

АНТИВИРУСНАЯ СИСТЕМА ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА: ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ COVID-19


А. Н. Казимирский , Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В обзоре представлена концепция антивирусной системы врожденного иммунитета и описаны главные структурные компоненты этой системы в организме человека, действующей против РНК-содержащих вирусов. Антивирусная система врожденного иммунитета включает в себя два главных компонента: митохондриальный антивирусный сенсор (MAVS) — белок наружной мембраны митохондрий и нейтрофилы периферической крови, способные формировать нейтрофильные экстраклеточные ловушки. В зависимости от пути активации MAVS при инфицировании клетки РНК-содержащим вирусом развиваются два возможных варианта ее гибели — апоптоз или дегенерация клеток с некротическими изменениями. Развитие вирус-индуцированного апоптоза инфицированных клеток вызывает формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек, секрецию воспалительных цитокинов, генерацию АФК, тканевое повреждение, гемокоагуляцию и возникновение острого воспалительного процесса с развитием COVID-19-пневмонии. Нарушение прионоподобной реакции MAVS в ответ на вирусное инфицирование клетки запускает альтернативный путь активации аутофагии. Клетки в условиях продолжительной активации аутофагии испытывают дегенеративные изменения и элиминируются из организма моноцитами/макрофагами, которые секретируют противовоспалительные цитокины. Такой тип реакции антивирусной системы врожденного иммунитета соответствует бессимптомному течению заболевания. Из приведенных наиболее существенных сторон патогенеза коронавирусной инфекции COVID-19 вытекают рекомендации по профилактическому лечению этого опасного заболевания. Предлагаемое лечение позволит значительно ослабить тяжесть заболевания Covid-19 и снизить летальность.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, антивирусная система, митохондриальный антивирусный сигнальный белок, MAVS, нейтрофильные экстраклеточные ловушки, лечение COVID-19

Вклад авторов: равнозначный

 **Для корреспонденции:** Александр Николаевич Казимирский
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117437, alnica10@mail.ru

Статья получена: 31.08.2020 **Статья принята к печати:** 13.09.2020 **Опубликована онлайн:** 21.09.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.054

ANTIVIRAL SYSTEM OF INNATE IMMUNITY: COVID-19 PATHOGENESIS AND TREATMENT


Kazimirskii AN , Salmasi JM, Poryadin GV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Antiviral system of innate immunity includes two main components: the mitochondrial antiviral sensor — the mitochondrial outer membrane protein and peripheral blood neutrophils capable of forming neutrophilic extracellular traps. Depending on the activation pathway of the mitochondrial antiviral sensor (MAVS), two possible variants of cells death, apoptosis or cellular degeneration with necrotic changes, develop during cell infection with an RNA-containing virus. The development of virus-induced apoptosis of infected cells causes the formation of neutrophilic extracellular traps, the secretion of inflammatory cytokines, ROS generation, tissue damage, hemocoagulation and the development of an acute inflammatory process with the development of COVID-19 pneumonia. Violation of the prion-like reaction of MAVS in response to viral infection of the cell triggers an alternative pathway for activating autophagy. Cells under conditions of prolonged activation of autophagy experience necrotic changes and are eliminated from the organism by monocytes/macrophages that secrete anti-inflammatory cytokines. This type of reaction of the antiviral system of innate immunity corresponds to the asymptomatic course of the disease. From the most significant aspects of the pathogenesis of the coronavirus infection COVID-19 given, recommendations for the prophylactic treatment of this dangerous disease follow. The proposed treatment can significantly decrease the severity of COVID-19 disease and reduce mortality.

Keywords: innate immunity, antiviral system, mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS, neutrophilic extracellular traps, COVID-19 treatment

Author contribution: the authors contributed equally to all aspects of the article.

 **Correspondence should be addressed:** Alexander N. Kazimirskii
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117437; alnica10@mail.ru

Received: 31.08.2020 **Accepted:** 13.09.2020 **Published online:** 21.09.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.054

В последние 20 лет обнаружены восемь новых смертельно опасных вирусов, угрожающих человеку, что актуализирует поиск компонентов антивирусной системы организма. Немногочисленные исследования показали, что антивирусная система организма человека сопряжена с врожденным иммунитетом и немедленно активируется при поступлении вируса в клетки, поэтому может быть названа антивирусной системой врожденного иммунитета.

Существование антивирусной системы врожденного иммунитета в организме человека признается некоторыми исследователями, но как составные части этой системы, так и ее функционирование в настоящее время в полной мере неясны. В то же время накопленный экспериментальный материал позволяет нам выделить основные части этой системы и построить модель ее функционирования. Ни в коей мере не претендуя на полноту охвата

этого вопроса, мы полагаем, что антивирусная система врожденного иммунитета имеет два главных компонента: митохондриальный антивирусный сенсор — белок наружной мембраны митохондрий и нейтрофилы периферической крови, способные формировать нейтрофильные экстраклеточные ловушки.

Митохондриальный антивирусный сенсор

Митохондриальный антивирусный сенсор (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) — это поверхностный белок наружной митохондриальной мембраны с прионоподобной активностью, который обладает способностью изменять конформацию при взаимодействии с вирусной РНК. Вирусная инфекция запускает образование агрегатов MAVS, который активно стимулирует

иммунную сигнализацию [1]. Противовирусное действие этого белка весьма существенно зависит от скорости его обновления. Ингибирование убиквитинлигазы, отвечающей за ускоренное обновление MAVS, ослабляет иммунный ответ и увеличивает внутриклеточное инфицирование [2]. Мутации в MAVS, нарушающие его прионоподобную активность, также полностью отменяют его способность передавать сигналы иммунной активации в клетках млекопитающих. Результаты проведенных исследований показывают, что прионоподобная полимеризация является консервативным механизмом передачи сигнала активации врожденного иммунитета и при развитии воспаления [3, 4]. Значение MAVS продемонстрировано при заражении мышей дикого типа вирусом Эбола (EBOV). MAVS контролировал репликацию EBOV посредством экспрессии IFN α , ослаблял воспалительные реакции в селезенке и предотвращал гибель клеток печени. У MAVS(-/-)-мышей развивалось тяжелое воспаление, происходила вирусная репликация и снижение синтеза IFN-I [5]. Угроза, связанная с эпидемиями вируса Зика (ZIKV) и вызванными им серьезными осложнениями, подчеркивает растущую потребность в лучшем понимании патогенных механизмов ZIKV. При секвенировании РНК цельной крови от пациентов, инфицированных ZIKV, обнаружили, что программы транскрипционных антивирусных интерферон-стимулированных генов и врожденных иммунных сенсоров у пациентов, инфицированных ZIKV, оставались неактивными по сравнению с таковыми у здоровых доноров. У инфицированных пациентов ZIKV был способен подавлять индукцию IFN-I, а вирусный белок ZIKV NS4A непосредственно связывал MAVS и тем самым прерывал взаимодействие RIG-I/MAVS, ослабляя синтез IFN-I [6]. Некоторые внеклеточные патогены способны активировать внутриклеточные механизмы защиты, которые действуют против вирусных инфекций. Пневмолизин (Ply), основной фактор вирулентности *Streptococcus pneumoniae*, способен инициировать окислительное повреждение митохондрий, что вызывает выделение митохондриальной ДНК, которая опосредует экспрессию IFN β в макрофагах. В ответ на пневмолизин макрофаги экспрессируют IFN β с помощью стимулятора генов интерферона STING (stimulator of interferon genes) [7]. Активация главных внутриклеточных адаптерных белков противовирусной защиты MAVS и STING состоит в их фосфорилировании при участии определенных (серин-треониновых) протеинкиназ (IKK и/или TBK1) при поступлении в клетку патогенов [8]. Внутриклеточным сигналом инфицирования клетки служит необычный неканонический циклический динуклеотид 2',3'-cGAMP (сGAMP) [9]. В организме высших млекопитающих и человека синтезируется динуклеотид 2',3'-cGAMP, способный активировать главные внутриклеточные адаптерные белки противовирусной защиты MAVS и STING под влиянием фермента сGAMP-синтазы. Образование 2',3'-cGAMP катализирует сGAMP-синтаза (сGAS) при обнаружении цитозольной двухцепочечной ДНК, и он функционирует в качестве эндогенного индуктора врожденного иммунитета путем непосредственного связывания и активации адаптерного белка — стимулятора генов интерферона (STING). Циклический динуклеотид 2',3'-cGAMP стимулирует секрецию интерферона- β (IFN β), основного сигнального пути защиты, который не зависит от активации рецепторов врожденного иммунитета (toll-подобных рецепторов, TLR) [10]. Вирус коровьей оспы в клетках человека индуцирует

синтез специфических нуклеаз под названием «поксины», способных катализировать расщепление 3'-5'-связи, превращая циклический 2',3'-cGAMP в линейный Gp[2'-5']Ap[3'] динуклеотид. Линейный гуанил-адениловый динуклеотид теряет способность активировать стимулятор генов интерферона STING, при этом противовирусные механизмы не действуют. Полученные результаты демонстрируют механизм того, как вирусы избегают врожденного иммунитета [11].

В распознавании внутриклеточных патогенов и продуцировании интерферонов I типа (IFN-I) наиболее важная роль принадлежит дендритным клеткам и макрофагам [12]. При инфицировании мышей респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), который является основной причиной респираторных инфекционных заболеваний у младенцев и детей младшего возраста, идентифицировали альвеолярные макрофаги в качестве основного источника IFN-I [13]. Инфицирование генно-модифицированных Myd88/Trif/Mavs(-/-)-мышей, у которых была нарушена передача сигналов всеми TLR, RLR (RIG-I, MDA5, LGP2) и IL-1R, а также другими рецепторами цитокинов, такими как рецептор IL18, показало, что у таких RSV-инфицированных животных ранняя продукция провоспалительных медиаторов полностью отсутствовала. Однако RSV-специфические CD8⁺-Т-лимфоциты были обнаружены в легочной ткани и дыхательных путях. RSV-инфицированные Myd88/Trif/Mavs(-/-)-мыши с выключенным врожденным иммунитетом преодолели инфекцию, но показали более высокую вирусную нагрузку, тяжелое и продолжительное воспаление, потерю веса. Эти данные демонстрируют определенный уровень избыточности в иммунной защите организма, а также то, что вовлечение цитотоксических Т-лимфоцитов в ответную реакцию обеспечивают клетки самой инфицированной ткани, продуцирующие INF γ [14]. В экспериментальной модели токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*) определили наличие нелимфоидного источника INF γ у генетически измененных мышей, лишенных всех лимфоидных клеток из-за недостатков генов 2 and IL-2R γ , активирующих рекомбинацию, которые также продуцировали INF γ в ответ на инфицирование простейшим паразитом. Проточная цитометрия и морфологические исследования показали, что в этой экспериментальной модели источниками INF γ являются нейтрофилы, а не NK-клетки и не CD8⁺-Т-лимфоциты [15, 16]. Внутриклеточные патогены также индуцируют ускоренное образование INF γ . Причем вирусное заражение не увеличивает экспрессию рецепторов врожденного иммунитета (TLR) в плазмацитоидных дендритных клетках. Мыши, инфицированные вирусом лимфоцитарного хориоменингита, развивали сильную TLR-независимую продукцию интерферона I типа (IFN-I) с помощью РНК-хеликаз и при участии MAVS [17].

MAVS индуцирует апоптоз

MAVS (IPS-1, VISA или Cardiff) имеет решающее значение для защиты организма хозяина от вирусной инфекции благодаря не только индукции интерферонов I типа (IFN-I), но и апоптозу инфицированных клеток независимо от его функции в инициации продукции IFN-I. Причем MAVS(-/-)-фибробласты устойчивы к апоптозу, вызванному вирусом Сендай. Функциональный скрининг показывает, что белок (NSP15) коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) ингибирует MAVS-индуцированный апоптоз и это способ коронавируса уклониться от

иммунитета [18]. В MAVS-дефицитных клетках снижается активация каспазы-8 и каспазы-3. После заражения РНК-содержащим вирусом MAVS не только вызывает противовирусный ответ типа I, но и рекрутирует каспазу-8 в митохондрии, чтобы обеспечить активацию каспазы-3 и апоптоз инфицированных клеток [19]. Вирус африканской чумы свиней увеличивает экспрессию MAVS в альвеолярных макрофагах. Экспрессия MAVS усиливалась под влиянием внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Кроме того, MAVS увеличивал индукцию противовирусных и провоспалительных цитокинов и апоптоз инфицированных клеток и ингибировал репликацию вируса [20].

У мышей с дефицитом MAVS вирус гепатита А вызывает гистологические признаки повреждения печени, инфильтрацию лейкоцитов и выделения ферментов печени в кровь [21]. Обнаружена микроРНК miR-33/33*, способная увеличивать вирусную репликацию и летальность, в то же время ослабляющая синтез интерферона I типа как *in vitro*, так и *in vivo*. Дальнейшие исследования показали, что эта микроРНК предотвращает MAVS от образования активированных агрегатов и является негативным регулятором антивирусной системы врожденного иммунитета [22]. Эти и ряд других работ показывают критическую роль MAVS в вирус-индуцированном апоптозе. Вирусная инфекция запускает защитные механизмы организма, центральным звеном которых является MAVS. Стратегия антивирусной защиты организма заключается в запуске апоптоза клеток, инфицированных РНК-содержащими вирусами. Описанная стратегия защиты может быть реализована только при наличии функционально полноценного MAVS.

Подавление воспаления путем ограничения (сокращения) числа апоптозирующих клеток

Однако после синтеза в клетке и транспорта в наружную митохондриальную мембрану MAVS с течением времени подвергается модификации. Суть модификации этого ключевого сенсора вирусной РНК заключается в его геранилировании (присоединении двух остатков геранилдифосфата) с последующим пальмитоилированием (присоединением двух остатков пальмитиновой кислоты). Такой модифицированный MAVS не способен к агрегации под влиянием вирусной РНК и не способен к активации и агрегации с последующим развитием апоптоза вирус-инфицированной клетки [23]. Геранилдифосфат — линейная десятиуглеродная молекула, состоящая из двух остатков изопрена, образуется в организме в ходе синтеза холестерина, поэтому профилактическое лечение коронавирусной инфекции может состоять в фармакологическом ингибировании пути синтеза холестерина с помощью статинов. Своевременное применение профилактической терапии против текущей коронавирусной инфекции (COVID-19) позволит избежать тяжелого течения заболевания и осложнений. Воспалительный процесс при функционально полноценном MAVS, как мы полагаем, будет локализован в области верхних дыхательных путей и не получит распространения в организме. Важный и актуальный вопрос о прогнозировании тяжести течения, осложнений и исхода коронавирусной инфекции может быть решен после разработки теста на наличие геранилированного MAVS. Неинфицированные люди с высоким уровнем модифицированного (геранилированного) MAVS могут составлять группу риска в отношении коронавирусной

инфекции (SARS-CoV-2) и нуждаться в изоляции и назначении профилактической терапии.

Нейтрофильные экстраклеточные ловушки

Нейтрофильные экстраклеточные ловушки — это форма реагирования предварительно активированных нейтрофилов на контактные взаимодействия с клетками, находящимися в состоянии апоптоза. Нейтрофилы периферической крови предварительно активируются, получая сигналы активации через различные рецепторы врожденного иммунитета (TLR). На этапе активации нейтрофилы взаимодействуют с различными молекулами патогенов или модифицированными молекулами собственного организма, которые распознают TLR как патогены. В ходе активации нейтрофилов происходит экспрессия генома, развивается синтез цитокинов, ферментов, осуществляется генерация АФК. Однако этого недостаточно для формирования нейтрофильных экстраклеточных ловушек.

Раскрытие нейтрофильных экстраклеточных ловушек происходит после контактных взаимодействий с апоптозирующимися клетками или их остатками. Сеть из волокон нейтрофильной ДНК захватывает и удерживает апоптозирующиеся клетки, а затем другие интактные нейтрофилы и моноциты фагоцитируют эту структуру, гидролизуют ее компоненты и презентирова антигены. Интересно, что после фагоцитоза клетки к раскрытию нейтрофильных экстраклеточных ловушек уже не способны [24–27]. Сигнальная молекула, заставляющая активированные нейтрофилы формировать нейтрофильные экстраклеточные ловушки, — мембранный липид фосфатидилсерин, локализованный на поверхности апоптозирующихся клеток. Развитие апоптоза клетки сопряжено с инверсией фосфатидилсерина, в норме расположенного на внутренней поверхности клеточной мембраны. Перемещение фосфатидилсерина с внутренней стороны клеточной мембраны на ее наружную поверхность происходит с помощью фосфолипидной скрамблазы-1 (PLSCR1) и является апоптотическим сигналом для активированных нейтрофилов к раскрытию нейтрофильных экстраклеточных ловушек [26].

Избыточное образование нейтрофильных экстраклеточных ловушек вызывает гемокоагуляцию

Вместе с тем воздействие фосфатидилсерина на активированные нейтрофилы является ключевым событием в патогенезе микрососудистой дисфункции. Проведенные исследования выявляют ранее непризнанную связь между гиперкоагуляцией и присутствием фосфатидилсерина в циркуляции, что обуславливает очевидный тромботический риск [28, 29]. Тромботические осложнения представляют серьезную опасность в целом ряде заболеваний. С момента открытия нейтрофильных экстраклеточных ловушек взгляд на патофизиологию тромбозов существенно изменился. Генерируемые нейтрофилами сети, состоящие из деконденсированного хроматина в виде волокон, способствуют образованию тромба, служа каркасом, активирующим тромбоциты и коагуляцию. Тромбогенное поражение сосудов, обусловленное избыточным образованием нейтрофильных экстраклеточных ловушек, было описано при различных условиях тромбоза, включая инсульт, инфаркт миокарда и тромбоз глубоких вен [30]. Для преодоления тромбогенного

поражения сосудов предложено использовать ДНКазу I, которая ограничит избыточное образование волокон деконденсированного хроматина и ускорит их гидролиз [31]. Механизмы, лежащие в основе развития системной коагулопатии и приобретенной тромбофилии, характеризующейся в большинстве случаев склонностью к венозному, артериальному и микрососудистому тромбозу, при пандемии, вызванной COVID-19, неясны. Врачи и исследователи находятся на этапе сбора и анализа информации об этой опасной инфекции [32].

В патогенезе коронавирусной инфекции (COVID-19) просматривается отчетливая связь между развитием системной коагулопатии и формированием нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Причем наиболее тяжелые в клиническом отношении пациенты это те, у которых развивается вирус-индуцированный апоптоз только в части инфицированных клеток. Эти клетки экспрессируют фосфатидилсерин на поверхности и индуцируют раскрытие нейтрофильных экстраклеточных ловушек, которые захватывают апоптозирующие клетки и их остатки. Другая часть инфицированных клеток не входит в апоптоз из-за функциональной недостаточности MAVS. Эти клетки участвуют в вирусной репликации и поддерживают распространение вируса по организму. Распространение вируса по организму увеличивает число апоптозирующихся клеток и, соответственно, количество раскрывающихся нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Нейтрофилы при формировании экстраклеточных ловушек секретируют воспалительные цитокины, ферменты, АФК, пептиды с порообразующей активностью. Часть секретируемых продуктов — АФК, пептиды с порообразующей активностью (такие как LL-37), TNF α предназначены для повреждения и уничтожения микроорганизмов. Но в отсутствие бактериальной инфекции повреждению подвергаются собственные ткани и клетки крови. Эндотелиоциты капилляров малого круга становятся пористыми, что ведет к интерстициальному отеку в легких, развитию вирусной пневмонии, а увеличение проницаемости мембран эритроцитов и тромбоцитов вызывает потерю гемоглобина и гемокоагуляцию. Эту нашу концепцию поддерживают исследования больных с COVID-19 с пневмонией, у которых обнаружили нейтрофильные экстраклеточные ловушки в микрососудах малого круга вместе с поврежденными эндотелиальными клетками и отложениями фибрина [33].

Развитие иммунодефицита при коронавирусной инфекции

Исследование клеток крови больных с тяжелой коронавирусной инфекцией (COVID-19) показало, что у них снижено число лимфоцитов и повышено число лейкоцитов.

Общее число Т-лимфоцитов было значительно сниженным за счет как CD4⁺-, так и CD8⁺-клеток по сравнению с уровнем здоровых доноров [34]. Причем степень возникающего иммунодефицита зависит от тяжести и продолжительности заболевания. Продолжительное инфекционное воспаление вызывает существенные сдвиги в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов и вызывает развитие Т-клеточного иммунодефицита. В основе снижения содержания Т-лимфоцитов, а также субпопуляций CD4⁺- и CD8⁺-клеток периферической крови лежит недостаточный уровень экспрессии активационных антигенов лимфоцитов (CD25, CD71, HLA-DR) и увеличенная экспрессия рецептора запуска активационного апоптоза CD95 [35–37]. Действие этих факторов вызывает ускоренную элиминацию

Т-лимфоцитов и обуславливает развитие иммунодефицита. Эти наблюдения показывают, что стратегия лечения больных должна быть направлена на сокращение времени воспаления.

Нарушение синтеза IgG при коронавирусной инфекции

Формирование продуктивного иммунитета при коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет для врачей и исследователей практически неразрешимую задачу. Не проводя подробный анализ результатов скрининга на антитела у больных после перенесенной коронавирусной инфекции, можно выделить главные черты недостаточности в образовании иммуноглобулинов. Это прежде всего отсутствие вирусспецифического IgG у части больных, низкий титр IgG специфических антител, а у некоторых пациентов и чрезвычайно ослабленный иммунный ответ, который все-таки вызывает образование вирусспецифического IgG, но в некоторых случаях только через 4–5 и более недель после поступления в стационар. Так, сообщается, что из шести обследованных пациентов высокий титр вирус-нейтрализующих антител имели пятеро заболевших [38]. В ходе обследования 208 образцов плазмы через 14 дней после начала заболевания обнаружили наличие вирус-специфических IgM и IgG у 85,4 и 77,9% больных соответственно [39]. Будучи не в состоянии проанализировать полученные данные авторы приводят отдельные наблюдения, из которых следует, что вирусспецифические IgM- и IgG-антитела у отдельных больных регистрировались через 6, 11, 18, 23, 24, 35 и 43 дня после поступления в отделение интенсивной терапии. Как можно заметить из приводимых данных, поздний срок появления специфических IgG совпадает с более высокой вирусной нагрузкой пациентов [40]. Результаты исследований показывают, что коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) сопровождается явными нарушениями процесса продуцирования специфических иммуноглобулинов и в этом состоит основное звено иммунопатогенеза. Причина наблюдаемых нарушений может быть связана, как ни парадоксально, с избыточным формированием нейтрофильных экстраклеточных ловушек при коронавирусной инфекции. Формирование сети из волокон ДНК сопровождается секрецией ряда соединений, в том числе секретацией ферментов. Главные секретируемые ферменты — NADPH-оксидаза, миелопероксидаза, аргиназа. Физиологическое значение NADPH-оксидазы, миелопероксидазы установлено и состоит в генерации радикалов кислорода и азота, повреждающих и инактивирующих различные патогены. Роль аргиназы состоит в нарушении антигенной презентации антигенпрезентирующими клетками и ингибированию Т-лимфоцитов с хелперно-индукторной функцией (CD4⁺-клетки) в начальный период воспаления. Модулирующая (ингибирующая) адаптивный иммунитет роль аргиназы уже описана [41]. Исследуя ранние стадии воспаления, обнаружили выраженную реципроктность в отношении активации врожденного и адаптивного иммунитета. Физиологическая роль секретируемой нейтрофилами аргиназы состоит в организации правильной и последовательной активации двух частей иммунной системы [42, 43]. Однако продолжительное воспаление опасно не только повреждением собственных тканей и развитием гемокоагуляции. Происходит, как можно судить, выраженное продолжительное давление адаптивного иммунитета, в результате которого образуется

недостаточно вирусспецифичных иммуноглобулинов у некоторых больных.

Особенность коронарусной инфекции (COVID-19) состоит в том, что повреждаемые эндотелиальные клетки капилляров малого круга также содержат аргиназу. Поэтому при воспалении, сопровождающем коронарусную инфекцию, аргиназа поступает в кровь из двух источников — нейтрофилов и эндотелиальных клеток. Подавление адаптивного иммунитета при этой инфекции особенно выражено. Преодоление ингибирования адаптивного иммунитета у больных с целью активации иммуногенеза может быть достигнуто, на наш взгляд, применением ингибиторов аргиназы (таких как валин) в острый период заболевания.

Бессимптомное течение коронарусной инфекции

Ряд вирусных заболеваний и в том числе коронарусная инфекция имеют бессимптомное течение. Опасность этих больных для окружающих состоит в том, что они являются бессимптомными вирусносителями и способны заражать других людей. Важно также, что антитела у некоторых таких больных не образуются, и после преодоления инфекции они сами способны заболеть повторно. Так, в группе из 112 COVID-19-позитивных пациентов, из которых 38 имели бессимптомный характер течения заболевания, IgM-антитела были найдены у 22 больных, семь пациентов этой группы имели IgG-антитела, а девять вирус-позитивных бессимптомных больных не имели вирусспецифичных антител [44]. Описана группа из 24 бессимптомных носителей вируса SARS-CoV-2. После их госпитализации в пяти случаях (20,8%) появились симптомы (лихорадка, кашель, усталость), в 12 случаях (50,0%) были найдены типичные КТ-изображения матового стекла, а в пяти (20,8%) обнаружены полосы затемнения в легких. Ни в одном из 24 случаев не было выявлено тяжелой пневмонии. Но у некоторых членов семей этих бессимптомных носителей в дальнейшем возникло тяжелое коронарусное воспаление легких [45]. Исследование распространения коронарусной инфекции среди новобранцев Швейцарских вооруженных сил в кантоне Тичино (южный кантон Швейцарии на границе с Италией) показывает, что молодые здоровые люди часто демонстрируют умеренное течение COVID-19 с быстрым ослаблением симптомов, но они были постоянными носителями SARS-CoV-2 [46].

Бессимптомное течение заболевания — активация альтернативного пути удаления вируса из организма

Бессимптомное течение заболевания COVID-19 связано с активацией аутофагии. Аутофагия — обновление многих клеточных структур — включается при попадании клетки в стрессовые условия. Одновременно это и способ преодоления вирусной инфекции за счет ускоренного гидролиза клеточных белков и других компонентов с последующим их синтезом. Аутофагия является одной из первых линий клеточной защиты от вторжения микроорганизмов, включая вирусы [47]. Многие вирусы эволюционировали до такой степени, что используют аутофагию для собственного развития. Они приобрели способность или ингибировать аутофагию в клетке, ускользая от клеточного гидролиза своих компонентов, или, что встречается чаще, использовать аутофагосомы для репликации и сборки вирусных частиц.

Причем некоторые вирусы даже способны вызывать дополнительную активацию аутофагии в инфицированной клетке для собственного развития. Так, пикорнавирусы используют клеточный аппарат для размножения, а затем ингибируют слияние аутофагосом с лизосомами, что приводит к увеличению формирования вирусных частиц [48]. Энтеровирус A71 (EV-A71) активирует аутофагию при инфицировании как *in vitro*, так и *in vivo*. EV-A71 запускает формирование аутолизосом во время инфекции в клетках рабдомиосаркомы человека, что облегчает его репликацию [49]. Вирус Зика (ZIKV) при инфицировании эндотелиальных клеток пупочной вены человека запускает клеточную аутофагию и увеличивает репликацию, используя для этого аутофагосомы. Применение ингибиторов образования аутофагосом значительно снижает образование вирусных частиц [50, 51]. Вирус Узуту (USUV) — африканский флавивирус, переносимый комарами, тесно связанный с вирусом лихорадки Западного Нила и вирусом японского энцефалита, в число переносчиков которого входят в основном комары и птицы. Циркуляция USUV в Африке была обнаружена более 50 лет назад, но в последнее десятилетие она появилась в Европе, вызвав эпизоды птичьей смертности и некоторые случаи тяжелых заболеваний среди людей. USUV-инфекция тоже стимулирует аутофагический процесс. Фармакологическая модуляция пути аутофагии с помощью индуктора аутофагии рапамицина приводила к увеличению выхода вируса. В то же время лечение 3-метиладенином или вортманнином, двумя различными ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназ, участвующих в аутофагии, приводило к снижению выхода вирусных частиц [52].

В индуцированной вирусом аутофагии принимают участие RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1), обнаруживающий вирусные инфекции путем распознавания вирусной РНК, MAVS и TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) — цитозольный адаптерный белок, относящийся к семейству факторов, связанных с рецептором фактора некроза опухоли α . Дефицит в клетках любого из этих белков нарушает запуск аутофагии [53]. Эти и многие другие примеры показывают, что вирусы, длительное время циркулирующие в человеческой популяции, используют механизмы аутофагии для собственного развития. А SARS-CoV-2 таких механизмов видимо пока не имеет. Несмотря на то что прямыми данными о взаимодействиях SARS-CoV-2 с белками аутофагии или аутофагосомами не получено, характер бессимптомного течения COVID-19 указывает, что аутофагия при этом заболевании все-таки выполняет свою сдерживающую роль и препятствует распространению вируса по организму.

Активация аутофагии вызывает некротическую гибель клеток, инфицированных вирусом

Кратковременная активация аутофагии способствует выживаемости клеток при недостаточном поступлении необходимых метаболитов. Активация аутофагии, индуцированная вирусом, продолжается длительное время и ведет к некротической гибели клеток [54–57]. Такие клетки не экспонируют на своей поверхности фосфатидилсерин и не способны вызывать раскрытие нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Поэтому секреции воспалительных цитокинов не происходит. Удаление таких инфицированных дегенерирующих клеток развивается за счет фагоцитоза моноцитов/макрофагов, секретирующих противовоспалительные цитокины.

Таблица. Реакция антивирусной системы врожденного иммунитета и форма воспаления

Реакция клетки на инфицирование РНК-содержащим вирусом	Реакция MAVS	Мононуклеарные клетки крови	Цитокины в периферической крови	Характер воспалительного процесса и заболевания
Апоптоз	MAVS развивает прионоподобную полимеризацию	Активированные нейтрофилы формируют нейтрофильные экстраклеточные ловушки	Провоспалительные	Острый воспалительный процесс
Дегенерация клеток с некротическими изменениями	MAVS не развивает прионоподобную полимеризацию	Нейтрофилы не формируют нейтрофильные экстраклеточные ловушки	Противо-воспалительные	Нет признаков воспаления, бессимптомный характер заболевания

Бессимптомное течение заболевания обусловлено реакцией антивирусной системы врожденного иммунитета по альтернативному пути. Результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Поляризация M0-макрофагов в M2-фенотип, продуцирующий противовоспалительные цитокины, развивается при дефиците IFN γ , а в присутствии IFN γ дифференциация макрофагов в M2-фенотип напротив ослабляется [58, 59], чем можно объяснить присутствие противовоспалительных цитокинов при недостаточности формирования нейтрофильных экстраклеточных ловушек.

Стратегия лечения бессимптомных COVID-19-пациентов может быть направлена на активацию апоптоза в инфицированных вирусом клетках. Для этого может быть использован ресвератрол, который способен индуцировать апоптоз, одновременно ингибируя антиапоптотический белок Bcl2, и усиливая экспрессию p53 в нормальных и опухолевых клетках человека [60–62].

Мы призываем врачей и исследователей экспериментально проверить теоретическую основу нашей концепции и методы лечения COVID-19, вытекающие из предложенной нами антивирусной системы врожденного иммунитета.

ВЫВОДЫ

Представленные данные позволяют описать составные части и функционирование антивирусной системы врожденного иммунитета в организме человека. Мы полагаем, что антивирусная система врожденного

иммунитета имеет два главных компонента: это MAVS — белок наружной мембраны митохондрий и нейтрофилы периферической крови, способные формировать нейтрофильные экстраклеточные ловушки. В зависимости от пути активации MAVS при инфицировании клетки РНК-содержащим вирусом (SARS-CoV-2) развиваются два возможных варианта ее гибели — апоптоз или дегенерация клеток. Эти варианты преобладающей клеточной гибели определяют вид воспаления и характер течения заболевания. Развитие вирус-индуцированного апоптоза инфицированных клеток вызывает формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек, секрецию воспалительных цитокинов, генерацию АФК, тканевое повреждение, гемокоагуляцию и развитие острого воспалительного процесса в форме COVID-19-пневмонии. Нарушение прионоподобной реакции MAVS в ответ на вирусное инфицирование клетки запускает альтернативный путь активации аутофагии. Клетки в условиях продолжительной активации аутофагии испытывают некротические изменения и элиминируются из организма моноцитами/макрофагами, которые секретируют противовоспалительные цитокины. Такой тип реакции антивирусной системы врожденного иммунитета соответствует бессимптомному течению заболевания.

Приведенные основные этапы патогенеза коронавирусной инфекции дают возможность предложить патогенетически обоснованную терапию, которая сможет существенно ослабить тяжесть заболевания, активировать продуктивный иммунитет и понизить летальность.

Литература

- Cai X, Xu H, Chen ZJ. Prion-Like Polymerization in Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9 (4). pii: a023580. DOI: 10.1101/cshperspect.a023580.
- He X, Zhu Y, Zhang Y, Geng Y, Gong J, Geng J, et al. RNF34 functions in immunity and selective mitophagy by targeting MAVS for autophagic degradation. *EMBO J.* 2019. pii: e100978. DOI: 10.15252/embj.2018100978.
- Cai X, Chen J, Xu H, Liu S, Jiang QX, Halfmann R, et al. Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation. *Cell.* 2014; 156 (6): 1207–2. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.063.
- Cai X, Xu H, Chen ZJ. Prion-Like Polymerization in Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9 (4). pii: a023580. DOI: 10.1101/cshperspect.a023580.
- Dutta M, Robertson SJ, Okumura A, Scott DP, Chang J, Weiss JM, et al. A Systems Approach Reveals MAVS Signaling in Myeloid Cells as Critical for Resistance to Ebola Virus in Murine Models of Infection. *Cell Rep.* 2017; 18 (3): 816–29. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.069.
- Hu Y, Dong X, He Z, Wu Y, Zhang S, Lin J, et al. Zika virus antagonizes interferon response in patients and disrupts RIG-I-MAVS interaction through its CARD-TM domains. *Cell Biosci.* 2019; 9: 46. DOI: 10.1186/s13578-019-0308-9. eCollection 2019.
- Hu X, Peng X, Lu C, Zhang X, Gan L, Gao Y, et al. Type I IFN expression is stimulated by cytosolic MtDNA released from pneumolysin-damaged mitochondria via the STING signaling pathway in macrophages. *FEBS J.* 2019. DOI: 10.1111/febs.15001.
- Liu S, Cai X, Wu J, Cong Q, Chen X, Li T, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science.* 2015; 347 (6227): aaa2630. DOI: 10.1126/science.aaa2630.
- Diner EJ, Burdette DL, Wilson SC, Monroe KM, Kellenberger CA, Hyodo M, et al. The innate immune DNA sensor cGAS produces a noncanonical cyclic dinucleotide that activates human STING. *Cell Rep.* 2013; 3 (5): 1355–61. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.05.009.
- Schwede F, Genieser HG, Rentsch A. The Chemistry of the Noncanonical Cyclic Dinucleotide 2'3'-cGAMP and Its Analogs. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 238: 359–84. DOI: 10.1007/164_2015_43.
- Eaglesham JB, Pan Y, Kupper TS, Kranzusch PJ. Viral and metazoan poxins are cGAMP-specific nucleases that restrict cGAS-STING signalling. *Nature.* 2019; 566 (7743): 259–63. DOI: 10.1038/s41586-019-0928-6.
- Oh DS, Kim TH, Lee HK. Differential Role of Anti-Viral Sensing

- Pathway for the Production of Type I Interferon — in Dendritic Cells and Macrophages Against Respiratory Syncytial Virus A2 Strain Infection. *Viruses*. 2019; 11 (1). pii: E62. DOI: 10.3390/v11010062.
13. Goritzka M, Makris S, Kausar F, Durant LR, Pereira C, Kumagai Y, et al. Alveolar macrophage-derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes. *J Exp Med*. 2015 May 4; 212 (5): 699–714. DOI: 10.1084/jem.20140825.
 14. Goritzka M, Pereira C, Makris S, Durant LR, Johansson C. T cell responses are elicited against Respiratory Syncytial Virus in the absence of signalling through TLRs, RLRs and IL-1R/IL-18R. *Sci Rep*. 2015 Dec 21; 5: 18533. DOI: 10.1038/srep18533.
 15. Sturge CR, Benson A, Raetz M, Wilhelm CL, Mirpuri J, Vitetta ES, et al. TLR-independent neutrophil-derived IFN- γ is important for host resistance to intracellular pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (26): 10711–6. DOI: 10.1073/pnas.1307868110.
 16. Kirsebom FCM, Kausar F, Nuriev R, Makris S, Johansson C. Neutrophil recruitment and activation are differentially dependent on MyD88/TRIF and MAVS signaling during RSV infection. *Mucosal Immunol*. 2019. DOI: 10.1038/s41385-019-0190-0.
 17. Gonzalez-Quintal R, Nguyen A, Kono DH1, Oldstone MBA, Theofilopoulos AN, Baccala R. Lupus acceleration by a MAVS-activating RNA virus requires endosomal TLR signaling and host genetic predisposition. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0203118. DOI: 10.1371/journal.pone.0203118. eCollection 2018.
 18. Lei Y, Moore CB, Liesman RM, O'Connor BP, Bergstralh DT, Chen ZJ, et al. MAVS-mediated apoptosis and its inhibition by viral proteins. *PLoS One*. 2009; 4 (5): e5466. DOI: 10.1371/journal.pone.0005466.
 19. El Maadidi S, Faletti L, Berg B, Wenzl C, Wieland K, Chen ZJ, et al. A novel mitochondrial MAVS/Caspase-8 platform links RNA virus-induced innate antiviral signaling to Bax/Bak-independent apoptosis. *J Immunol*. 2014; 192 (3): 1171–83. DOI: 10.4049/jimmunol.1300842.
 20. Dong W, Lv H, Li C, Liu Y, Wang C, Lin J, et al. MAVS induces a host cell defense to inhibit CSFV infection. *Arch Virol*. 2018 Jul; 163 (7): 1805–21. DOI: 10.1007/s00705-018-3804-z.
 21. Hirai-Yuki A, Whitmire JK, Joyce M, Tyrrell DL, Lemon SM. Murine Models of Hepatitis A Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019; 9 (1). pii: a031674. DOI: 10.1101/cshperspect.a031674.
 22. Liu D, Tan Q, Zhu J, Zhang Y, Xue Y, Song Y, et al. MicroRNA-33/33* inhibit the activation of MAVS through AMPK in antiviral innate immunity. *Cell Mol Immunol*. 2019. DOI: 10.1038/s41423-019-0326-x.
 23. Yang S, Harding AT, Sweeney C, Miao D, Swan G, Zhou C, et al. Control of antiviral innate immune response by protein geranylgeranylation. *Sci Adv*. 2019; 5 (5): eaav7999. DOI: 10.1126/sciadv.aav7999.
 24. Maugeri N, Rovere-Querini P, Evangelista V, Covino C, Capobianco A, Bertilaccio MT, et al. Neutrophils phagocytose activated platelets in vivo: a phosphatidylserine, P-selectin and β_2 integrin-dependent cell clearance program. *Blood*. 2009; 113: 5254–65. DOI: 10.1182/blood-2008-09-180794.
 25. Manfredi AA, Covino C, Rovere-Querini P, Maugeri N. Instructive influences of phagocytic clearance of dying cells on neutrophil extracellular trap generation. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179 (1): 24–9. DOI: 10.1111/cei.12320.
 26. Ma R, Xie R, Yu C, Si Y, Wu X, Zhao L, et al. Phosphatidylserine-mediated platelet clearance by endothelium decreases platelet aggregates and procoagulant activity in sepsis. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 4978. DOI: 10.1038/s41598-017-04773-8.
 27. Manfredi AA, Ramirez GA, Rovere-Querini P, Maugeri N. The Neutrophil's Choice: Phagocytosis vs Make Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol*. 2018; 9: 288. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00288. eCollection 2018.
 28. Strumwasser A, Bhargava A, Victorino GP. Attenuation of Endothelial Phosphatidylserine Exposure Decreases Ischemia-Reperfusion Induced Changes in Microvascular Permeability. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84 (6): 838–46. DOI: 10.1097/TA.0000000000001891.
 29. Tong D, Yu M, Li G, Li T, Li J, Novakovic VA, et al. Phosphatidylserine-exposing Blood and Endothelial Cells Contribute to the Hypercoagulable State in Essential Thrombocythemia Patients. *Ann Hematol*. 2018; 97 (4): 605–16. DOI: 10.1007/s00277-018-3228-6.
 30. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45 (1): 86–93. DOI: 10.1055/s-0038-1677040.
 31. Li B, Liu Y, Hu T, Zhang Y, Zhang C, Li T, et al. Neutrophil Extracellular Traps Enhance Procoagulant Activity in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019; 145 (7): 1695–707. DOI: 10.1007/s00432-019-02922-2.
 32. Becker RC. COVID-19 Update: Covid-19-associated Coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 1–14. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
 33. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting Potential Drivers of COVID-19: Neutrophil Extracellular Traps. *J Exp Med*. 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
 34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa248. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
 35. Казимирский А. Н., Порядин Г. В., Салмаси Ж. М. Механизмы развития иммунодефицита при неспецифическом воспалении инфекционного генеза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2003; 3: 23.
 36. Порядин Г. В., Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2006; 1: 2–7.
 37. Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н., Порядин Г. В. Ведущие механизмы патогенеза при воспалении различного генеза. *Русский иммунологический журнал*. 2019; 13-22 (2); 518–20.
 38. Zhang L, Pang R, Xue X, Bao J, Ye S, Dai Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 Virus Antibody Levels in Convalescent Plasma of Six Donors Who Have Recovered From COVID-19 Aging (Albany NY). 2020; 12 (8): 6536–42. DOI: 10.18632/aging.103102.
 39. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa310. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.
 40. Lee Y-L, Liao C-H, Liu P-Y, Cheng C-Y, Chung M-Y, Liu C-E, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG Antibodies Among COVID-19 Patients. *J Infect*. 2020; S0163-4453(20)30230-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.019.
 41. Казимирский А. Н., Порядин Г. В., Салмаси Ж. М., Семенова Л. Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164 (11): 652–60.
 42. Kazimirskii AN, Salmasi JM, Poryadin GV. Coordination of Innate and Adaptive Immunity Depending on Neutrophilic Extracellular Traps Formation. *Austin J Clin Immunol*. 2019; 6 (1): 1037.
 43. Казимирский А. Н., Салмаси Ж. М., Порядин Г. В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки — регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 1: 38–41. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41.
 44. Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matuoka M, et al. Clinical Evaluation of an Immunochromatographic IgM/IgG Antibody Assay and Chest Computed Tomography for the Diagnosis of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020; 128: 104393. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104393.
 45. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections With COVID-19 Screened Among Close Contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020; 63 (5): 706–11. DOI: 10.1007/s11427-020-1661-4.
 46. Baettig SJ, Parini A, Cardona I, Morand GB. Case Series of Coronavirus (SARS-CoV-2) in a Military Recruit School: Clinical, Sanitary and Logistical Implications. *BMJ Mil Health*. 2020; DOI: 10.1136/bmjmilitary-2020-001482.
 47. Rozières A, Viret C, Faure M. Autophagy in Measles Virus Infection. *Viruses*. 2017; 9 (12): 359. DOI: 10.3390/v9120359.

48. Mohamad Y, Shi J, Qu J, Poon T, Xue YC, Deng H, et al. Enteroviral Infection Inhibits Autophagic Flux via Disruption of the SNARE Complex to Enhance Viral Replication. *Cell Rep.* 2018; 22 (12): 3292–303. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.090.
49. Lai JKF, Sam I-C, Verlhac P, Baguet J, Eskelinen E-L, Faure M, et al. 2BC Non-Structural Protein of Enterovirus A71 Interacts With SNARE Proteins to Trigger Autolysosome Formation. *Viruses.* 2017; 9 (7): 169. DOI: 10.3390/v9070169.
50. Peng H, Liu B, Yves TD, He Y, Wang S, Tang H, et al. Zika Virus Induces Autophagy in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Viruses.* 2018; 10 (5): 259. DOI: 10.3390/v10050259.
51. Grattón R, Agreli A, Tricarico PM, Brandão L, Crovella S. Autophagy in Zika Virus Infection: A Possible Therapeutic Target to Counteract Viral Replication. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5): 1048. DOI: 10.3390/ijms20051048.
52. Blázquez A-B, Escribano-Romero E, Merino-Ramos T, Saiz J-C, Martín-Acebes MA. Infection With Usutu Virus Induces an Autophagic Response in Mammalian Cells. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (10): e2509. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002509.
53. Lee N-R, Ban J, Lee N-J, Yi C-M, Choi J-Y, Kim H, et al. Activation of RIG-I-Mediated Antiviral Signaling Triggers Autophagy Through the MAVS-TRAF6-Beclin-1 Signaling Axis. *Front Immunol.* 2018 Sep 12; 9: 2096. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02096.
54. Silva LM, Jung JU. Modulation of the Autophagy Pathway by Human Tumor Viruses. *Semin Cancer Biol.* 2013; 23 (5): 323–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.05.005.
55. Green DR, Llambi F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7 (12): a006080. DOI: 10.1101/cshperspect.a006080.
56. Nishida K, Tamura A, Yui N. ER Stress-Mediated Autophagic Cell Death Induction Through Methylated β -Cyclodextrins-Threaded Acid-Labile Polyrotaxanes. *J Control Release.* 2018; 275: 20–31. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.02.010.
57. Wang Y, Jiang K, Zhang Q, Meng S, Ding C. Autophagy in Negative-Strand RNA Virus Infection. *Front Microbiol.* 2018; 9: 206. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00206.
58. Müller-Quernheim UC, Potthast L, Müller-Quernheim J, Zissel G. Tumor-cell Co-Culture Induced Alternative Activation of Macrophages Is Modulated by Interferons in Vitro. *J Interferon Cytokine Res.* 2012; 32 (4): 169–77. DOI: 10.1089/jir.2011.0020.
59. Tarique AA, Logan J, Thomas E, Holt PG, Sly PD, Fantino E. Phenotypic, Functional, and Plasticity Features of Classical and Alternatively Activated Human Macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015; 53 (5): 676–88. DOI: 10.1165/rmb.2015-00120C.
60. Yang Y, Huang X, Chen S, Ma G, Zhu M, Yan F, Yu J. Resveratrol Induced Apoptosis in Human Gastric Carcinoma SGC-7901 Cells via Activation of Mitochondrial Pathway. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018; 14 (5): e317–e324. DOI: 10.1111/ajco.12841.
61. Wang D, Gao Z, Zhang X. Resveratrol Induces Apoptosis in Murine Prostate Cancer Cells via Hypoxia-Inducible Factor 1- α (HIF-1 α)/Reactive Oxygen Species (ROS)/P53 Signaling. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 8970–6. DOI: 10.12659/MSM.913290.
62. Li C, Hu W-L, Lu M-X, Xiao G-F. Resveratrol Induces Apoptosis of Benign Prostatic Hyperplasia Epithelial Cell Line (BPH-1) Through p38 MAPK-FOXO3a Pathway. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19 (1): 233. DOI: 10.1186/s12906-019-2648-8.

References

1. Cai X, Xu H, Chen ZJ. Prion-Like Polymerization in Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9 (4): pii: a023580. DOI: 10.1101/cshperspect.a023580.
2. He X, Zhu Y, Zhang Y, Geng Y, Gong J, Geng J, et al. RNF34 functions in immunity and selective mitophagy by targeting MAVS for autophagic degradation. *EMBO J.* 2019. pii: e100978. DOI: 10.15252/embj.2018100978.
3. Cai X, Chen J, Xu H, Liu S, Jiang QX, Halfmann R, et al. Prion-like polymerization underlies signal transduction in antiviral immune defense and inflammasome activation. *Cell.* 2014; 156 (6): 1207–2. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.063.
4. Cai X, Xu H, Chen ZJ. Prion-Like Polymerization in Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9 (4): pii: a023580. DOI: 10.1101/cshperspect.a023580.
5. Dutta M, Robertson SJ, Okumura A, Scott DP, Chang J, Weiss JM, et al. A Systems Approach Reveals MAVS Signaling in Myeloid Cells as Critical for Resistance to Ebola Virus in Murine Models of Infection. *Cell Rep.* 2017; 18 (3): 816–29. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.069.
6. Hu Y, Dong X, He Z, Wu Y, Zhang S, Lin J, et al. Zika virus antagonizes interferon response in patients and disrupts RIG-I-MAVS interaction through its CARD-TM domains. *Cell Biosci.* 2019; 9: 46. DOI: 10.1186/s13578-019-0308-9. eCollection 2019.
7. Hu X, Peng X, Lu C, Zhang X, Gan L, Gao Y, et al. Type I IFN expression is stimulated by cytosolic MtDNA released from pneumolysin-damaged mitochondria via the STING signaling pathway in macrophages. *FEBS J.* 2019. DOI: 10.1111/febs.15001.
8. Liu S, Cai X, Wu J, Cong Q, Chen X, Li T, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science.* 2015; 347 (6227): aaa2630. DOI: 10.1126/science.aaa2630.
9. Diner EJ, Burdette DL, Wilson SC, Monroe KM, Kellenberger CA, Hyodo M, et al. The innate immune DNA sensor cGAS produces a noncanonical cyclic dinucleotide that activates human STING. *Cell Rep.* 2013; 3 (5): 1355–61. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.05.009.
10. Schwede F, Genieser HG, Rentsch A. The Chemistry of the Noncanonical Cyclic Dinucleotide 2'3'-cGAMP and Its Analogs. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 238: 359–84. DOI: 10.1007/164_2015_43.
11. Eaglesham JB, Pan Y, Kupper TS, Kranzusch PJ. Viral and metazoan poxins are cGAMP-specific nucleases that restrict cGAS-STING signalling. *Nature.* 2019; 566 (7743): 259–63. DOI: 10.1038/s41586-019-0928-6.
12. Oh DS, Kim TH, Lee HK. Differential Role of Anti-Viral Sensing Pathway for the Production of Type I Interferon — in Dendritic Cells and Macrophages Against Respiratory Syncytial Virus A2 Strain Infection. *Viruses.* 2019; 11 (1): pii: E62. DOI: 10.3390/v11010062.
13. Goritzka M, Makris S, Kausar F, Durant LR, Pereira C, Kumagai Y, et al. Alveolar macrophage-derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes. *J Exp Med.* 2015 May 4; 212 (5): 699–714. DOI: 10.1084/jem.20140825.
14. Goritzka M, Pereira C, Makris S, Durant LR, Johansson C. T cell responses are elicited against Respiratory Syncytial Virus in the absence of signalling through TLRs, RLRs and IL-1R/IL-18R. *Sci Rep.* 2015 Dec 21; 5: 18533. DOI: 10.1038/srep18533.
15. Sturge CR, Benson A, Raetz M, Wilhelm CL, Mpiruri J, Vitetta ES, et al. TLR-independent neutrophil-derived IFN- γ is important for host resistance to intracellular pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (26): 10711–6. DOI: 10.1073/pnas.1307868110.
16. Kirsebom FCM, Kausar F, Nuriev R, Makris S, Johansson C. Neutrophil recruitment and activation are differentially dependent on MyD88/TRIF and MAVS signaling during RSV infection. *Mucosal Immunol.* 2019. DOI: 10.1038/s41385-019-0190-0.
17. Gonzalez-Quintal R, Nguyen A, Kono DH1, Oldstone MBA, Theofilopoulos AN, Baccala R. Lupus acceleration by a MAVS-activating RNA virus requires endosomal TLR signaling and host genetic predisposition. *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203118. DOI: 10.1371/journal.pone.0203118. eCollection 2018.
18. Lei Y, Moore CB, Liesman RM, O'Connor BP, Bergstralh DT, Chen ZJ, et al. MAVS-mediated apoptosis and its inhibition by viral proteins. *PLoS One.* 2009; 4 (5): e5466. DOI: 10.1371/journal.pone.0005466.
19. El Maadidi S, Faletti L, Berg B, Wenzl C, Wieland K, Chen ZJ, et al. A novel mitochondrial MAVS/Caspase-8 platform links RNA virus-induced innate antiviral signaling to Bax/Bak-independent apoptosis. *J Immunol.* 2014; 192 (3): 1171–83. DOI: 10.4049/jimmunol.1300842.
20. Dong W, Lv H, Li C, Liu Y, Wang C, Lin J, et al. MAVS induces a

- host cell defense to inhibit CSFV infection. *Arch Virol.* 2018 Jul; 163 (7): 1805–21. DOI: 10.1007/s00705-018-3804-z.
21. Hirai-Yuki A, Whitmire JK, Joyce M, Tyrrell DL, Lemon SM. Murine Models of Hepatitis A Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9 (1). pii: a031674. DOI: 10.1101/cshperspect.a031674.
 22. Liu D, Tan Q, Zhu J, Zhang Y, Xue Y, Song Y, et al. MicroRNA-33/33* inhibit the activation of MAVS through AMPK in antiviral innate immunity. *Cell Mol Immunol.* 2019. DOI: 10.1038/s41423-019-0326-x.
 23. Yang S, Harding AT, Sweeney C, Miao D, Swan G, Zhou C, et al. Control of antiviral innate immune response by protein geranylgeranylation. *Sci Adv.* 2019; 5 (5): eaav7999. DOI: 10.1126/sciadv.aav7999.
 24. Maugeri N, Rovere-Querini P, Evangelista V, Covino C, Capobianco A, Bertilaccio MT, et al. Neutrophils phagocytose activated platelets in vivo: a phosphatidylserine, P-selectin and {beta}2 integrin-dependent cell clearance program. *Blood.* 2009; 113: 5254–65. DOI: 10.1182/blood-2008-09-180794.
 25. Manfredi AA, Covino C, Rovere-Querini P, Maugeri N. Instructive influences of phagocytic clearance of dying cells on neutrophil extracellular trap generation. *Clin Exp Immunol.* 2015; 179 (1): 24–9. DOI: 10.1111/cei.12320.
 26. Ma R, Xie R, Yu C, Si Y, Wu X, Zhao L, et al. Phosphatidylserine-mediated platelet clearance by endothelium decreases platelet aggregates and procoagulant activity in sepsis. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 4978. DOI: 10.1038/s41598-017-04773-8.
 27. Manfredi AA, Ramirez GA, Rovere-Querini P, Maugeri N. The Neutrophil's Choice: Phagocytosis vs Make Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol.* 2018; 9: 288. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00288. eCollection 2018.
 28. Strumwasser A, Bhargava A, Victorino GP. Attenuation of Endothelial Phosphatidylserine Exposure Decreases Ischemia-Reperfusion Induced Changes in Microvascular Permeability. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 84 (6): 838–46. DOI: 10.1097/TA.0000000000001891.
 29. Tong D, Yu M, Li G, Li T, Li J, Novakovic VA, et al. Phosphatidylserine-exposing Blood and Endothelial Cells Contribute to the Hypercoagulable State in Essential Thrombocythemia Patients. *Ann Hematol.* 2018; 97 (4): 605–16. DOI: 10.1007/s00277-018-3228-6.
 30. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2019; 45 (1): 86–93. DOI: 10.1055/s-0038-1677040.
 31. Li B, Liu Y, Hu T, Zhang Y, Zhang C, Li T, et al. Neutrophil Extracellular Traps Enhance Procoagulant Activity in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019; 145 (7): 1695–707. DOI: 10.1007/s00432-019-02922-2.
 32. Becker RC. COVID-19 Update: Covid-19-associated Coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 1–14. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
 33. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting Potential Drivers of COVID-19: Neutrophil Extracellular Traps. *J Exp Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
 34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa248. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
 35. Kazimirskii AN, Poryadin GV, Salmasi JM. The mechanisms of development of immunodeficiency in non-specific inflammation of infectious origin. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2003; 3: 23. Russian.
 36. Poryadin GV, Salmasi JM, Kazimirskii AN. Activation markers of lymphocytes as indicators of dysregulation of the immune system during inflammation. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2006; 1: 2–7. Russian.
 37. Salmasi JM, Kazimirskii AN, Poryadin GV. The leading mechanisms of pathogenesis in inflammation of various origins. *Russian Immunological Journal.* 2019; 13-22 (2): 518–20. Russian.
 38. Zhang L, Pang R, Xue X, Bao J, Ye S, Dai Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 Virus Antibody Levels in Convalescent Plasma of Six Donors Who Have Recovered From COVID-19 Aging (Albany NY). 2020; 12 (8): 6536–42. DOI: 10.18632/aging.103102.
 39. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa310. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.
 40. Lee Y-L, Liao C-H, Liu P-Y, Cheng C-Y, Chung M-Y, Liu C-E, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG Antibodies Among COVID-19 Patients. *J Infect.* 2020; S0163-4453(20)30230-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.019.
 41. Kazimirskii AN, Poryadin GV, Salmasi JM, Semenova LY. Endogenous regulators of the immune system (sCD100, malonic dialdehyde, and arginase). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018; 164 (5): 693–700. DOI: 10.1007/s10517-018-4061-6.
 42. Kazimirskii AN, Salmasi JM, Poryadin GV. Coordination of Innate and Adaptive Immunity Depending on Neutrophilic Extracellular Traps Formation. *Austin J Clin Immunol.* 2019; 6 (1): 1037.
 43. Kazimirskii AN, Salmasi JM, Poryadin GV. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. *Russian Medical Review.* 2020; 4 (1): 38–41. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41. Russian.
 44. Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matuoka M, et al. Clinical Evaluation of an Immunochromatographic IgM/IgG Antibody Assay and Chest Computed Tomography for the Diagnosis of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020; 128: 104393. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104393.
 45. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections With COVID-19 Screened Among Close Contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020; 63 (5): 706–11. DOI: 10.1007/s11427-020-1661-4.
 46. Baettig SJ, Parini A, Cardona I, Morand GB. Case Series of Coronavirus (SARS-CoV-2) in a Military Recruit School: Clinical, Sanitary and Logistical Implications. *BMJ Mil Health.* 2020; DOI: 10.1136/bmjmlilitary-2020-001482.
 47. Rozières A, Viret C, Faure M. Autophagy in Measles Virus Infection. *Viruses.* 2017; 9 (12): 359. DOI: 10.3390/v9120359.
 48. Mohamud Y, Shi J, Qu J, Poon T, Xue YC, Deng H, et al. Enteroviral Infection Inhibits Autophagic Flux via Disruption of the SNARE Complex to Enhance Viral Replication. *Cell Rep.* 2018; 22 (12): 3292–303. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.090.
 49. Lai JKF, Sam I-C, Verlhac P, Baguet J, Eskelinen E-L, Faure M, et al. 2BC Non-Structural Protein of Enterovirus A71 Interacts With SNARE Proteins to Trigger Autolysosome Formation. *Viruses.* 2017; 9 (7): 169. DOI: 10.3390/v9070169.
 50. Peng H, Liu B, Yves TD, He Y, Wang S, Tang H, et al. Zika Virus Induces Autophagy in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Viruses.* 2018; 10 (5): 259. DOI: 10.3390/v10050259.
 51. Gratton R, Agrelli A, Tricarico PM, Brandão L, Crovella S. Autophagy in Zika Virus Infection: A Possible Therapeutic Target to Counteract Viral Replication. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5): 1048. DOI: 10.3390/ijms20051048.
 52. Blázquez A-B, Escribano-Romero E, Merino-Ramos T, Saiz J-C, Martín-Acebes MA. Infection With Usutu Virus Induces an Autophagic Response in Mammalian Cells. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (10): e2509. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002509.
 53. Lee N-R, Ban J, Lee N-J, Yi C-M, Choi J-Y, Kim H, et al. Activation of RIG-I-Mediated Antiviral Signaling Triggers Autophagy Through the MAVS-TRAF6-Beclin-1 Signaling Axis. *Front Immunol.* 2018 Sep 12; 9: 2096. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02096.
 54. Silva LM, Jung JU. Modulation of the Autophagy Pathway by Human Tumor Viruses. *Semin Cancer Biol.* 2013; 23 (5): 323–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.05.005.
 55. Green DR, Llambi F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7 (12): a006080. DOI: 10.1101/cshperspect.a006080.
 56. Nishida K, Tamura A, Yui N. ER Stress-Mediated Autophagic Cell Death Induction Through Methylated β -Cyclodextrins-Threaded Acid-Labile Polyrotaxanes. *J Control Release.* 2018; 275: 20–31. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.02.010.
 57. Wang Y, Jiang K, Zhang Q, Meng S, Ding C. Autophagy in Negative-Strand RNA Virus Infection. *Front Microbiol.* 2018; 9: 206. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00206.
 58. Müller-Quernheim UC, Potthast L, Müller-Quernheim J, Zissel G. Tumor-cell Co-Culture Induced Alternative Activation of

- Macrophages Is Modulated by Interferons in Vitro. *J Interferon Cytokine Res.* 2012; 32 (4): 169–77. DOI: 10.1089/jir.2011.0020.
59. Tarique AA, Logan J, Thomas E, Holt PG, Sly PD, Fantino E. Phenotypic, Functional, and Plasticity Features of Classical and Alternatively Activated Human Macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015; 53 (5): 676–88. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0012OC.
60. Yang Y, Huang X, Chen S, Ma G, Zhu M, Yan F, Yu J. Resveratrol Induced Apoptosis in Human Gastric Carcinoma SGC-7901 Cells via Activation of Mitochondrial Pathway. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018; 14 (5): e317–e324. DOI: 10.1111/ajco.12841.
61. Wang D, Gao Z, Zhang X. Resveratrol Induces Apoptosis in Murine Prostate Cancer Cells via Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha (HIF-1 α)/Reactive Oxygen Species (ROS)/P53 Signaling. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 8970–6. DOI: 10.12659/MSM.913290.
62. Li C, Hu W-L, Lu M-X, Xiao G-F. Resveratrol Induces Apoptosis of Benign Prostatic Hyperplasia Epithelial Cell Line (BPH-1) Through p38 MAPK-FOXO3a Pathway *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19 (1): 233. DOI: 10.1186/s12906-019-2648-8.