимера бромида (Полиоксидония®) на параметры иммунного статуса лиц пожилого и старческого возраста с клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности свидетельствует о его

иммуномодулирующем эффекте: повышении сниженных показателей иммунного статуса и нормализации повышенных значений. Наиболее выраженный эффект Полиоксидония® проявляется в увеличении относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, повышении соотношения CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов, увеличении содержания IgA и IgG в сыворотке крови, преимущественно у лиц с исходно сниженными значениями данных показателей. При исходно повышенных значениях отмечена нормализация показателей лейкоцитов крови [59–62].

В настоящее время азоксимера бромид внесен в клинические рекомендации Словакии для лечения пациентов с COVID-19 в возрасте 65 лет и старше, уже есть первый положительный опыт применения [63].

Заключение

Новые знания об иммунопатогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, дают исследователям и практи-

кующим врачам основу для поиска разгадки причин неблагоприятных исходов заболевания при соблюдении руководств и терапии стандартными методами в соответствии с клиническими протоколами. Но ведь возможно оказание и дополнительной к основной помощи больным, так как искусство врачевания во многом зависит от знаний врача. Улучшение прогноза заболевания является результатом регулярного анализа проведенной терапии и непрерывного поиска новых научно-медицинских данных в литературе.

Несмотря на все вышеизложенное существует, безусловно, определенная опасность во включении новых малоисследованных препаратов в лечение пациентов, в частности иммунотропных препаратов, при соответствующих обстоятельствах. Настоящая пандемия заставляет нас реагировать в очень ограниченные сроки, и было бы разумно использовать все накопленные знания для разработки потенциально эффективных стратегий лечения пациентов.

Литература

- Kumar H., Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 388 (4): 621–5.
- Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015; 109: 14.12.1–10.
- Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imai-zumi T., Miyagishi M. et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5 (7): 730–37.
- Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K. et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 2006; 441 (7089): 101–5.
- Sato T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (4): 1512–7. DOI: 10.1073/pnas.0912986107.
- Taniguchi T., Takaoka A. The interferon-alpha/beta system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14 (1): 111–6.
- Baron S., Tying S.K., Fleischmann W.R., Copenhaver D.H., Niesel D.W., Klimpel G.R. et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA.* 1991; 266 (10): 1375–83.
- Dua D., Yadav M., Jetley P., Dua R. Covid-19: Immunological Lessons from Bats, Pangolins and Old Coronaviruses; and How We Can Apply Them in a Timely Way for a Better Outcome. Preprints. 2020: 2020040071. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0071/v1>. DOI: 10.20944/preprints202004.0071.v1.
- Zhou P., Cowled C., Mansell A., Monaghan P., Green D., Wu L. et al. IRF7 in the Australian black flying fox, *Pteropus alecto*: evidence for a unique expression pattern and functional conservation. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103875.
- Zhou P., Tachedjian M., Wynne J.W., Boyd V., Cui J., Smith I. et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (10): 2696–701.
- Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
- Banerjee A., Rapin N., Bollinger T. et al. Lack of inflammatory gene expression in bats: a unique role for a transcription repressor. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2232.
- Ahn M., Anderson D.E., Zhang Q., Tan C.W., Lim B.L., Luko K. et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat. Microbiol.* 2019; 4 (5): 789–99.
- Angelini M.M., Akhlaghpour M., Neuman B.W., Buchmeier M.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio.* 2013; 4 (4): e00524-13.
- Prentice E., McAuliffe J., Lu X., Subbarao K., Denison M.R. Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J. Virol.* 2004; 78 (18): 9977–86.
- Stertz S., Reichelt M., Spiegel M., Kuri T., Martínez-Sobrido L., García-Sastre A. et al. The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology.* 2007; 361 (2): 304–15.
- Chen Y., Cai H., Pan J., Xiang N., Tien P., Ahola T., Guo D. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 3484–9. DOI: 10.1073/pnas.0808790106.
- Decroly E., Imbert I., Coutard B., Bouvet M., Selisko B., Alvarez K. et al. Coronavirus nonstructural protein 16 is a cap-0 binding enzyme possessing (nucleoside-2'-O)-methyltransferase activity. *J. Virol.* 2008; 82 (16): 8071–84.
- Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008; 133 (1): 13–9.
- Thevarajan I., Nguyen T., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E., Jia X., Nicholson S., Catton M., Cowie B., Tong S., Lewin S.R., Kedzierska K. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26: 453–5.
- Bialek S., Boundy E., Bowen V., Chow N., Cohn A., Dowl- ing N. et al. Severe Outcomes among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (12): 343–6.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. 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.
- Ginaldi L., De Martinis M., D'Ostilio A. et al. The immune system in the elderly. *Immunol. Res.* 1999; 20 (3): 117–26.
- Splunter M., Perdijk O., Fick-Brinkhof H. et al. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: a comparison between elderly and young adult women. *PLoS One.* 2019; 14 (12): e0225825. DOI: 10.1371/journal.pone.0225825.
- Fulop T., Larbi A., Wikby A. et al. Dysregulation of T-cell function in the elderly: scientific basis and clinical implications. *Drugs Aging.* 2005; 22 (7): 589–603.

26. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of ageing on the immune system: infants to elderly. *Scand. J. Immunol.* 2016; 83 (4): 255–66.
27. Koch S., Larbi A., Derhovanessian E. et al. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun. Ageing.* 2008; 5 (1): 6.
28. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015; 282 (1821): 20143085.
29. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 5 (08.04.2020). 121 с.
30. Chen C., Zhang X.R., Ju Z.Y., He W.F. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36: E005. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088. [Article in Chinese]
31. 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.
32. Zhou Y.G., Fu B.Q., Zheng X.H. et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv.* 2020. 2020-02-24. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576. [published online ahead of print Feb 20, 2020]
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Iwasaki A., Pillai P.S. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (5): 315–28. DOI: 10.1038/nri3665.
39. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010; 327 (5963): 291–5. DOI: 10.1126/science.1183021.
40. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 2020-02-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857>. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316. [published online ahead of print Jan 29, 2020]
41. 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; 2020-02-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570>. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [published online ahead of print Feb 7, 2020]
42. Chen N.S., 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.
43. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Vo D.N. et al. Polyoxindinium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2693.
44. Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е., Талаева М.В., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В. Вакцинный адьювант «Полиоксидоний®» усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа. В кн.: Научное обеспечение противозидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. 2019: 363–365. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39471103>.
45. Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В., Влияние азоксимера бромиды на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *PMЖ.* 2019; 1 (II): 42–6.
46. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромиды в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии.* 2019; 11 (4): 31–41. URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
47. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР1. *Евразийский союз ученых.* 2016; 5 (26): 61–3.
48. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Шаповал И. М., Костинов М. П. Вакцины «Гриппол» и «Инфлювак» – индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2014; 5: 37–43. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23947249>.
49. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. Шаповал И.М., Костинов М.П. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата «Рибонуклеат натрия» и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro*. *Молекулярная медицина.* 2015; 1: 12–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23005990>.
50. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., Cherdantsev A.P. et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Sh.K. Saxena (ed.). *Influenza. Therapeutics and challenges.* IntechOpen book series. Infectious diseases. Vol. 1. Ch. 5. 2018: 83–109. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939>.
51. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А., Семочкин И.А., Хоменков В.Г., Ахматова Н.К. и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2016; 5: 23–8. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28.
52. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский совет.* 2015; 16: 68–73.
53. Иллек Я.Ю., Галанина А. В., Зайцева Г.А. Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста. *Terra Medica Nova.* 2005; 3: 12–4.
54. Аверкиев В.Л., Тарасенко В.С., Латышева Т.В., Аверкиева Л.В. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом. *Иммунология.* 2002; 23 (6): 359–63.
55. Плеханов А.Н., Решетников Д.И. Иммунологические аспекты острого панкреатита. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2006; 63 (5): 14–8.
56. Боровкова Н.В., Ермолов А.С., Хватов В.Б. Характеристика индуктивной фазы иммунного ответа у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. *Иммунология.* 2009; 30 (4): 209–13.
57. Гаврилюк В.П., Конопля А.И. Влияние иммуномодулирующих препаратов на течение аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия.* 2012; 4: 36–8.
58. Гординая Н.А., Пылаева С.И., Сидоркин В.Г. и др. Влияние Полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных. *Иммунология.* 2002; 6: 363–5.
59. Лусс Л.В. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет.* 2013; 11: 78–80.
60. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние Полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. *Иммунология.* 2002; 6: 343–5.
61. Парахонский А.П. Клинико-иммунологическая характеристика иммунной недостаточности у пожилых людей и ее коррекция. *Современные наукоемкие технологии.* 2008; 7: 89–90. URL: <http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24073>.
62. Сербин А.С., Фомичев Е.В., Афанасьева О.Ю., Гумилевский Б.Ю. Иммунный статус больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на фоне иммунокорректирующей терапии. *Медицинский алфавит (Стоматология).* 2016; 2 (9): 65–7.
63. URL: https://standardnepostupy.sk/_files/200000421-45c4245c44/COVID-19_hospitalizovan_pacientiv_nad_65_rokov_-_liecba_-_infekcne_oddelenia_verzia_2.0.pdf.

■ References

1. Kumar H., Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 388 (4): 621–5.
2. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015; 109: 14.12.1–10.
3. Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imai-zumi T., Miyagishi M., et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5 (7): 730–37.
4. Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 2006; 441 (7089): 101–5.
5. Satoh T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (4): 1512–7. DOI: 10.1073/pnas.0912986107.
6. Taniguchi T., Takaoka A. The interferon-alpha/beta system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14 (1): 111–6.
7. Baron S., Tying S.K., Fleischmann W.R., Coppenhaver D.H., Niesel D.W., Klimpel G.R., et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA.* 1991; 266 (10): 1375–83.
8. Dua D., Yadav M., Jetley P., Dua R. Covid-19: Immunological Lessons from Bats, Pangolins and Old Coronaviruses; and How We Can Apply Them in a Timely Way for a Better Outcome. Preprints. 2020: 2020040071. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0071/v1>. DOI: 10.20944/preprints202004.0071.v1.
9. Zhou P., Cowled C., Mansell A., Monaghan P., Green D., Wu L., et al. IRF7 in the Australian black flying fox, *Pteropus alecto*: evidence for a unique expression pattern and functional conservation. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103875.
10. Zhou P., Tachedjian M., Wynne J.W., Boyd V., Cui J., Smith I., et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (10): 2696–701.
11. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
12. Banerjee A., Rapin N., Bollinger T., et al. Lack of inflammatory gene expression in bats: a unique role for a transcription repressor. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2232.
13. Ahn M., Anderson D.E., Zhang Q., Tan C.W., Lim B.L., Luko K., et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat. Microbiol.* 2019; 4 (5): 789–99.
14. Angelini M.M., Akhlaghpour M., Neuman B.W., Buchmeier M.J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio.* 2013; 4 (4): e00524-13.
15. Prentice E., McAuliffe J., Lu X., Subbarao K., Denison M.R. Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J. Virol.* 2004; 78 (18): 9977–86.
16. Stertz S., Reichelt M., Spiegel M., Kuri T., Martínez-Sobrido L., García-Sastre A., et al. The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology.* 2007; 361 (2): 304–15.
17. Chen Y., Cai H., Pan J., Xiang N., Tien P., Ahola T., Guo D. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 3484–9. DOI: 10.1073/pnas.0808790106.
18. Decroly E., Imbert I., Coutard B., Bouvet M., Selisko B., Alvarez K., et al. Coronavirus nonstructural protein 16 is a cap-0 binding enzyme possessing (nucleoside-2'-O)-methyltransferase activity. *J. Virol.* 2008; 82 (16): 8071–84.
19. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A., Muller M.P., Kelvin D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008; 133 (1): 13–9.
20. Thevarajan I., Nguyen T., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E., Jia X., Nicholson S., Catton M., Cowie B., Tong S., Lewin S.R., Kedzierska K. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26: 453–5.
21. Bialek S., Boundy E., Bowen V., Chow N., Cohn A., Dowling N., et al. Severe Outcomes among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (12): 343–6.
22. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., 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.
23. Ginaldi L., De Martinis M., D'Ostilio A., et al. The immune system in the elderly. *Immunol. Res.* 1999; 20 (3): 117–26.
24. Splunter M., Perdijk O., Fick-Brinkhof H., et al. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: a comparison between elderly and young adult women. *PLoS One.* 2019; 14 (12): e0225825. DOI: 10.1371/journal.pone.0225825.
25. Fulop T., Larbi A., Wikby A., et al. Dysregulation of T-cell function in the elderly: scientific basis and clinical implications. *Drugs Aging.* 2005; 22 (7): 589–603.
26. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of ageing on the immune system: infants to elderly. *Scand. J. Immunol.* 2016; 83 (4): 255–66.
27. Koch S., Larbi A., Derhovanessian E., et al. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun. Ageing.* 2008; 5 (1): 6.
28. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 2015; 282 (1821): 20143085.
29. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of health of the Russian Federation. Version 5 (08.04.2020): 212 p. (in Russian)
30. Chen C., Zhang X.R., Ju Z.Y., He W.F. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36: E005. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088. [Article in Chinese]
31. 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.
32. Zhou Y.G., Fu B.Q., Zheng X.H., et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv.* 2020. 2020-02-24. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576. [published online ahead of print Feb 20, 2020]
33. 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.
34. Waffar E.E., Baumgarth N. Protective B cell responses to flu – no fluke! *J. Immunol.* 2011; 186 (7): 3823–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1002090.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Iwasaki A., Pillai P.S. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (5): 315–28. DOI: 10.1038/nri3665.
39. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010; 327 (5963): 291–5. DOI: 10.1126/science.1183021.
40. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 2020-02-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857>. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316. [published online ahead of print Jan 29, 2020]
41. 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; 2020-02-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570>. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [published online ahead of print Feb 7, 2020]
42. Chen N.S., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumo-

nia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 507–13. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.

43. Alexia C., Cren M., Louis-Pence P., Vo D.N., et al. Polyoxindinium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2693.

44. Talaev V.Yu., Matveichev A.V., Zaichenko I.E., Talaeva M.V., Babaykina O.N., Voronina E.V. vaccine adjuvant «Polyoxindinium®» strengthens the immune response to a low dose of influenza antigens. In: Scientific provision of anti-epidemic protection of the population: current problems and solutions. Collection of Scientific Proceedings of the all-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Dedicated to the 100th Anniversary of the Name of Academician I.N. Blokhina of Rospotrebnadzor. 2019: 363-365. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39471103>. (in Russian)

45. Pinegin B.V., Dagil' Yu.A., Vorobyeva N.V., Paschenkov M.V. The Influence of azoximer bromide on the formation of extracellular neutrophil traps, *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 1 (II): 42–6. (in Russian)

46. Karaulov A.V., Gorelov A.V. Application of azoximer bromide in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system in children: meta-analysis of controlled clinical studies. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11 (4): 31–41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41> (in Russian)

47. Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N. Vaccines «Grippol» and «Vaxigrip» activators of gene expression of the innate immune system in cells of acute monocytic leukemia TNR1. *Evraziyskiy soyuz uchenykh*. 2016; 5 (26): 61–3. (in Russian)

48. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Shapoval I.M., Kostinov M.P. Vaccines «Grippol» and «Influvak» – inducers of genes of factors of innate and adaptive immunity in human blood cells. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014; 5: 37–43. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23947249> (in Russian)

49. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., Shapoval I.M., Kostinov M.P. Stimulation of signal receptor gene expression and induction of cytokine synthesis in human blood cells under the action of the drug «sodium Ribonucleate» and its combinations with influenza vaccines *in vitro*. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015; 1: 12–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23005990>. (in Russian)

50. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., Cherdantsev A.P., et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Sh.K. Saxena (ed.). *Influenza. Therapeutics and challenges*. IntechOpen book series. Infectious diseases. Vol. 1. Ch. 5. 2018: 83–109. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939>.

51. Khromova E.A., Akhmatova E.A., Skhodova S.A., Semochkin I.A., Khomenkov V.G., Akhmatova N.K., et al. The effect of influenza vaccines on blood dendritic cell subpopulations. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; 5: 23–8. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-8. (in Russian)

52. Mavzyutova G.A., Mukhamadjeva L.R., Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Tyurina E.B. Rational immunocorrection in complex therapy of community-acquired pneumonia. *Meditsynskiy sovet*. 2015; 16: 68–73 (in Russian)

53. Illek Ya.Yu., Galanina A.V., Zaytseva G.A. Effectiveness of Polyoxindinium in severe pneumonia in young children. *Terra Medica Nova*. 2005; 3: 12–4. (in Russian)

54. Averkiev V.L., Tarasenko V.S., Latysheva T.V., Averkieva L.V. Correction of immunological disorders in patients with pancreonecrosis. *Immunologiya*. 2002; 23 (6): 359–63. (in Russian)

55. Plehanov A.N., Reshetnikov D.I. Immunologic aspects acute pancreatitis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2006; 63 (5): 14–8. (in Russian)

56. Borovkova N.V., Ermolov A.S., Khvatov V.B. Characteristics of the inductive phase of the immune response in patients with severe acute pancreatitis. *Immunologiya*. 2009; 30 (4): 209–13. (in Russian)

57. Gavriluk V.P., Konoplya A.I. influence of immunomodulatory drugs on the course of appendicular peritonitis in children. *Detskaya khirurgiya*. 2012; 4: 36–8. (in Russian)

58. Gordinskaya N.A., Pylaeva S.I., Sidorkin V.G., et al. Influence of Polyoxindinium on the level of intoxication in burn patients. *Immunologiya*. 2002; 6: 363–5. (in Russian)

59. Luss L.V. Role and place of immunomodulatory therapy in the treatment of infectious and inflammatory diseases occurring against the background of secondary immune insufficiency. *Meditsynskiy sovet*. 2013; 11: 78–80. (in Russian)

60. Masternak Yu.A., Luss L.V. Influence of Polyoxindinium on indicators of the immune status of elderly people. *Immunologiya*. 2002; 6: 343–5. (in Russian)

61. Parakhonskiy A.P. Clinical and immunological characteristics of immune insufficiency in elderly people and its correction. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2008; 7: 89–90. URL: <http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24073> (in Russian)

62. Serbin A.S., Fomichev E.V., Afanas'eva O.Yu., Gumilevskiy B.Yu. Studied the immune status of elderly patients with odontogenic phlegm of the maxillofacial region against the background of immunocorrection therapy. *Meditsinskiy alfavit (Stomatologiya)*. 2016; 2 (9): 65–7. (in Russian)

63. URL: [https://standardnepostupy.sk/_files/200000421-45c4245c44/COVID-19 hospitalizovan pacientiv nad 65 rokov - liecba - infekcne oddelenia verzia 2.0.pdf](https://standardnepostupy.sk/_files/200000421-45c4245c44/COVID-19%20hospitalizovan%20pacientiv%20nad%2065%20rokov%20-%20liecba%20-%20infekcne%20oddelenia%20verzia%202.0.pdf).