

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.С. Смирнов^{1,2}, Арег А. Тотолян²

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² АО МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Коронавирусы (CoV) представляют собой полиморфную группу респираторных вирусов, вызывающих острые воспалительные заболевания у домашних и сельскохозяйственных животных (куры, свиньи, буйволы, кошки, собаки). У людей инфекция до недавнего времени наблюдалась преимущественно в осенне-зимний период и характеризовалась легким, зачастую бессимптомным, течением. Ситуация резко изменилась в 2003 году, когда в Китае была зарегистрирована вспышка атипичной пневмонии, вызванная патогенным CoV (SARS-CoV). Спустя 10 лет возникла новая вспышка CoV в виде ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), а в декабре 2019 г. отмечены случаи SARS-CoV-2 (COVID-19), трансформировавшиеся в первые месяцы 2020 г. в пандемию. Во всех трех случаях заболевание часто приводило к тяжелыми бронхолегочными поражениями, варьировавшим от сухого изнурительного кашля до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Одновременно с этим отмечены множественные изменения в системе врожденного иммунитета, чаще всего в виде выраженной воспалительной реакции в нижних дыхательных путях, проявлявшиеся повреждением пневмоцитов II порядка, явлениями апоптоза, гиалинизацией альвеолярных мембран, очаговым или генерализованным отеком легких. Деструктивные процессы в респираторном отделе сопровождались миграцией в очаг воспаления моноцитов/макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. На фоне перечисленных явлений наблюдалась выработка провоспалительных цитокинов, интенсивность которой могла нарастать до цитокинового шторма. Для SARS-CoV характерны симптомы вторичной иммунодепрессии, проявляющиеся в позднем начале синтеза интерферонов и активации ключевого фактора воспаления — NLRP3-инфламмосомы. Причиной подобной реакции является «вооруженность» CoV обширным набором структурных и неструктурных белков, обладающих провоспалительными и иммунодепрессивными свойствами. Отсроченный синтез IFN позволял вирусу активно и беспрепятственно реплицироваться, а когда все же организм запускал синтез IFN I, его действие оказывалось вредным и сопровождалось утяжелением течения инфекции. Таким образом, SARS можно с полным основанием отнести к числу иммунозависимых инфекций с выраженным иммунопатологическим компонентом. Цель этого обзора описать некоторые механизмы формирования врожденного иммунного ответа на инфицирование патогенными коронавирусами: SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 (COVID-19).

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, врожденный иммунитет, цитокины, внутриклеточный регуляторный каскад, интерфероны.

INNATE IMMUNITY IN CORONAVIRUS INFECTION

Smirnov V.S.^{a,b}, Totolian Areg A.^a

^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b JSC MBNPK “Cytomed”, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Coronaviruses (CoVs) comprise a polymorphic group of respiratory viruses causing acute inflammatory diseases in domestic and agricultural animals (chicken, pig, buffalo, cat, dog). Until recently, this infection in humans was mainly

Адрес для переписки:

Смирнов Вячеслав Сергеевич
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 911 948-59-22 (моб.). E-mail: vssmi@mail.ru

Contacts:

Vyacheslav S. Smirnov
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 911 948-59-22 (mobile). E-mail: vssmi@mail.ru

Библиографическое описание:

Смирнов В.С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при
коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2.
С. 259–268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440

Citation:

Smirnov V.S., Totolian Areg A. Innate immunity in coronavirus infection //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020,
vol. 10, no. 2, pp. 259–268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440

© Смирнов В.С., Тотолян Арег А., 2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440>

observed during the autumn-winter period and characterized by a mild, often asymptomatic, course. The situation changed dramatically in 2003, when SARS outbreak caused by pathogenic CoV (SARS-CoV) was recorded in China. A decade later, a new CoV outbreak occurred in the form of the Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV), whereas in December 2019, SARS-CoV-2 (COVID-19) cases were recorded, which transformed within the first months of 2020 into the pandemic. In all three cases, CoV disease led to severe bronchopulmonary lesions, varying from dry, debilitating cough to acute respiratory distress syndrome (ARDS). At the same time, multiple changes in innate immunity were noted most often manifested as a pronounced inflammatory reaction in the lower respiratory tract, featured by damaged type II pneumocytes, apoptosis, hyalinization of alveolar membranes, focal or generalized pulmonary edema. Destructive processes in the respiratory tract were accompanied by migration of monocytes/macrophages and granulocyte neutrophils to the inflammatory focus. Such events were accompanied by production of pro-inflammatory cytokines, which magnitude could ascend up to a cytokine storm. SARS-CoV is characterized by symptoms of secondary immunosuppression, manifested by the late onset of interferon production and activation of NLRP3 inflammasomes – the key inflammatory factor. The reason for such reaction may be accounted for by CoV arsenal containing extensive set of structural and non-structural proteins exerting pro-inflammatory and immunosuppressive properties. Delayed IFN production allowed CoV to replicate actively and freely, and when type I IFN synthesis was eventually triggered, its activity was detrimental and accompanied by an aggravated infection course. Thus, SARS can surely be referred to immune-dependent infections with a marked immunopathological component. The purpose of this review was to describe some mechanisms underlying formation of innate immune response to infection caused by pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19).

Key words: coronavirus, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, innate immunity, cytokines, intracellular regulatory cascade, interferons.

Введение

Коронавирусы (CoV) относятся к большой группе РНК-содержащих вирусов, известных как возбудители, патогенные преимущественно для птиц, сельскохозяйственных, домашних и некоторых видов диких животных [3, 15]. Семейство коронавирусов включает около 37 видов возбудителей, распределенных по четырем группам из которых только альфа- и бета-коронавирусы способны поражать человека, домашних и диких птиц, кошек и собак, крупный рогатый скот и свиней. У человека встречаются четыре вида CoV: 229E, NL63, OC43 и HKU, которые, как правило, вызывают легкие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), протекающие со скудными симптомами или вовсе бессимптомно [59]. Считается, что в период сезонной вспышки ОРВИ до трети случаев приходится на CoV.

Такая вполне благополучная картина наблюдалась до 2003 года, когда в Китае была зафиксирована первая в истории вспышка заболевания, вызванного патогенным CoV, которое получило название SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) [17]. Спустя почти 10 лет на Ближнем Востоке произошла вторая вспышка CoV, названная «Ближневосточным респираторным синдромом» (MERS-CoV — Middle East Respiratory Syndrome) [41], а на рубеже 2019–2020 гг. в Ухане (Китай) были зафиксированы первые случаи тяжелого респираторного заболевания, причиной которого стал новый патогенный коронавирус (SARS-CoV-2) [58, 66]. Эти вспышки при всех их особенностях, имеют одно очевидное общее свойство: высокую вовлеченность в патогенез системы иммунной защиты. С одной стороны, иммунная система

играет ключевую роль в контроле и элиминации CoV, с другой разнообразие ее нарушения могут приводить к развитию тяжелого воспалительного заболевания с обширными нередко фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, в первую очередь, дыхательной системы [58].

Вирион CoV представляет собой шарообразную частицу диаметром 80–229 нм, содержащую одноцепочечную РНК позитивной полярности, размером около 32 000 нуклеотидов, ассоциированную с N-белком. Вирион окружен липидной оболочкой, в которую встроены три структурных белка, имеющих важное значение в патогенезе инфекции. С внешней стороны липидной мембраны расположены гликопротеиновые шипы (S-белок), образующие некое подобие короны, откуда и название «коронавирус». Основное предназначение этих гликопротеинов — связывание с поверхностными структурами и слияние вириона с цитоплазматической мембраной клетки хозяина [59]. Считается, что S-белок, а точнее его домен-связывающий рецептор (RBD), может подвергаться конформационным изменениям, позволяющим ему избежать распознавания механизмами врожденного иммунитета [22]. Тип рецептора связывания в организме хозяина специфичен для каждого патогенного вируса. Так, SARS-CoV и SARS-CoV-2 связываются с ангиотензинпревращающим рецептором 2 (ACE2), тогда как MERS-CoV — с дипептидилпептидазой 4 (DPP4) [22]. Кроме того, SARS-CoV может проникать в клетку в результате связывания с еще одним рецептором CD147 [65]. Имеются также данные о том, что TLR4 может распознавать S-протеин и индуцировать активацию выработки провоспалительных цитокинов [38].

В состав липидной мембраны входят еще два важных структурных белка E и M [38]. Подробное описание указанных структурных белков не входит в задачу обзора. Следует только упомянуть, что они также могут участвовать в формировании воспалительного ответа и уклонении вируса от распознавания системами врожденного иммунитета [39, 55]. Показано, в частности, что M-белок, наряду с 4a, 4b и P1ppro белками MERS-CoV, участвует в подавлении путей трансдукции сигналов IFN I типа и фактора инициации трансляции NF-κB [55].

Кроме перечисленных структурных белков, CoV генерирует ряд неструктурных (вспомогательных) белков, играющих важную роль в активации воспаления, подавлении IFN I типа и уклонении от распознавания вируса системой врожденного иммунитета [12, 49, 54].

Таким образом, патогенные коронавирусы представляют собой хорошо «вооруженного» возбудителя, способного вызывать у инфицированного хозяина тяжелое, а порой и смертельное заболевание, сопровождающееся цитокиновым штормом, подавлением выработки IFN и развитием ОРДС, что было наглядно продемонстрировано в Китае и Италии зимой-весной 2020 года.

Мы не ставили перед собой цель дать исчерпывающий полный анализ реакции иммунной системы человека на инфицирование CoV как таковым. Цель этого обзора описать некоторые механизмы формирования врожденного иммунного ответа при инфицировании высокопатогенными SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 (COVID-19).

Врожденный иммунный ответ при CoV

Система врожденного иммунитета, является одним из первых барьеров на пути вторжения в организм патогенного возбудителя. Все известные CoV у человека внедряются через респираторную систему, где вирус вступает в первичный контакт с респираторным эпителием. В отличие от вируса гриппа, фиксирующегося на эпителии бронхиального дерева посредством нейраминидазы и гемагглютинаина [2], CoV используют иные рецепторы. Так SARS-CoV и SARS-CoV-2 обладают свойством своего поверхностного S-протеина к ACE2, экспрессирующемуся в небольшом количестве на эпителиальных клетках альвеол, трахеи, бронхов, бронхиальных серозных желез [23, 36], тогда как вирусы MERS-CoV связываются с другим клеточным рецептором (DPP4) [59]. Кроме ACE2 вирусы SARS могут использовать дополнительный рецептор CD147, известный также как Basigin или EMMPRIN [65].

Связавшиеся с тем или иным рецептором CoV затем транспортируются в эндосому, где РНК вируса высвобождается и распознается эндосомальными рецепторами TLR3 и TLR7. Далее сигнал транслируется нижестоящими посредниками TRIF, TRAF6 в направлении комплекса I-κB, который диссоциирует и высвобождает NF-κB, ответственный за синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких, в частности, как proIL-1, IL-6, proIL-18, TNFα [9,16] (рис. 1, вклейка, с. III).

Другой сигнал трансдуцируется через адаптерный белок TRAF3 на семейство IRF, включающее, по меньшей мере, IRF3 и IRF7, которые после фосфорилирования мигрируют в ядро, где иницируют синтез IFN I типа [16, 46]. Если сигнал РНК вируса распознается TLR7 он трансдуцируется по классическому пути [10].

Существует еще один путь внедрения CoV в клетку — прямое слияние с плазматической мембраной. В этом случае вирион высвобождает одноцепочечную РНК, которая синтезирует две открытые рамки считывания ORF1a и ORF1ab. С этих рамок синтезируются полипротеины pp1a и pp1ab, из которых в результате посттрансляционных изменений образуются 12 неструктурных белков, локализующихся в перинуклеарном пространстве клетки. Неструктурные белки образуют комплекс РНК-репликазотранскриптаза, которая участвует в синтезе отрицательной цепи РНК [59, 64]. Кроме процессов репликации, РНК распознается цитоплазматическими рецепторами RLR и MDA 5, трансдуцирующими нисходящий сигнал через MAVS на протеиновый ансамбль TRAF-TANK-IKKε-TBK 1, далее на IRF3, IRF7 и NF-κB с последующим импортом в ядро и синтезом IFN I типа и провоспалительных цитокинов [16, 44].

Таким образом, в клетке существует разветвленная система переноса клеточных сигналов, позволяющая секретировать широкий набор цитокинов, которые в зависимости от вирулентности возбудителя и функционального состояния инфицированных клеток хозяина, могут выполнять либо защитную функцию, либо приводить к нарастанию неконтролируемого воспаления с последующим развитием тяжелых патологических реакций вплоть до гибели инфицированного организма [7, 11, 13, 14, 21, 34, 38].

Роль NLRP3 при CoV

Продукты взаимодействия вируса с клеткой хозяина, будь то пневмоцит II типа или макрофаг, распознаются также Nod-подобными рецепторами [12, 51, 69], участвующими в формировании особого полипротеинового комплекса, названного инфламмасомой [69]. Существует большое семейство инфламмасом,

выполняющих разнообразные функции в системе врожденного иммунитета [23]. Среди них наибольшее внимание привлекает NLRP3-инфламмоса, которая формируется в ответ на вторжение различных патогенов, и является ключевым фактором системы противовирусной защиты организма хозяина [69]. Целый ряд патогенов, в том числе РНК-содержащие патогенные вирусы, такие как вирус гриппа, CoV и др., индуцируют сборку и активацию NLRP3-инфламмосы на ранней стадии инфекции, что сопровождается защитной реакцией организма хозяина [32, 56].

Внедрение патогенного возбудителя сопровождается распознаванием его РНК и белков, что вызывает каскад регуляторных реакций, приводящих к сборке NLRP3 инфламмосы, образуемой белками NACHT, LRR, NLRP3, спекоподобного белка ASC, прокаспазы 1 и последующей активации этого комплекса [69].

Процесс формирования и последующей активации инфламмосы индуцируется несколькими событиями. Распознавание патогенного вируса, например, эндосомальными TLR3, TLR7 сопровождается трансдукцией сигнала до I-кВ, диссоциацией этого комплекса, высвобождением NF-кВ и его импортом в ядро с последующим синтезом каскада провоспалительных цитокинов, часть из которых секретируется в форме незрелых предшественников, например, proIL-1, proIL-18 и др.

Одновременно с этим вирусные белки, такие как E-протеин и вспомогательный белок 3a, активируют ионные каналы, приводя к утечке из клетки ионов K^+ и притока Ca^{2+} [20, 37, 39, 48]. Подобный ионный дисбаланс является сильным активатором NLRP3-инфламмосы. С другой стороны, накопление промежуточных продуктов вирусного метаболизма сопровождается генерацией активных форм кислорода (АФК), повреждением митохондрий с высвобождением из них ДНК [12, 69]. Наконец, определенную роль в активации эндосомы может играть и катепсин, необходимый для расщепления S-белка и последующего его слияния с мембраной клетки-мишени [57]. Избыточное высвобождение катепсина в цитоплазму также будет активировать NLRP3-инфламмосу [69].

В результате всех этих событий уже собранная NLRP3-инфламмоса расщепляет прокаспазу 1 до ее зрелой формы, которая обеспечивает протеолитическую обработку proIL-1, proIL-18 и пропироптотического фактора GSDMD до их зрелых форм [6, 53]. В свою очередь, GSDMD формирует поры в плазматической мембране, что облегчает секрецию в межклеточное пространство зрелых провоспалительных цитокинов и вызывает пироптоз клеток [66]. Секретированный в межклеточное

пространство IL-1 β рекрутирует нейтрофилы, макрофаги и цитотоксические Т-клетки в место воспаления, которым в случае SARS-CoV являются нижние дыхательные пути, где накапливаются продукты разрушения вирусом альвеолярных клеток [21].

Отмечено, что низковирулентные вирусы CoV чаще локализуются в верхних дыхательных путях и практически не опускаются на уровень альвеол. Как следствие, это сопровождается легким течением заболевания и минимальной симптоматикой, а нередко и полным отсутствием таковой [9]. Иная картина развивается при инфицировании высоковирулентным штаммом SARS-CoV или MERS-CoV, которые связываются с альвеолярными клетками. В этом случае нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цитокинами и хемокинами могут способствовать повреждению легочной ткани, развитию местного отека и тяжелой пневмонии с исходом в фиброз легких. Вероятность подобного исхода увеличивается с возрастом [28, 31]. Показано, что развитие тяжелых повреждений в нижних дыхательных путях может сопровождаться неконтролируемой секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов, квалифицируемой как цитокиновый шторм [11].

Таким образом, NLRP3-инфламмоса является ключевым звеном патогенеза, что делает ее возможным объектом терапевтических манипуляций. Как уже было указано выше, одним из возможных активаторов NLRP3-инфламмосы являются АФК, генерируемые в при повреждении лизосом, митохондрий и вследствие других процессов [69].

Одним из широко известных антиоксидантов, способных связывать АФК, подавляя таким образом провоспалительное действие вирусов, является аскорбиновая кислота, известная как витамин С [33]. В этой связи логично предположить, что применение антиоксидантов, может оказать аттенуирующее действие как на процессы активации и функционирования NLRP3-инфламмосы, так и в целом на течение острого воспалительного процесса вирусного происхождения. Правомерность подобной гипотезы подтверждают данные о противовоспалительной активности антиоксидантов при ОРВИ, вызванных вирусами гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, а также вирусных и бактериальных пневмониях и других заболеваниях инфекционного генеза [8, 26, 27]. Известно, что тяжелые инфекции часто сопровождаются выраженной воспалительной реакцией, обусловленной в том числе повышенным потреблением аскорбиновой кислоты с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, сопровождающей активацию NLRP3-

инфламмосомы. Показано снижение интенсивности воспаления на фоне приема витамина С [4]. Вместе с тем влияние аскорбиновой кислоты не ограничивается только ее антиоксидантными свойствами. Показано также ее модулирующее действие на процессы активации NF-κB и последующую экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, IL-6 и др. [5]. Возможно, что истощение уровня витамина С у пожилых пациентов на фоне пневмонии CoV может оказаться причиной утяжеления патологического процесса и наступления фатального исхода. К сожалению, должным образом данный вопрос не исследовался.

Другим фактором активации NLRP3-инфламмосомы является утечка ионов K⁺ через формируемые CoV ионные каналы. В прямых экспериментах было показано, что внутриклеточное истощение K⁺, действующее на NLRP3 или выше по регуляторному клеточному каскаду, является минимальным общим клеточным событием, которое необходимо и достаточно для активации воспаления NLRP3 [47]. Патологический смысл этого процесса применительно к патогенезу CoV заключается в нарушении в клетке оптимального ионного баланса, что может быть вызвано структурными (E) и неструктурными (ORF 3a) белками CoV, формирующими ионные каналы, через которые происходит утечка ионов K⁺, и, напротив, приток ионов Ca²⁺ [12, 69]. В результате внутриклеточное ионное равновесие сдвигается в кислую зону, вследствие чего NLRP3 получает сигналы опасности и соответственно активируется [25]. Это свойство NLRP3-инфламмосомы открывает дополнительные возможности регуляции активности воспалительного ответа путем блокировки калиевых каналов, хотя эта, на первый взгляд, очевидная задача представляется совсем не простой, что обусловлено, с одной стороны, низкой специфичностью блокаторов K⁺ каналов, а с другой, сравнительно высокой токсичностью кандидатных соединений [30]. К числу наиболее известных блокаторов K⁺ каналов относятся производные адамантанов, противомаларийные и гипотензивные препараты [20, 43, 62]. В частности, противомаларийный препарат хлорокин и его производные были испытаны при терапии COVID-19 [19], а блокатор калиевых каналов и иммуномодулятор 2-бензилбензимидазола гидрохлорид используется в препарате Цитовир-3, применяемом при профилактике и ранней терапии гриппа и ОРВИ [2]. Таким образом, управляемая модуляция NLRP3-инфламмосомы представляет собой новое перспективное направление патогенетической терапии вирусных инфекций, в том числе и CoV, для которой особенно характерна гиперцитокинемия.

Цитокиновый профиль при SARS-CoV

Характерной особенностью иммунопатогенеза CoV является формирование воспалительного ответа, выраженность которого зависит, с одной стороны, от вирулентности возбудителя, а с другой, от иммунорезистентности хозяина. Как уже было отмечено, для низковирулентных штаммов таких, например, как CoV 229E, местом первичной фиксации служат клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей. Результатом этого является развитие легких, порой бессимптомных инфекций [60]. Иная ситуация складывается в отношении высоковирулентных штаммов SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [52]. Патогенный вирус, достигая респираторного отдела легких, инфицирует пневмоциты II типа и индуцирует в очаге секрецию широкого пула провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNFα, CCL3, CCL5, CCL2 и CXCL10 в меньшей степени он активирует секрецию TNF и IL-6 и минимально — IFNα/β [10, 58]. Поскольку патогенные CoV активируют NLRP3-инфламмосому, это сопровождается секрецией пропироптоического фактора GSDMD, который вызывает пироптоическую гибель инфицированных клеток. В результате альвеола заполняется клеточным детритом, что рекрутирует в очаг нейтрофилы и моноциты/макрофаги, секретирующие провоспалительные цитокины (рис. 2, вклейка, с. IV). Существенную роль в этих процессах играет белок E оболочки SARS-CoV [21].

По мере развития патологического процесса мигрировавшие в очаг и инфицированные SARS-CoV макрофаги демонстрировали повышение уровней IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα и широкого спектра хемокинов: CCL3, CCL5, CCL2 и CXCL10 [11, 13, 34, 52]. Одновременно с этим наблюдалась активная секреция IFNα. Однако в этом случае IFNα способствовал усилению патологического процесса, как это было установлено у больных MERS-CoV [10]. При сравнительном обследовании пациентов с тяжелой степенью заболевания были отмечены повышенные уровни сывороточных провоспалительных цитокинов (IL-6, IFNα) и хемокинов (IL-8, CXCL10 и CCL5) по сравнению с уровнями упомянутых цитокинов у пациентов с легким и умеренным течением заболевания [33]. Высокие уровни цитокинов и хемокинов у пациентов MERS-CoV коррелировали с увеличением количества нейтрофилов и моноцитов в легких и периферической крови, что свидетельствует об их важной роли в патогенезе CoV инфекций [63].

Таким образом, репликация CoV сопровождается интенсивной цитокиновой реакцией,

которая нередко приобретает характер цитокинового шторма, что проявляется, с одной стороны, некоторым снижением вирусной нагрузки, а с другой — постепенным нарастанием признаков дыхательной недостаточности, вызванной накоплением клеточного детрита, отеком легких и образованием гиалиновых мембран, затрудняющих дыхание (рис. 2, вклейка, с. IV) [21]. Все это, вместе взятое, приобретает неконтролируемый характер, и применение искусственной вентиляции легких с интенсивной антигипоксической терапией уже не спасает ситуацию, поскольку в случае быстрого прогрессирования инфекции к дыхательной недостаточности присоединяется почечная недостаточность, и все это протекает на фоне тяжелого цитокинового шторма с явлениями апоптоза, гибелью эндотелиоцитов и сосудистой утечкой, накоплением избыточно активированных макрофагов, нейтрофилов и фибробластов, фиброзом интерстициального и альвеолярного пространства и закономерным развитием ОРДС, являющегося основной причиной смерти больных с тяжелым острым респираторным синдромом [7, 11, 70].

Интерфероны

Реакция врожденного иммунитета на внедрение патогенного возбудителя посредством выработки эндогенных IFN представляет собой наиболее быстрый и универсальный механизм защиты от большинства вирусов. При этом наиболее полно исследованы противовирусные свойства IFN I типа, включающие IFN α и IFN β . Всего существует минимум 12 подтипов IFN α и один IFN β [42]. Паттерн экспрессии конкретного IFN в основном зависит от типа клеток, вовлеченных в патологический процесс. К числу продуцентов IFN β относятся эпителиальные клетки и фибробласты, которые экспрессируют его на раннем этапе инфекционного процесса. В отличие от этого, IFN α экспрессируется на более позднем этапе инфекции другими типами клеток, за исключением дендритных клеток, экспрессирующих IFN α с самого начала инфекционного процесса [18, 61].

Существует несколько альтернативных путей синтеза IFN (рис. 1, вклейка, с. III):

I — эндосомальный, когда вирус, транспортируемый эпимембранным рецептором в эндосому, высвобождает РНК, которая распознается TLR3/7/8. При этом сигнал по нисходящим путям трансдуцируется до IRF3/7, которые при этом фосфорилируются и мигрируют в ядро. Функционируя как факторы инициации трансляции, они запускают выработку и секрецию IFN α/β ;

II — цитоплазматический, при котором вирус проникает в клетку посредством пиноци-

тоза, после чего происходит высвобождение РНК, распознавание ее RIG-1-подобными рецепторами (RLR), также переносящими сигнал на IRF3/7 по другому сигнальному маршруту.

Перечисленные пути реализуются большинством вирусов, однако для некоторых из них, таких как SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, выявлен ряд особенностей, касающихся количественных характеристик, временных параметров и последовательности синтеза IFN. Показано, в частности, что инфекция MERS-CoV слабо индуцирует IFN α/β как в экспериментальных моделях, так и у больных [40]. В значительной степени это вызвано наличием у патогенных CoV многокомпонентной системы подавления экспрессии и секреции IFN I типа [40, 61]. Установлено, что эту систему образуют как структурные белки (E, M, N), так и неструктурные (ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF9) [40, 49, 68]. Были описаны разнообразные механизмы подавления интерферогенеза. Так, например, белки N, ORF3b и ORF6 способны подавлять активацию IRF3, а ORF7a ингибирует синтез клеточного белка [35]. Интересно, что *in vitro* химерный вирус, в котором отсутствовали гены ORF3ab, 4a, 4b и 5, показал усиленный ответ IFN типа I и III [45]. Эти данные свидетельствуют о том, что коронавирусы используют многочисленные механизмы подавления интерферогенеза и уклонения от иммунного ответа. Часть из них суммирована в таблице.

Сведения, представленные в таблице, ни в коем случае не являются исчерпывающими. Мы обобщили часть из них только с целью иллюстрации использования CoV сложной многокомпонентной системы факторов патогенности, применяемых вирусом для защиты от врожденного иммунитета хозяина. Следует также отметить, что важным фактором патогенеза может быть отсроченная продукция IFN, обусловленная перечисленными выше факторами.

На более позднем этапе инфекции, синтез IFN I типа все же запускается, однако в этом случае IFN I реализует уже не столько защитную, сколько повреждающую функцию. Показано, что отсроченный синтез IFN I может сопровождаться накоплением патогенных воспалительных мононуклеаров, повышением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов в нижних дыхательных путях, формированием локального или генерализованного отека легких и, наконец, нарушениями противовирусных T-клеточных ответов [10]. Из сказанного следует, что практикуемое в клинической практике применение с терапевтической целью IFN и их индукторов, применительно к патогенным CoV может оказаться приемом далеко не безобидным. Не вызывает сомнений и хорошо доказана терапевтическая эффектив-

ность применения IFN I типа в раннем периоде инфекции на 1–2 сутки манифестации. В этот период чаще всего наблюдается задержка синтеза эндогенного IFN с одновременной активной репликацией вирулентного CoV. Введение экзогенного IFN может существенно снизить уровень репликации вируса и, соответственно, уменьшить тяжесть формируемого воспалительного ответа или предотвратить его совсем [10]. Назначение индукторов IFN в этом периоде, скорее всего, никакого терапевтического результата иметь не будет.

Отсроченное применение препаратов коммерческого IFN в фазе манифестации заболевания может иметь неблагоприятные последствия, поскольку в этом случае, как уже было сказано выше, введение IFN, скорее всего, не окажет терапевтического эффекта, но может принести существенный вред в виде активации воспалительной реакции и послужить пусковым сигналом для формирования цитокинового шторма [11]. Кроме того, по приведенным выше соображениям, в этом периоде инфекционного процесса явно не показано применение каких-либо индукторов эндогенного интерферона в связи с угрозой усиления инфекционного процесса и риском развития осложнений, среди которых наиболее серьезным является ОРДС. В этой связи вызывает недоумение предлагаемое некоторыми авторами использование в качестве фармакологических средств препаратов госсипола (кагоцел), а тем более гомеопатических средств (анаферон, эргоферон) [1].

Таким образом, IFN играют ключевую роль в патогенезе CoV, во многом определяя ее течение и исход. С другой стороны, сам вирус в процессе эволюции выработал множество разнообразных стратегий уклонения от факторов врожденного иммунитета. В этой связи при разработке тактики терапии инфекций, вызываемых патогенными CoV, следует стремиться не только к подавлению репликации вируса, но и уменьшению тяжести воспаления.

Заключение

С момента появления первого патогенного CoV, послужившего этиологической причиной SARS, прошло почти 20 лет. За это время человечество пережило вспышку MERS-CoV и на момент написания статьи переживает третью вспышку — SARS-CoV-2 инфекции, объявленную ВОЗ пандемией планетарного масштаба. Как могло получиться, что практически безвредные для человека CoV эволюционировали до высокопатогенных вирусов? Точного ответа на этот вопрос скорее всего никто так и не получит, однако совершенно очевидно, что эволюция вируса в определенном отношении связана с уси-

Таблица. Влияние основных и аксессуарных белков CoV на некоторые функции врожденного иммунитета [49, 50, 68]

Table. The effect of CoV basic and accessory proteins on some functions of innate immunity [49, 50, 68]

Белок CoV CoV protein	Влияние на врожденный иммунитет Effects on innate immunity
3a	NF-κB↑, JNK↑, IL-8↑, RANTES↑, NLRP3-инфламмосома↑, апоптоз↑, клеточный арест NF-κB↑, JNK↑, IL-8↑, RANTES↑, NLRP3 inflammasome↑, apoptosis↑, cell arrest
3b	IFN I типа↓, апоптоз↑, арест клеточного цикла Type I IFN ↓, apoptosis↑, cell arrest
6	IFN I типа↓ Type I IFN
7a	NF-κB↑, JNK↑, p38 MAP киназа↑, трансляция сигнала↓, апоптоз↓, арест клеточного цикла NF-κB↑, JNK↑, p38 MAP kinase↑, signal translation↓, apoptosis↓, cell arrest
7b	Функция неизвестна Function unknown
8a	Апоптоз↑ Apoptosis↑
8b	Репликация вируса↓ Virus replication↓
9b	IFN↓

лением его патогенности для человека. Хорошо известно, что местом фиксации слабопатогенного вируса служат цилиарные клетки бронхиальных путей, способ, при котором наблюдаются слабые респираторные симптомы, типичные для ОРВИ. Напротив, высокопатогенные штаммы CoV фиксируются уже в альвеолах на пневмоцитах II типа, что сопровождается формированием целого ряда патологических процессов, приводящих к развитию острой дыхательной недостаточности и исходом в ОРДС. В основе указанных процессов лежит широкий спектр воспалительных явлений от гибели пневмоцитов, миграции в очаг активированных моноцитов/макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, до активации апоптоза, пироптоза и сосудистой утечки. Закономерным исходом этого процесса будет массивная секреция провоспалительных цитокинов, гиалинизация альвеолярных стенок и интерстиция, локальный или генерализованный отек легких. Стремительное развитие перечисленных событий связано с многочисленными факторами иммунодепрессии, секретлируемыми реплицирующимся патогенным вирусом. Как уже сказано выше, вирус способен на ранней стадии патологического процесса ингибировать синтез IFN, обеспечивая себе оптимальную скорость репликации. Одновременно не-

структурные белки вируса активируют NLRP3-инфламмасому и связанное с этим созревание IL-1, IL-18, пироптоического фактора GSDMD. На более поздней фазе развития инфекции организм хозяина все-таки начинает секретировать IFN α , однако это только усугубляет ситуацию, поскольку секретированный цитокин не только не защищает организм от инфекции, но, напротив может, усилить патологический процесс.

Таким образом, сформировавшиеся за последние 20 лет патогенные штаммы CoV, приобрели или усилили множество факторов патогенности, определяющих тяжесть течения инфекционного процесса. В этой связи поиск новых эффективных средств терапии CoV и разработка эффективных вакцин представляет собой важнейшее направление современных исследований коронавирусной инфекции человека.

Список литературы/References

1. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2020. 48 с. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozlaev F.G. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow, 2020. 48 p. (In Russ.)]
2. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. СПб.: Гиппократ, 2020. 336 с. [Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. Biology of pathogens and control of influenza and acute respiratory viral infection. St. Petersburg: Hippocrates, 2020. 336 c. (In Russ.)]
3. Amer H.M. Bovine-like Coronaviruses in domestic and wild ruminants *Anim. Health Res. Rev.*, 2018, vol. 19, no. 2, pp. 113–124. doi: 10.1017/S1466252318000117
4. Ang A., Pullar J.M., Currie M.J., Vissers M.C.M. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem. Soc. Trans.*, 2018, vol. 46, no. 5, pp. 1147–1159. doi: 10.1042/BST20180169
5. Bowie A.G., O'Neill L.A.J. Vitamin C inhibits NF- κ B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, pp. 7180–7188. doi: 10.4049/jimmunol.165.12.7180
6. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signaling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, pp. 407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58
7. 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, vol. 133, no. 1, pp. 13–19. doi: 10.1016/j.virusres.2007.02.014
8. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 11, p. 1211. doi: 10.3390/nu9112111
9. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., S. Perlman. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell. Host. Microbe*, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 181–193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
10. Channappanavar R., Fehr A. R., Zheng J., Wohlford-Lenane C., Abrahante J.E., Mack M., Sompallae R., McCray P.B. Jr, Meyerholz D.K., Perlman S. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J. Clin. Invest.*, 2019, vol. 129, no. 9, pp. 625–639. doi: 10.1172/JCI126363
11. Channappanavar R. Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017, vol. 39, pp. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629
12. Chen I-Y., Moriyama M., Chang M.-F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10, p. 50. doi: 10.3389/fmicb.2019.00050
13. Chien J.-Y., Hsueh P.-R., Cheng W.-C., Yu C.-J., Yang P.-C. Temporal changes in cytokine/ chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*, 2006, vol. 11, no. 6, pp. 715–722. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x
14. Cong Y., Hart B. J., Gross R., Zhou H., Frieman M., Bollinger L., Wada J. Hensley L.E., Jahrling P.B., Dyal J., Holbrook M.R. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. e0194868. doi: 10.1371/journal.pone.0194868
15. Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019 vol. 17, pp. 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
16. DeDiego M.L., Nieto-Torres J.L. Jimenez-Guardeño J.M, Regla-Nava J.A., Castaño-Rodríguez C., Fernandez-Delgado R., Usera F., Enjuanes L. Coronavirus virulence genes with main focus on SARS-CoV envelope gene. *Virus Res.*, 2014, vol. 19, no. 194, pp. 124–137. doi: 10.1016/j.virusres.2014.07.024.
17. Drosten C., Günther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.-R., Becker S., Rabenau H., Pan-ning M., Kolesnikova L., Fouchier R.A.M., Berger A., Burguière A.-M, Cinatl J., Eickmann M., Escriou N., Grywna K., Kramme S., Manuguerra J.-C., Müller S., Rickerts V., Stürmer M., Vieth S., Klenk H.-D., Osterhaus A.D.M.E., Schmitz H., Doerr H.W. Identification of a novel corona-virus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 20, pp. 1967–1976. doi: 10.1056/NEJMoa030747
18. Feng B, Zhang Q, Wang J, Dong H., Mu X., Hu G., Zhang T. IFIT1 expression patterns induced by H9N2 virus and inactivated viral particle in human umbilical vein endothelial cells and bronchus epithelial cells. *Mol. Cells*, 2018, vol. 41, no. 4, pp. 271–281. doi: 10.14348/molcells.2018.2091.
19. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends.*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047
20. Grainger J., Boachie-Ansah G. Anandamide-induced relaxation of sheep coronary arteries: the role of the vascular endothelium, arachidonic acid metabolites and potassium channels. *Br. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 134, no. 5, pp. 1003–1012. doi: 10.1038/sj.bjp.0704340
21. Gralinski L.E., Bankhead III A., Jeng S., Menachery V.D., Proll S., Belisle S.E., Matzke M., Webb-Robertson B.-J.M., Luna M.L., Shukla A.K., Ferris M.T., Bolles M., Chang J., Aicher L., Waters K.M., Smith R.D., Metz T.O., Law G.L., Katze M.G.,

- McWeeney S., Baric R.S. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.*, 2013, vol. 4, no. 4: e00271-13. doi: 10.1128/mBio.00271-13
22. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J. Pathol.*, 2015, vol. 235, no. 2, pp. 185–195. doi: 10.1002/path.4454.
 23. Guo H., Callaway J.B., Ting J.P.-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat. Med.*, 2015, vol. 21, no. 7, pp. 677–687. doi: 10.1038/nm.3893
 24. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J., K.-S. Tan, Wang D.-Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.*, 2020, vol. 7, no. 1, p. 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
 25. He Y., Hara H., Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem. Sci.*, 2016, vol. 4, no. 12, pp. 1012–1021. doi: 10.1016/j.tibs.2016.09.002
 26. Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 4, p. 339. doi: 10.3390/nu9040339.
 27. Hemilä H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, no. 1: CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4
 28. Hendrickson C.M., Matthay M.A. Viral pathogens and acute lung injury: investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 34, no. 4, pp. 475–486. doi: 10.1055/s-0033-1351122.
 29. Hornung V., Latz E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation. *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, pp. 20–623. doi: 10.1002/eji.200940185.
 30. Humphries E.S.A., Dart C. Neuronal and cardiovascular potassium channels as therapeutic drug targets. *J. Biomol. Screen.*, 2015, vol. 20, no. 9, pp. 1055–1073. doi: 10.1177/1087057115601677
 31. Ishiguro T., Kobayashi Y., Uozumi R., Takata N., Takaku Y., Kagiya N., Kanauchi T., Shimizu Y., Takayanagi N. Viral pneumonia requiring differentiation from acute and progressive diffuse interstitial lung diseases. *Intern. Med.*, 2019, vol. 58, no. 24, pp. 3509–3519. doi: 10.2169/internalmedicine.2696-19
 32. Jacobs S.R., Damania B. NLRs, inflammasomes, and viral infection. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, vol. 92, no. 3, pp. 469–477. doi: 10.1189/jlb.0312132
 33. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B. Ivano A.V. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*, 2018, vol. 10, no. 8, pp. 392. doi: 10.3390/v10080392.
 34. Kim E.S., Choe P.G., Park W.B., Oh H.S., Kim E.J., Nam E.Y., Na S.H., Kim M., Song K.H., Bang J.H., Park S.W., Kim H.B., Kim N.J., Oh M.D. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Korean Med. Sci.*, 2016, vol. 31, no. 11, pp. 1717–1725. doi: 10.3346/jkms.2016.31.11.1717
 35. Kopecky-Bromberg S.A., Martinez-Sobrido L., Frieman M., Baric R.A., Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, no. 2, pp. 548–557. doi: 10.1128/JVI.01782-06.
 36. Kuhn J.H., Li W., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol. Life Sci.*, 2004, vol. 61, no. 21, pp. 2738–43. doi: 10.1007/s00018-004-4242-5
 37. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, pp. 397–411. doi: 10.1038/nri3452
 38. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, pp. 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685
 39. Li S., Yuan L., Dai G., Chen R.A., Liu D.X., Fung T.S. Regulation of the ER stress response by the ion channel activity of the infectious bronchitis coronavirus envelope protein modulates virion release, apoptosis, viral fitness, and pathogenesis. *Front. Microbiol.*, 2020, vol. 10, p. 322. doi: 10.3389/fmicb.2019.03022
 40. Lui P.-Y., Wong L.-Y. R., Fung C.-L., Siu K.-L., Yeung M.-L., Yuen K.-S., Chan C.-P., Woo P.C.-Y., Yuen K.-Y., Jin D.-Y. Middle East respiratory syndrome corona-virus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerg. Microbes Infect.*, 2016, vol. 5, no. 4: e39. doi: 10.1038/emi.2016.33
 41. Mackay I.M., Arden K.E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol. J.*, 2015, vol. 12, p. 222. doi: 10.1186/s12985-015-0439-5
 42. Markušić M., Šantak M., Košutić-Guljić T., Jergović M., Jug R., Forčić D. Induction of IFN- α subtypes and their antiviral activity in mumps virus infection. *Viral Immunol.*, 2014, vol. 27, no. 10, pp. 497–505. doi: 10.1089/vim.2014.0028
 43. Marmolejo-Murillo L.G., Aréchiga-Figueroa I.A., Cui M., Moreno-Galindo E.G., Navarro-Polanco R.A., Sánchez-Chapula J.A., Ferrer T., Rodríguez-Menchaca A.A. Inhibition of Kir4.1 potassium channels by quinacrine. *Brain Res.*, 2017, vol. 1663, pp. 87–94. doi: 10.1016/j.brainres.2017.03.009
 44. Martín-Vicente M., Medrano L.M., Resino S., García-Sastre A., Martínez I. TRIM25 in the regulation of the antiviral innate immunity. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8, p. 1187. doi: 10.3389/fimmu.2017.01187
 45. Menachery V.D., Mitchell H.D., Cockrell A.S., Gralinski L.E., Yount B.L. Jr, Graham R.L., McAnarney E.T., Douglas M.G., Scobey T., Beall A., Dinnon 3rd K., Kocher J.F., Hale A.E., Stratton K.G., Waters K.M., Baric R.S. MERS-CoV accessory ORFs play key role for infection and pathogenesis. *mBio*, 2017, vol. 8, no. 4. doi: 10.1128/mBio.00665-17
 46. Mubarak A., Alturaikiand W., Hemida M.G. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): infection, immunological response, and vaccine development. *J. Immunol. Res.*, 2019, p. 6491738. doi: 10.1155/2019/6491738.
 47. Muñoz-Planillo R., Kuffa P., Martínez-Colón G., Smith B.L., Rajendiran T.M., Núñez G. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate. *Matter. Immunity*, 2013, vol. 38, no. 6, pp. 1142–1153. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.016
 48. Murakami T., Ockinger J., Yu J., Byles V., McColl A., Hofer A.M., Horng T. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, pp. 11282–11287. doi: 10.1073/pnas.1117765109
 49. Narayanan K., Huang C., Makino S. SARS coronavirus accessory proteins. *Virus Res.*, 2008, vol. 133, no. 1, pp. 113–121. doi: 10.1016/j.virusres.2007.10.009
 50. Nelemans T., Kikkert M. Viral Innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 10, p. 961. doi: 10.3390/v11100961

51. Nieto-Torres J. L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M., Regla-Nava J.A., Castaño-Rodríguez C., Fernandez-Delgado R., Torres J., Aguilera V.M., Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus e protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*, 2015, vol. 485, pp. 330–339. doi: 10.1016/j.virol.2015.08.010
52. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 38, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772
53. Rathinam V.A.K., Chan F.K.-M. Inflammasome, inflammation and tissue homeostasis. *Trends. Mol. Med.*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 304–318. doi: 10.1016/j.molmed.2018.01.004
54. Shi C.-S., Qi H.-Y., Boullaran C., Huang N.-N., Abu-Asab M., Shelhamer J.H., Kehrl J.H. SARS-CoV ORF9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, no. 6, pp. 3080–3089. doi: 10.4049/jimmunol.1303196
55. Shokri S., Mahmoudvand S., Taherkhani R., Farshadpour F. Modulation of the immune response by middle east respiratory syndrome coronavirus. *J. Cell. Physiol.*, 2019, vol. 234, no. 3, pp. 2143–2151. doi: 10.1002/jcp.27155
56. Silva da Costa L., Outlioua A., Anginot A., Akarid K., Arnoult D. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through cytopathogenic effect-induced potassium efflux. *Cell Death Dis.*, 2019, vol. 10, no. 5, p. 346. doi: 10.1038/s41419-019-1579-0
57. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: Cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.*, 2013, vol. 100, no. 3, pp. 605–614. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.028
58. Singhal T.A Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.*, 2020, vol. 87, no. 4, pp. 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6
59. Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y., Zhu H., Zhao W., Han Y., Qin C. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 1: 59. doi: 10.3390/v11010059
60. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G.F. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.*, 2016, vol. 24, no. 6, pp. 490–502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003
61. Thiel V., Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2008, vol. 19, no. 2, pp. 121–132. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.001
62. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone in resistance arteries and arterioles. *Compr. Physiol.*, 2017, vol. 7, no. 2, pp. 485–581. doi: 10.1002/cphy.c160011
63. Tynell J., Westenius V., Rönkkö E., Munster V.J., Melén K., Österlund P., Julkunen I. Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J. Gen. Virol.*, 2016, vol. 97, no. 2, pp. 344–355. doi: 10.1099/jgv.0.000351
64. Van der Meer Y., van Tol H., Locker J.K., Snijder E.J. ORF1a-encoded replicase subunits are involved in the membrane association of the arterivirus replication complex. *J. Virol.*, 1998, vol. 72, no. 8, pp. 6689–6698. PMID: 9658116
65. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., Lian J.-Q., Zhang Z., Du P., Gong L., Zhang Y., Cui H.-Y., Geng J.-J., Wang B., Sun X.-X., Wang C.-F., Yang X., Lin P., Deng Y.-Q., Wei D., Yang X.-M., Zhu Y.-M., Zhang K., Zheng Z.-H., Miao J.-L., Guo T., Shi Y., Zhang J., Fu L., Wang Q.-Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.-N. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Preprint*, 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345
66. Wang Y., Shi P., Chen Q., Huang Z., Zou D., Zhang J., Gao X., Lin Z. Mitochondrial ROS promote macrophage pyroptosis by inducing GSDMD oxidation. *J. Mol. Cell Biol.*, 2019, vol. 11, no. 12, pp. 1069–1082. doi: 10.1093/jmcb/mjz020
67. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X., Zhong W., Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.*, 2020, vol. 63, no. 3, pp. 457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
68. Yue Y., Nabar N. R., Shi C.-S., Kamenyeva O., Xiao X., Hwang I.-Y., Wang M., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis.*, 2018, vol. 9, no. 9, p. 904. doi: 10.1038/s41419-018-0917-y
69. Zhao C., Zhao W. NLRP3 Inflammasome — a key player in antiviral responses. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, p. 211. doi: 10.3389/fimmu.2020.00211
70. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E.I. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37

Авторы:

Смирнов В.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, главный научный сотрудник АО МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия;
Тотоян Арег А., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО Первый СанктПетербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Smirnov V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Head Researcher, JSC MBSPC “Cytomed”, St. Petersburg, Russian Federation;
Totolian Areg A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 03.04.2020
 Принята к печати 06.04.2020

Received 03.04.2020
 Accepted 06.04.2020

**Иллюстрации к статье «Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции»
(авторы: В.С. Смирнов, Арег А. Тотолян) (с. 259–268)**

Illustrations for the article "Innate immunity in coronavirus infection" (authors: Smirnov V.S., Totolian Areg A.) (pp. 259–268)

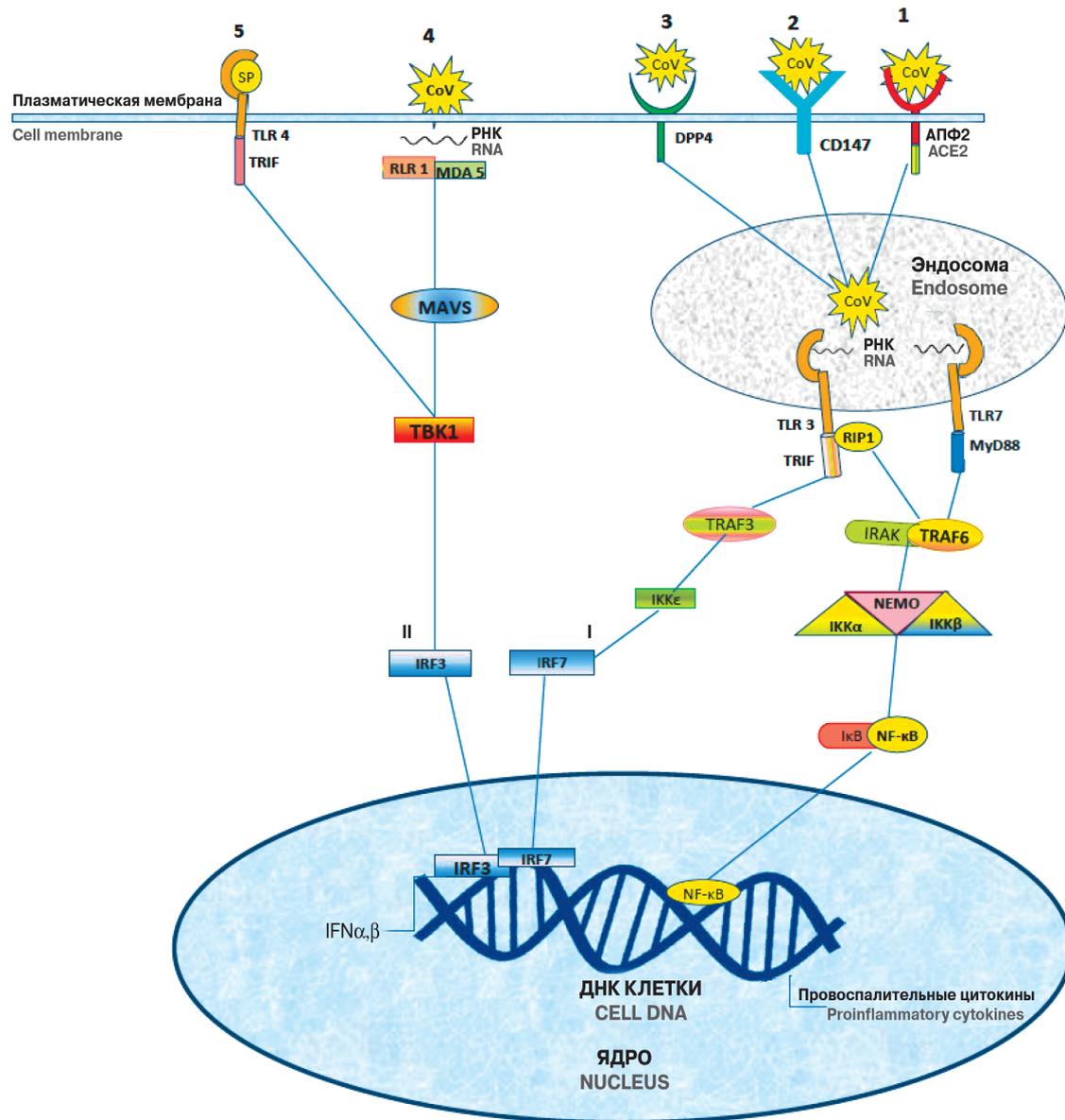


Рисунок 1. Пять путей переноса информации патогенного коронавируса в клетку хозяина

Figure 1. Five pathways for transferring pathogenic coronavirus information to the host cell

1. SARS-CoV, SARS-CoV-2 связываются с клеточным рецептором ACE2 и транспортируются в эндосому.
2. SARS-CoV, SARS-CoV-2 связываются с дополнительным клеточным рецептором CD147 и транспортируются в эндосому.
3. MERS-CoV связывается с клеточным рецептором DPP4 и также транспортируется в эндосому. В эндосоме CoV высвобождает РНК, которая распознается TLR3/7. Затем нисходящий сигнал трансдуцируется либо по пути TRIF→TRAF3→IRF3, который после фосфорилирования импортируется в ядро клетки-хозяина, где экспрессирует IFN. При распознавании TLR7 сигнал трансдуцируется по пути MyD88→TRAF6→I-κB→NF-κB. Трансляционный фактор импортируется в ядро и экспрессирует выработку провоспалительных цитокинов. В процессах синтеза провоспалительных цитокинов и IFN TLR3 и TLR7 могут действовать взаимозаменяемо (не показано).
4. Вирус проникает в клетку посредством пиноцитоза, где высвобождает РНК, которая распознается RIG-1/MDA5, далее сигнал транспортируется на TBK1-IRF3, последний импортируется в ядро, вызывая синтез IFN.
5. S-антиген вируса CoV распознается TLR4, который затем может транслироваться либо по пути TRIF→TBK1→IRF→IFN, либо через путь MyD88→TRAF6→NF-κB→ провоспалительные цитокины (не показано).

Полужирными римскими цифрами обозначены два пути синтеза IFN:

I — эндосомальный путь трансдукции сигнала от TLR3 до IRF3/7;

II — цитоплазматический путь переноса сигнала от RLR1 до IRF3/7.

На приведенных схемах с целью упрощения опущены альтернативные пути трансдукции сигналов, часть адаптерных протеинов, участвующих в трансдукции сигналов, а также узлы фосфорилирования и убиквитинирования.

Иллюстрации к статье «Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции»

(авторы: В.С. Смирнов, Арег А. Тотолян) (с. 259–268)

Illustrations for the article “Innate immunity in coronavirus infection” (authors: Smirnov V.S., Totolian Areg A.) (pp. 259–268)

Comments for figure 1 from previous page:

1. SARS-CoV, SARS-CoV-2 binds to the ACE 2 receptor and is transported to the endosome.
2. SARS-CoV, SARS-CoV-2 binds to the additional cellular receptor CD147 and is transported to the endosome.
3. MERS-CoV binds to the DPP4 cell receptor and is also transported to the endosome.

In the endosome, CoV releases RNA that is recognized by TLR3/7. Then the downstream signal is transduced either along the TRIF-TFAF3-IRF3 pathway, which, after phosphorylation, is imported into the nucleus of the host cell, where it expresses IFN. When TLR7 is recognized, the signal is transduced along the MyD88→TRAF6→I-κB→NF-κB path. The translational factor is imported into the nucleus and expresses the production of pro-inflammatory cytokines. In the synthesis of pro-inflammatory cytokines and IFNs, TLR3 and TLR7 may act interchangeably (not shown).

4. The virus enters the cell via pinocytosis, where it releases RNA, which is recognized by RIG-1/MDA5, then the signal is transported to TBK1-IRF3, the latter is imported into the nucleus, causing IFN synthesis.

5. CoV virus S antigen is recognized by TLR4, which can then be transmitted either via the TRIF→TBK1→IRF→IFN pathway or through the MyD88→TRAF6→NF-κB→ pro-inflammatory cytokines (not shown).

Bold Roman numerals indicate two pathways of IFN synthesis:

I — endosomal signal transduction pathway from TLR3 to IRF3/7;

II — cytoplasmic pathway of signal transfer from RLR1 to IRF3/7.

In order to simplify the diagrams, the alternative ways of signal transduction, part of adapter proteins involved in signal transduction, as well as phosphorylation and ubiquitination sites are omitted.

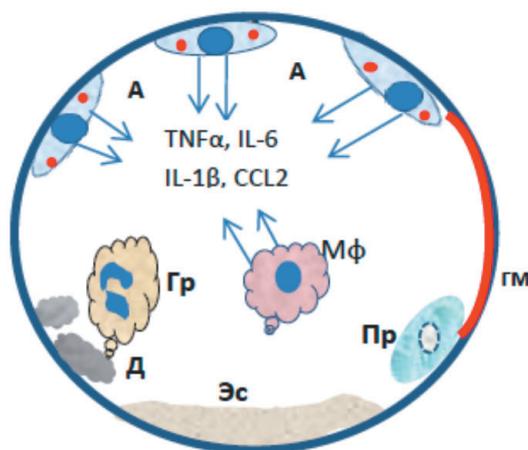


Рисунок 2. Упрощенная схема патологического процесса при фиксации патогенного CoV в альвеоле

Figure 2. A simplified diagram of the pathological process when fixing pathogenic CoV in alveol

Вирусы (частицы красного цвета) внедряются в пневмоциты II типа (А), где активируют синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов TNFα, IL-6, IL-1β, CCL2 и др. (отмечено синими стрелками). Одновременно в результате активации NLRP3 инфламасомы и избыточного высвобождения TNFα часть клеток погибает в результате апоптоза и пироптоза (Пр). Как следствие, в альвеоле накапливается клеточный детрит (Д), способствующий притоку гранулоцитов (Гр) и макрофагов (Мф), которые дополнительно секретируют провоспалительные цитокины и хемокины. Одновременно развиваются нарушения легочной микроциркуляции, приводящие к экстравазации плазмы в альвеолу (Эс) и последующему формированию гиалиновых мембран (ГМ) [По: 22, 52].

Viruses (red particles) are introduced into type II pneumocytes (A), where they activate the synthesis and release of pro-inflammatory cytokines and chemokines TNFα, IL-6, IL-1β, CCL2, etc. (blue arrows). At the same time, as a result of the activation of the NLRP3 inflammasome and excessive release of TNFα, some of the cells die in apoptosis and pyroptosis (Пр). As a result, cellular detritus (Д) accumulates in the alveolus, which contributes to the recruiting of granulocytes (Гр) and macrophages (Мф), which additionally secrete pro-inflammatory cytokines and chemokines. At the same time, disturbances in pulmonary microcirculation develop, leading to extravasation of the plasma into the alveolus (Эс) and the subsequent formation of hyaline membranes (ГМ) [22, 52].