

© Коллектив авторов, 2020

Пинегин Б.В.¹, Пашенков М.В.¹, Пинегин В.Б.², Хайтов Р.М.¹

Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, Москва, Российская Федерация

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

Резюме

Защитные механизмы врожденной иммунной системы, активируемые в ответ на распознавание патогена, можно условно разделить на две категории: 1) направленные на непосредственное уничтожение патогена (микробицидные); 2) направленные на развитие воспаления (провоспалительные). И те, и другие имеют целью элиминацию возбудителя и восстановление постоянства внутренней среды организма. Однако воспаление сопровождается повреждением собственных тканей, что во многих случаях негативно сказывается на исходе инфекционного процесса. Поэтому необходимы такие подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекций, которые обеспечивали бы усиление антимикробной защиты при минимизации воспаления. Одним из основных способов решения этой задачи является повышение резистентности эпителиальных барьеров. Предлагаемая концепция иммуностимуляции рассматривается на примере инфекции COVID-19.

Ключевые слова: эпителиоциты; макрофаги; антимикробные пептиды; цитокины; хемокины; толерантность к эндотоксину; COVID-19

Статья поступила 12.09.2020. Принята в печать 16.10.2020.

Для цитирования: Пинегин Б.В., Пашенков М.В., Пинегин В.Б., Хайтов Р.М. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний. Иммунология. 2020; 41 (6): 486–500. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-486-500>

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда №16-15-10314.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Пашенков Михаил Владимирович –
доктор медицинских наук,
и.о. заведующего лабораторией
клинической иммунологии,
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: mvpashenkov@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6995-1790>

Pinegin B.V.¹, Pashenkov M.V.¹, Pinegin V.B.², Khaitov R.M.¹

Mucosal epithelial cells and novel approaches to immunoprophylaxy and immunotherapy of infectious diseases

¹ National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

Innate immune defense mechanisms activated by pathogen recognition can be roughly divided into two categories: 1) those aimed at direct killing of the pathogen (microbicidal); 2) those aimed at the development of inflammation (pro-inflammatory). The final goal of both types of mechanisms is elimination of the pathogen and restoration of homeostasis. However, inflammation is accompanied by damage of self tissues, which often has a negative impact on the outcome of infection. Therefore, there is a need in such approaches to immunoprophylaxy

For correspondence
Mikhail V. Pashenkov –
MD, Acting Head of the
Laboratory of Clinical Immunology,
NRC Institute of Immunology
FMBA of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: mvpashenkov@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6995-1790>

and immunotherapy of infections that would enhance antimicrobial defense while minimizing inflammation. A key approach is elevation of epithelial barrier resistance. The proposed concept of immunostimulation is exemplified using COVID-19 infection.

Keywords: epithelial cells; macrophages; antimicrobial peptides; cytokines; chemokines; endotoxin tolerance; COVID-19

Received 12.09.2020. **Accepted** 16.10.2020.

For citation: Pinegin B.V., Pashenkov M.V., Pinegin V.B., Khaitov R.M. Mucosal epithelial cells and novel approaches to immunoprophylaxis and immunotherapy of infectious diseases. *Immunology*. 2020; 41 (6): 486–500. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-486-500> (in Russian)

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation grant 16-15-10314.

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

Введение

Эпителиальные клетки слизистых оболочек дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов являются сторожевыми клетками – они выполняют важную защитную роль, препятствуя проникновению микробов во внутреннюю среду организма. Но эта роль не является чисто механической. Как было представлено в предыдущей статье [1], эпителиальные клетки слизистых оболочек располагают паттерн-распознающими рецепторами (ПРР), с помощью которых они способны распознать любые типы патогенов. Эпителиальные клетки первыми контактируют с патогенными микроорганизмами, проникшими в организм, и развивают защитную реакцию, направленную на их элиминацию или недопущение их проникновения в более глубокие ткани. С этой точки зрения эпителиальные клетки слизистых оболочек являются составной частью врожденной иммунной системы. Несколько упрощая ситуацию, можно сказать, что основные клетки врожденной иммунной системы – нейтрофилы, моноциты, макрофаги – имеют дело с микробами, с которыми не справились сторожевые клетки, т. е. эпителиоциты (это положение не относится к микробам, заражение которыми происходит путем непосредственного проникновения во внутренние среды организма, например при травмах или трансмиссивных инфекциях).

Еще одним типом клеток, который может быть причислен к клеткам врожденного иммунитета, являются кератиноциты – основные эпителиальные клетки эпидермиса кожи. Как и другие клетки врожденного иммунитета, кератиноциты экспрессируют ПРР, при активации которых секретируют ряд регуляторных молекул (цитокинов, хемокинов, факторов роста) и эффекторных молекул (антимикробных пептидов) [2–6].

Таким образом, эпителиоциты слизистых оболочек и кератиноциты образуют подсистему сторожевых клеток в составе врожденной иммунной системы. Все клетки этой подсистемы объединяет способность распознавать микробы с помощью ПРР, т. е. того же рецепторного аппарата, который используется профессиональными клетками врожденной иммунной системы: нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и др.

Защитные механизмы врожденной иммунной системы, активируемые в ответ на распознавание микробов и направленные на восстановление постоянства внутренней среды организма, условно можно разделить на две категории: 1) направленные на непосредственное уничтожение микробов (микробицидные); 2) направленные на развитие воспаления (провоспалительные). К 1-й группе механизмов относится, в частности, секреция антимикробных пептидов и белков, обладающих противобактериальной и противовирусной активностью; фагоцитоз микробов с их последующим внутриклеточным киллингом; продукция интерферонов (ИФН) I типа, ингибирующих репликацию вирусов; киллинг некоторых видов бактерий литическим комплексом комплекса и т. д. Вторая группа механизмов основана на продукции медиаторов воспаления, центральную роль среди которых играют цитокины и хемокины. Ключевыми продуцентами медиаторов воспаления на его ранней стадии являются макрофаги [7]. Медиаторы воспаления вызывают приток в очаг инфекции большого количества клеток-эффекторов (моноцитов, нейтрофилов, Т-клеток), задачей которых является элиминация патогена. Однако воспаление сопровождается отрицательными для организма последствиями, а именно повреждением органов и тканей различной степени выраженности. Причинами повреждения собственных тканей (иммунопатологии) являются токсические эффекты медиаторов воспаления и эффекторных молекул, вырабатываемых нейтрофилами и макрофагами, нарушения метаболизма в очаге воспаления вследствие гипоксии, нарушения осмолярности и т. д.

Необходимо отметить, что основные эффекторные механизмы эпителиальных барьеров, в отличие от эффекторных механизмов макрофагов и других миелоидных клеток, не связаны с развитием воспаления и, как следствие, не сопровождаются значительной иммунопатологией [8, 9]. Хотя эпителиоциты могут вырабатывать провоспалительные цитокины и хемокины (см. ниже), ведущую роль в антимикробной активности эпителиальных барьеров играют такие механизмы, как выработка слизи, затрудняющей взаимодействие микробов с клеточной поверхностью эпителиальных клеток, наличие плотных межклеточных контактов, затрудняю-

щих проникновение микробов в более глубокие ткани, продукция большого количества антимикробных белков и пептидов (дефензинов, кателицидина LL-37, лизоцима и др.), нарушающих целостность мембран микроорганизмов при минимальном повреждении клеток хозяина, а также продукция секреторного IgA (sIgA) плазматическими клетками, расположенными субэпителиально в *lamina propria*. Продукция антимикробных белков и пептидов нередко является конститутивной, но может быть усилена как компонентами микробов, так и веществами немикробного происхождения (см. ниже). По понятным причинам наиболее интенсивная выработка антимикробных соединений характерна для эпителия желудочно-кишечного тракта.

Для организма выгоднее сдерживать инфекцию на уровне эпителиального барьера, не прибегая к развитию воспаления [9]. Тем не менее, хотя эпителиальные клетки обладают богатым арсеналом сдерживания микробов, патогенные микроорганизмы выработали эффективные способы преодоления эпителиальных барьеров. Так, вирусы заражают эпителиальные клетки, используя поверхностные белки эпителиоцитов в качестве рецепторов; повреждение эпителия вследствие цитопатического действия вирусов приводит к развитию воспаления, а также облегчает проникновение вируса и посторонних микроорганизмов в субэпителиальные ткани, что увеличивает масштаб заражения и дополнительно усиливает воспалительную реакцию. Токсины вирулентных бактерий (например, летальный токсин *Bacillus anthracis*), продуцируемые непосредственно в просвете полых органов, вызывают гибель эпителиоцитов с аналогичными последствиями [10]. Многие патогены используют лазейки в виде М-клеток и субэпителиальных дендритных клеток, отростки которых проникают между эпителиальными клетками непосредственно в просвет полых органов [10]. Наконец, при наличии предрасположенных участков повреждения эпителия (*loci resistentiae minoris*) заражение происходит преимущественно через эти участки [11]. Если возбудитель в достаточном количестве смог проникнуть через эпителиальный барьер, то он вступает в контакт с макрофагами, что является триггером воспаления. С точки зрения организма, проникновение микроба через эпителиальный барьер указывает на его потенциальную опасность (вирулентность), что требует развития воспаления как наиболее мощной защитной реакции. Тем не менее, микробицидные (невоспалительные) факторы врожденного иммунитета, в том числе вырабатываемые эпителиоцитами, в определенных условиях способны защитить даже от таких грозных патогенов, как возбудитель сибирской язвы [10, 12].

Роль эпителиоцитов и профессиональных клеток врожденной иммунной системы в защите от респираторных инфекций

В системе сторожевых эпителиальных клеток особое положение занимают эпителиоциты дыхательного

тракта, так как они постоянно сталкиваются с новыми микроорганизмами, в том числе патогенными. Во врожденной иммунной защите от респираторных инфекций в основном принимают участие три группы клеток: эпителиальные клетки слизистой оболочки дыхательного тракта, макрофаги *lamina propria* дыхательного тракта, а также нейтрофилы и моноциты, мигрировавшие в дыхательный тракт из кровяного русла. Кроме того, в защите на разных ее стадиях участвуют компоненты адаптивной иммунной системы: плазматические клетки, вырабатывающие в том числе sIgA, эффектор-ные Т-клетки, а также островки лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT), служащие местом индукции адаптивного иммунного ответа. Несколько упрощая ситуацию, можно сказать, что врожденная иммунная защита от респираторных патогенов складывается из трех последовательных, взаимосвязанных этапов [13].

Основную часть клеток 1-й группы составляют ресничные эпителиоциты (примерно 90 % от общей клеточной численности). Среди оставшихся важную роль играют бокаловидные клетки, вырабатывающие главный компонент слизистого покрытия эпителия – микробицидный белок муцин. Как и профессиональные клетки врожденного иммунитета, эпителиальные клетки экспрессируют основные виды сигнальных ППР, в том числе мембранные Toll-подобные рецепторы десяти типов (TLR1-10), цитозольные RIG-подобные и NOD-подобные рецепторы [13–20]. С их помощью эпителиальные клетки распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) микробов, попавших в дыхательные пути. Интересно, что клетки респираторного эпителия довольно слабо отвечают на бактериальный липополисахарид (ЛПС) – агонист рецептора TLR4 и один из наиболее мощных активаторов врожденного иммунного ответа, что обусловлено низкой экспрессией кофакторного белка MD-2 и преимущественной локализацией TLR4 на базолатеральной поверхности эпителиоцитов [19, 21].

Взаимодействие микробных ПАМП с ППР ведет к активации эпителиальной клетки и развитию типичного врожденного иммунного ответа с синтезом ряда биологически активных веществ. Эти вещества можно разделить на две группы: провоспалительные и микробицидные. К провоспалительным веществам относятся хемокины, такие как ИЛ-8, CXCL1, CXCL2, CCL20, и цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 [13, 22]. К микробицидным веществам относятся катионные пептиды, такие как кателицидин LL-37 и β -дефензины, а также высокомолекулярные белки, такие как лактоферрин, лизоцим и CCL28 (хемокин со свойствами дефензинов, обладающий прямым микробицидным действием по отношению к бактериям, грибам, простейшим и оболочечным вирусам) [13, 23]. Кроме указанных веществ, при активации эпителиоцита лактопероксидаза образует мощный, но не токсичный для

эукариотических клеток микробицидный анион – гипотиоцианит (OSCN⁻), также принимающий участие в защите организма от инфекций [24, 25].

При высоком уровне местного врожденного иммунитета развитие инфекционного процесса может закончиться на самом первом этапе, на уровне слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В частности, показано, что уровень антимикробной защиты, создаваемый только эпителиоцитами слизистой оболочки дыхательного тракта, достаточен для элиминации из организма, без участия профессиональных клеток врожденного иммунитета, таких микроорганизмов как вирус Сендай из семейства парамиксовирусов [26] или условно-патогенная бактерия *Pseudomonas aeruginosa*, один из основных возбудителей пневмоний у людей со сниженным иммунитетом [27]. В этой связи показательны также значения 50-процентной летальной дозы (LD₅₀) при заражении мышей возбудителем сибирской язвы: если при подкожном заражении LD₅₀ составляет всего 19 спор на мыш, то при интратрахеальном – 870, а при интраназальном – 37 000, что говорит о способности респираторного эпителия удалять большую часть спор, по крайней мере при сравнительно невысоких заражающих дозах [28].

Вирулентные микробы, преодолев факторы естественной резистентности, создаваемые эпителиоцитами, проникают в подслизистую оболочку (*lamina propria*), где они встречаются со 2-й группой клеток врожденного иммунитета – местными макрофагами, главными профессиональными клетками врожденного иммунитета, содержащими весь необходимый набор микробицидных факторов и способных к фагоцитозу. Под влиянием ИЛ-8 и других хемокинов, синтезированных активированными эпителиоцитами и макрофагами, к ним на помощь из кровяного русла мигрируют нейтрофилы и моноциты – 3-я группа клеток врожденного иммунитета. Вероятно, способность прибывших нейтрофилов образовывать внеклеточные ловушки (NET), состоящие из ДНК и микробицидных катионных пептидов, также играет на этом этапе инфекционного процесса положительную защитную роль.

Возникает мощный защитный комплекс, состоящий из профессиональных и непрофессиональных клеток врожденного иммунитета и продуцируемых ими провоспалительных и микробицидных веществ. Происходит развитие воспаления, которое, как упоминалось выше, имеет как положительные, так и отрицательные последствия для организма. В конечном итоге роль воспаления в защите организма от инфекционного или неинфекционного поражения может оказаться неоднозначной. Основное значение провоспалительные цитокины и хемокины имеют на самых первых этапах инфекционного процесса для инициации иммунного ответа и повышения функциональной активности клеток врожденного иммунитета. Однако на более поздних этапах инфекции их избыточная продукция оказывает деструктивный эффект на органы и ткани организма

хозяина. Так, ФНОα и ИФН-γ оказывают прямое повреждающее действие на эпителий дыхательных путей *in vitro* [29, 30].

Отрицательное действие провоспалительных медиаторов на защиту против патогенов показано также *in vivo*, в частности на модели гриппозной инфекции. В процессе вирусной репликации в бронхиальных эпителиальных клетках человека образуются два вида РНК: двуспиральная РНК – основной продукт репликации вируса гриппа А, который распознается с помощью рецепторов TLR3 и MDA5, и односпиральная РНК – промежуточный продукт репликации вируса гриппа А, который распознается рецептором RIG-I. Эти виды РНК активируют два относительно независимых сигнальных пути с формированием различных конечных эффектов. В 1-м пути рецептор TLR3 распознает вирусную двуспиральную РНК и передает сигнал на адаптор TRIF [31]. Далее активируется фактор транскрипции IRF3, который индуцирует экспрессию генов противовирусной защиты, в первую очередь ИФН-β [31]. Также активируется транскрипционный фактор NF-κB, который перемещается в ядро и активирует экспрессию провоспалительных генов [32]. Во 2-м пути рецепторы RIG-I и MDA5, относящиеся к семейству RIG-подобных PPP, распознают вирусную одно- и двуспиральную РНК и передают сигнал на адаптор MAVS/IPS-1 [33]. Далее активируется транскрипционный фактор IRF3 при сравнительно слабой активации NF-κB [34]. Таким образом, стимуляция TLR3 способствует развитию воспаления, тогда как стимуляция RIG-I и MDA5 активирует специфические механизмы противовирусной защиты [35]. Кроме того, стимуляция TLR3 приводит к нарушению барьерной функции эпителия, способствуя проникновению микробов через эпителий [36]. Сравнивали развитие гриппозной инфекции у мышей с нокаутом по гену *Tlr3* и у мышей дикого типа. При интраназальном заражении сравнительно невысокой дозой вируса гриппа (100 PFU) мыши дикого типа погибают на 15–16-й день, тогда как основная масса мышей с нокаутом *Tlr3* выживает, несмотря на наличие у них более высокой вирусной нагрузки [37]. Оказалось, что у этих мышей существенно снижены продукция провоспалительных цитокинов и миграция лейкоцитов в легкие. При заражении высокой дозой вируса гриппа (300 PFU) эффект не такой яркий, но выживаемость мышей с дефицитом TLR3 все равно была лучше [37]. Таким образом, наличие сигнального пути, ведущего к образованию провоспалительных цитокинов, оказало отрицательное влияние на состояние антимикробного иммунитета.

Схожие результаты были получены у мышей с нокаутом другого провоспалительного гена – циклооксигеназы-2 (*Cox2*), а также у мышей дикого типа при использовании ингибитора циклооксигеназы-2 – целекоксиба [38, 39]. Как ингибирование, так и генетический дефицит циклооксигеназы-2 уменьшают летальность мышей при заражении вирусом гриппа А, несмотря на более высокую пиковую вирусную нагрузку в легких.

В целом эти результаты иллюстрируют отрицательную роль избыточной воспалительной реакции при острой респираторной инфекции. Поэтому возникает вопрос о необходимости уменьшения воспаления до минимальных уровней, необходимых для сдерживания патогена, при сохранении или усилении механизмов, направленных непосредственно на уничтожение патогена.

Подходы к разобщению антимикробной защиты и воспаления

Индукция толерантности к патоген-ассоциированным молекулярным паттернам

Разобщение синтеза провоспалительных и микробцидных факторов минимизирует возможность повреждающего эффекта воспалительного процесса на клетки и ткани организма-хозяина. Это хорошо демонстрируется на примере толерантности к ЛПС. ЛПС – агонист рецептора TLR4 – является мощным индуктором экспрессии нескольких сотен генов врожденного иммунитета, в том числе провоспалительных цитокинов и хемокинов, антимикробных белков и пептидов, коагуляционных факторов и факторов роста. Давно известно, что после введения мышам сублетальной дозы ЛПС у них сохраняется в течение нескольких дней толерантность как к ЛПС, так и к некоторым другим воспалительным стимулам [40]. Это проявляется в том, что ингибируется экспрессия генов, кодирующих провоспалительные медиаторы (*IL1b*, *IL6*, *TNF* и др.). Феномен толерантности воспроизводится и *in vitro*, например на модели макрофагов мыши. Работая на этой модели, S.L. Foster и соавт. показали, что не все гены в ЛПС-толерантных макрофагах являются толеризируемыми, т. е. не отвечают на повторную стимуляцию ЛПС: существует несколько десятков нетолеризируемых генов, экспрессия которых при повторной стимуляции даже выше, чем при первой [41]. Согласно трактовке S.L. Foster и соавт., толеризируемые гены являются провоспалительными (эта группа включает, в частности, *Tnf* и *Il6*), тогда как нетолеризируемые гены кодируют белки с прямой микробцидной активностью (в частности, ген *Camp*, кодирующий кателицидин) [41]. Хотя при беспристрастном анализе результатов S.L. Foster и соавт. вывод о строгой функциональной дихотомии между толеризируемыми и нетолеризируемыми генами представляется несколько натянутым [42], у ЛПС-толерантных макрофагов бактерицидная активность действительно повышена по сравнению с наивными макрофагами, а ЛПС-толерантные мыши более резистентны к различным патогенам [43, 44].

Аналогичные результаты были получены нами при использовании комплекса мурамилпептидов грам-отрицательных бактерий [45]. Препарат вводили мышам подкожно ежедневно в дозе 100 мкг в течение 10 сут. Через 2 ч после первого введения препарата наблюдался резкий подъем уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке. Однако после третьей и последующих инъекций уровни цитокинов были на порядок ниже, чем пос-

ле первой, что говорит о наступлении толерантности к препарату. В то же время бактерицидность клеток перитонеального экссудата с каждым введением препарата нарастала, достигая пика к седьмым суткам. Важно, что нарастание этого показателя сопровождалось повышением выживаемости мышей при их внутрибрюшинном заражении летальной дозой (1 DCL) *Staphylococcus aureus*: у животных, получивших 7 инъекций препарата, выживаемость достигала 80 %. Таким образом, развитие защитной реакции коррелирует с усилением прямых антимикробных эффекторных механизмов (бактерицидности перитонеальных клеток), но не с параметрами воспаления. Напротив, ингибирование воспалительной реакции на стафилококк, возможно, вносило вклад в повышение выживаемости на фоне введения препарата [45].

Феномен ЛПС-толерантности с наличием толеризируемых и нетолеризируемых генов наблюдается не только у макрофагов, но и у других типов клеток, в частности у эпителиоцитов и эндотелиоцитов [46, 47]. Толерантность может быть вызвана не только к ЛПС, но и к другим видам ПАМП [45, 48], причем имеет место перекрестная толерантность между ПАМП, подчиняющаяся определенным правилам [48]. В целом биологический смысл толерантности к ЛПС и другим видам ПАМП состоит, видимо, в том, чтобы при встрече с микробами, с одной стороны, не допустить избыточного воспаления с последующим повреждением клеток и тканей организма хозяина, а с другой – защитить организм от инфекции путем усиления прямых антимикробных механизмов. Таким образом, толерантность – это не состояние неотвечаемости («паралича»), а состояние измененной отвечаемости, благоприятное для организма. Необходимо учитывать, что индукция толерантности является фактически одним из основных механизмов действия иммуностимуляторов микробного происхождения, являющихся аналогами ПАМП.

Избирательная активация синтеза антимикробных белков и пептидов

Как упоминалось выше, эпителиальные клетки образуют в составе врожденной иммунной системы человека и других позвоночных подсистему сторожевых клеток, задача которой состоит в элиминации и/или недопущении проникновения патогенов в организм хозяина. Поскольку эпителиоциты первыми встречаются с патогенами и обладают многими сенсорными и эффекторными механизмами врожденного иммунитета, они должны стать одной из основных мишеней иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционных заболеваний. Повторим, что профессиональные клетки врожденного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, моноциты) встречаются с микробами, с которыми не справились эпителиоциты слизистых оболочек. Кроме того, эпителиоциты способны бороться с микробами без развития выраженного воспаления и иммунопатологии, что является важным обстоятельством, учитывая данные об отрицательном влиянии воспаления на вы-

живаемость при инфекциях [37–39]. Высокий уровень микробицидной активности эпителиальных клеток дыхательного тракта, вероятно, позволит резко снизить заболеваемость респираторными инфекциями.

Одним из возможных подходов к решению этого вопроса является создание лекарственных препаратов, которые стимулировали бы образование микробицидных факторов с минимальной активацией или вообще без активации механизмов воспаления. Так как в защите дыхательного тракта от инфекционных агентов значительную роль играют β -дефензины, более конкретная задача заключается в создании препарата, который бы максимально стимулировал в клетках организма-хозяина синтез дефензина hBD3 как наиболее мощного среди β -дефензинов микробицидного вещества без индукции или с минимальной индукцией провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. Примером такого вещества может быть липопептид LP01, синтезируемый комменсалом *Staphylococcus epidermidis*. Показано, что этот липопептид повышает продукцию антимикробных пептидов hBD2 и hBD3 в эпидермальных кератиноцитах путем активации TLR2/CD36-p38 MAPK-сигнального пути, что существенно повышает антимикробную защиту [49]. Другим примером являются 3 природных молекулы, выделенные из лечебных растений: андрографолид (andrographolide) и оридонин (oridonin) из группы дитерпенов, а также флавоноид изоликвиригенин (isoliquiritigenin) [50]. Эти молекулы обладают способностью активировать как профессиональные, так и непрофессиональные клетки иммунной системы. В культуре перевиваемых эпителиальных клеток они связываются с рецептором эпидермального ростового фактора (EGFR), что ведет к активации митоген-активируемых протеинкиназ без активации транскрипционного фактора NF- κ B и экспрессии провоспалительных цитокинов. Результатом является мощная продукция эпителиальными клетками естественного антибиотика β -дефензина hBD3 [50].

Важнейшим регулятором экспрессии антимикробных пептидов является также витамин D (см. раздел о COVID-19).

Индукция выработки sIgA

Физиологическая роль sIgA в целом схожа с ролью антимикробных пептидов. sIgA в меньшей степени оказывает повреждающее действие на микроорганизмы, но препятствует их прикреплению к субстрату, в том числе к рецепторам на поверхности эпителия, нарушает активность поверхностных белков микроорганизмов, нейтрализует токсины. Недостатком sIgA по сравнению с антимикробными пептидами является его специфичность по отношению к конкретным видам микроорганизмов. Повышение продукции специфического sIgA может быть достигнуто путем мукозальной вакцинации, тогда как полиспецифическая стимуляция синтеза sIgA происходит при применении поливалентных бактериальных лизатов [51–54], которые фактически представляют со-

бой мукозальные вакцины широкого спектра действия. В клинических испытаниях показано достоверное снижение заболеваемости респираторными инфекциями при применении поливалентных бактериальных лизатов как у детей, так и у взрослых [51, 55, 56].

Ингибирование провоспалительных сигнальных путей

Еще одним подходом к минимизации воспаления является целенаправленное подавление механизмов, участвующих в его развитии. Это, в частности, ингибирование ПРР с помощью специфических антагонистов; ингибирование активности внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов; нейтрализация эффектов провоспалительных цитокинов с помощью моноклональных антител к цитокинам и их рецепторам либо с помощью рецепторных антагонистов. Так, ингибирование секреции или активности ИЛ-1 β и ФНО α позволило улучшить выживаемость мышей при инфекции вирусом гриппа А [57, 58]. Выше уже было показано, что ингибирование циклооксигеназы-2 положительно влияет на выживаемость мышей, зараженных вирусом гриппа А [38, 39]. Интересно, что в той же серии работ ингибирование или генетический дефицит циклооксигеназы-1, наоборот, ускоряли гибель зараженных животных [38, 39]. Ключевую роль в развитии воспаления играют факторы транскрипции семейства NF- κ B, которые участвуют в сигнальных путях от всех основных семейств ПРР [59]. Ингибирование NF- κ B с помощью андрографолида наряду с упомянутым выше повышением продукции β -дефензинов позволяет повысить выживаемость, уменьшить повреждение легкого, снизить вирусную нагрузку и продукцию провоспалительных цитокинов на модели инфекции вирусом гриппа А у мышей [60].

Факторы врожденного иммунитета в защите от вируса SARS-CoV-2

Общая характеристика SARS-CoV-2 и COVID-19

Вопрос о необходимости разобщения воспаления и антимикробной защиты приобрел особую актуальность в связи с пандемией COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 является оболочечным (+)-РНК-вирусом. В подавляющем большинстве случаев инфекция SARS-CoV-2 протекает в бессимптомной или легкой форме, однако примерно у 20 % пациентов с клинически явной инфекцией развивается тяжелая диффузная пневмония, которая может осложниться острым респираторным дистресс-синдромом, поражением других органов, системными нарушениями свертывания крови [61]. Эффективной лекарственной терапии COVID-19 не существует. Экспериментальные и клинические данные указывают, что в основе тяжелых форм COVID-19 лежит избыточный локальный и системный воспалительный ответ на вирус [62–64]. Поэтому одна из задач лечения тяжелых форм COVID-19 – подавление избыточного воспаления при сохранении способности

организма бороться с патогеном. Не менее важной задачей является разработка способов иммунопрофилактики COVID-19 с использованием механизмов адаптивного и врожденного иммунитета, чтобы не допустить репликации вируса в клетках-мишенях и исключить саму возможность воспаления.

Клеточным рецептором для SARS-CoV-2 и его ближайшего родственника SARS-CoV служит ангиотензин-конвертирующий фермент 2 (ACE2), представленный на поверхности эпителиоцитов [65]. Вирусным лигандом ACE2 является белок S, образующий «шипы» на поверхности вирионов SARS-CoV-2 и SARS-CoV [65]. Взаимодействие S-белка SARS-CoV2 с ACE2 влечет за собой интернализацию вирусных частиц в эндосомальный компартмент эпителиоцитов. Клетки-мишени SARS-CoV-2 должны также экспрессировать определенные эндосомальные протеазы (TMPRSS2, фурин, некоторые разновидности катепсинов), осуществляющие «прайминг» белка S, необходимый для слияния вирусной и эндосомальной мембран и последующего входа вирусной РНК в цитозоль [65–67]. Эти протеазы наиболее активны при кислом эндосомальном pH; нейтрализация pH эндосом блокирует вход вируса в клетку [65, 68].

Наиболее высокие уровни ACE2 экспрессируются бокаловидными клетками слизистой носа, альвеолоцитами II типа и энтероцитами [66]. Эти клетки являются главными мишенями SARS-CoV-2. В соответствии с особенностями распределения ACE2, первичный очаг инфекции формируется в слизистой носа и носоглотки [67]. Пока не ясно, почему у одних пациентов инфекция не покидает пределы верхних дыхательных путей, а у других происходит заражение альвеолоцитов с развитием пневмонии.

Можно ли так повысить резистентность эпителиальных барьеров, чтобы они справились с инфекцией SARS-CoV-2 на ее ранней стадии, не допуская репликации вируса и развития системного воспаления?

Роль антимикробных пептидов

Экспериментальные данные указывают, что антимикробные пептиды могут быть эффективным инструментом борьбы с коронавирусами. Так, α -дефензин HD5 человека, конститутивно секретируемый клетками Панета тонкого кишечника, связывается с ACE2 и конкурирует с S-белком SARS-CoV-2 за связывание с ACE2 [69]. Хотя ACE2 связывается с HD5 с меньшей аффинностью, чем с S-белком, HD5 эффективно ингибирует заражение эпителиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 *in vitro*. Предполагается, что присутствие высоких концентраций HD5 в кишечнике является причиной сравнительно небольшой, по сравнению с легкими, частоты поражения кишечника при COVID-19 [69], несмотря на высокую экспрессию ACE2 [66].

Н. Zhao и соавт. создали катионный дефензин-подобный пептид P9R, являющийся производным β -дефензина 4 мыши [70]. Этот пептид *in vitro* в микромолярных концентрациях обладает мощным противо-

вирусным действием против SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, а также вирусов гриппа H1N1 и H7N9, при отсутствии цитотоксического эффекта [70]. Н. Zhao и соавт. показали, что P9R непосредственно связывается с вирусом, но не влияет на целостность вирионов. По данным авторов, механизм действия P9R связан с ингибированием закисления эндосом, а также с изменением поверхностных свойств вирусных частиц, что в совокупности нарушает слияние вирусной и эндосомальной мембраны и предотвращает вход вируса в цитозоль. Эффективность P9R подтверждена *in vivo* на модели инфекции вирусом гриппа H1N1 [70]. В целом по мнению авторов, катионные пептиды, препятствующие закислению эндосом, могут рассматриваться как препараты широкого спектра действия против pH-зависимых вирусов, включая SARS-CoV-2.

Активностью в отношении ряда оболочечных и безоболочечных вирусов обладает также катионный антимикробный пептид LL-37 – протеолитический фрагмент белка кателицидина (hCAP18/CAMP) [71–74]. Вероятно, что LL-37 активен и в отношении коронавирусов, включая SARS-CoV-2, хотя экспериментальных данных на этот счет пока нет.

Роль витамина D

Одним из главных позитивных регуляторов экспрессии гена *CAMP* и других антимикробных пептидов в различных видах клеток, в том числе в эпителиоцитах бронхов и кишечника, является витамин D [71, 75–78]. За счет индукции антимикробных пептидов витамин D повышает резистентность эпителиальных клеток бронхов к вирусным инфекциям *in vitro* [71]. Эпидемиологические данные указывают на наличие связи между дефицитом витамина D и заболеваемостью гриппом [79]. По предварительным данным, дефицит витамина D может быть одним из факторов, способствующих инфекции SARS-CoV-2 [79–83].

Предполагается, что витамин D может повышать резистентность к SARS-CoV-2 и благоприятно влиять на течение COVID-19 через несколько механизмов: 1) поддержание продукции антимикробных пептидов, включая LL-37, различными типами клеток, в первую очередь эпителиоцитами; 2) поддержание механической целостности эпителиальных барьеров; 3) предотвращение избыточного воспалительного ответа: в частности, витамин D стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов, ингибирует провоспалительную Th1-программу в CD4⁺-Т-клетках, способствует дифференцировке регуляторных Т-клеток [76, 79, 84, 85]. Также витамин D через индукцию антимикробных пептидов может предотвращать развитие вторичных бактериальных инфекций при COVID-19, поскольку дефицит витамина D ассоциирован с развитием сепсиса [86]. Таким образом, спектр активности витамина D является крайне благоприятным с точки зрения поддержания баланса между воспалением и прямыми антимикробными защитными механизмами, что делает витамин D одним из кандидатных средств профилактики COVID-19.

Роль интерферона I типа

Усиление защиты против коронавирусов может быть обеспечено с помощью системы ИФН. РНК коронавирусов, в том числе SARS-CoV и SARS-CoV-2, распознается рецепторами RIG-I, MDA5 и TLR3, а в плазматическом дендритных клетках – также рецептором TLR7 [87]. Результатом этого распознавания должна быть выработка ИФН I и III типов, которые подавляют вирусную репликацию. Однако SARS-CoV-2 вызывает необычно слабую или отсроченную продукцию ИФН в клетках респираторного эпителия *in vitro* [88, 89]. Также сообщается о низкой продукции ИФН I типа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [90]. В то же время сами ИФН I и III типов эффективно подавляют репликацию SARS-CoV-2 [88, 89, 91, 92]. Это открывает возможность местного применения агонистов TLR – индукторов ИФН, а также самих ИФН для профилактики заражения SARS-CoV-2.

Работ по защитным эффектам индукторов ИФН против SARS-CoV-2 пока не опубликовано, но обнадеживающие результаты получены на модели инфекции SARS-CoV – коронавируса, который, в отличие от SARS-CoV-2 довольно резистентен к действию ИФН [88, 89, 91, 92]. Так, пожилые мыши линии C57BL/6 восприимчивы к вирусу MA15, который представляет собой адаптированный к мышам вариант вируса SARS-CoV. Если таким мышам за 6 ч до заражения летальной дозой MA15 вводят интраназально агонист TLR3, то наблюдается практически 100-процентная защита [93]. Также на этой модели эффективно и профилактическое интраназальное применение ИФН-β и ИФН-γ [93].

Однако необходимо отметить, что эффект ИФН I типа зависит от стадии инфекции SARS-CoV и SARS-CoV-2. Так, у мышей линии BALB/c, высоковосприимчивых к штамму MA15, имеет место отсроченный интерфероновый ответ *in vivo*, запаздывающий по отношению к росту вирусной нагрузки [94]. Поздний интерфероновый ответ не только не защищает от вируса, но является одной из причин избыточной воспалительной реакции в легких мышей BALB/c: у мышей той же линии с нокаутом по гену рецептора к ИФН-α/β (*Ifnar1^{-/-}*) имеет место почти 100-процентная выживаемость и менее выражены проявления пневмонии, несмотря на сопоставимую с мышами дикого типа вирусную нагрузку [94]. Поздняя продукция ИФН I типа усугубляет воспаление путем усиления продукции хемокинов в легком, что ведет к повышенному привлечению клеток – медиаторов воспаления из кровотока [94]. Аналогичные данные о вреде поздней продукции ИФН I типа были получены и на модели SARS-CoV-2 [95]. В клинических испытаниях у госпитализированных пациентов с COVID-19 показан положительный эффект ИФН-α2b (снижение летальности), однако только при его раннем назначении – не позже 5-х суток после госпитализации; назначение ИФН-α2b в более поздние сроки, наоборот, сопровождалось повышением летальности [96, 97].

Вакцинация

Появление надежных вакцин против SARS-CoV-2, возможно, позволит снять все остальные вопросы, касающиеся профилактики и лечения COVID-19. В настоящее время несколько кандидатных вакцин проходят III фазу клинических испытаний, однако данных об их эффективности (т.е. о способности предотвращать заражение людей вирусом SARS-CoV-2) пока нет. Экспериментальные данные показывают, что наиболее эффективными против SARS-CoV-2 и SARS-CoV являются мукозальные вакцины, позволяющие выработать защитные титры специфического sIgA, т.е. фактически повышающие резистентность эпителиальных барьеров [98–100]. Пока не ясно, в какой степени исследуемые в клинических испытаниях кандидатные вакцины при используемых путях введения (внутримышечно) позволяют достичь этой цели [101, 102].

Ингибирование гипервоспаления

При развившихся симптомах тяжелой коронавирусной инфекции главной задачей является подавление избыточного воспалительного ответа. По данным экспериментальных работ, глубокое ингибирование врожденного иммунного ответа, например при «выключении» нескольких TLR у мышей с нокаутом *Myd88* или *Trif*, приводит к резкому снижению резистентности к коронавирусам [103, 104], что говорит о необходимости таргетированного воздействия именно на механизмы воспаления. В клинических испытаниях были изучены 3 группы препаратов с противовоспалительной активностью. Дексаметазон, по данным на август 2020 г., позволяет достоверно снизить летальность от всех причин при тяжелом течении COVID-19 [105]. Тем не менее, следует учитывать, что дексаметазон подавляет базальную и витамин-D-индуцированную экспрессию кателицидина в моноцитах и бронхиальных клетках, что может негативно влиять на собственно защиту против вируса [106]. Тоцилизумаб (гуманизированные моноклональные антитела против рецептора к провоспалительному цитокину ИЛ-6), по данным метаанализа 7 клинических испытаний, не оказал достоверного влияния на летальность и потребность в искусственной вентиляции легких, хотя не исключается, что такой результат может быть обусловлен более тяжелым исходным состоянием пациентов, которым назначали этот препарат [107]. Препараты группы хлорохина повышают pH эндосом, ингибируя как вход SARS-CoV-2 в клетки [108], так и активность провоспалительных Toll-подобных рецепторов TLR3 и TLR7 [109, 110]. Однако вследствие высокой токсичности препараты этой группы (гидроксихлорохин) увеличивают летальность у пациентов с COVID-19 [111]. В целом, результаты клинических испытаний указывают на необходимость поиска более эффективных иммуномодулирующих средств при COVID-19.

Заключение

Суммируя сказанное, мы считаем, что при профилактике инфекционных заболеваний и на начальных

этапах развития инфекционного процесса иммуностимуляция должна быть направлена на активацию антимикробного иммунитета эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательного тракта, без или с минимальной активацией факторов воспаления. Данные об отрицательном влиянии избыточной воспалительной реакции на общий исход инфекционного заболевания всегда следует учитывать при проведении иммуностимуляции. Применение иммуностимулятора на фоне высокой продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов может принести организму больше вреда, чем пользы. Вообще анализируя роль иммунных факторов в жизнедеятельности организма, нужно всегда иметь в виду, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов является причиной ряда тяжелых патологических состояний, включая септический шок, атеросклероз, аутоиммунные заболевания, метаболический синдром [112, 113].

Оптимальным исходом взаимодействия организма человека и патогенного или условно-патогенного микроба является завершение этого взаимодействия на

его самом первом этапе – на уровне входных ворот, т. е. эпителиального барьера. Как уже отмечалось, это может произойти при высоком уровне микробицидной активности эпителиальных клеток, которую можно создать с помощью иммуностимулирующих препаратов. Тогда взаимодействие человека с микробом пройдет бессимптомно или в стертой форме. Подходы, направленные на усиление прямых микробицидных механизмов врожденного иммунитета, безусловно, заслуживают дальнейшего изучения в доклинических и клинических испытаниях. Применение принципа активации микробицидных эффекторных механизмов без развития воспаления сделает защиту организма человека существенно более безопасной и эффективной.

Вклад авторов

Общая концепция обзора – Пинегин Б.В.; поиск литературы, написание текста обзора – Пинегин Б.В., Пашенков М.В.; редактирование обзора, утверждение окончательной версии обзора – Хаитов Р.М.

■ Литература

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммунотропных средств. *Иммунология*. 2020; 41 (2): 107–13.
2. Miller L.S., Modlin R.L. Toll-like receptors in the skin. *Semin. Immunopathol.* 2007; 29 (1): 15–26.
3. Kiatsurayanon C., Ogawa H., Niyonsaba F. The role of host defense peptide human β -defensins in the maintenance of skin barriers. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (10): 1092–9.
4. Fulton C., Anderson G.M., Zasloff M., Bull R., Quinn A.G. Expression of natural peptide antibiotics in human skin. *Lancet*. 1997; 350 (9093): 1750–1.
5. Uchi H., Terao H., Koga T., Furue M. Cytokines and chemokines in the epidermis. *J. Dermatol. Sci.* 2000; 24 (1): S29–38. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(00\)00138-9](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(00)00138-9)
6. Sauder D.N. The role of epidermal cytokines in inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.* 1990. DOI: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12505705>
7. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016; 44 (3): 450–62.
8. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007; 449 (7164): 819–26.
9. Nish S., Medzhitov R. Host defense pathways: role of redundancy and compensation in infectious disease phenotypes. *Immunity*. 2011; 34 (5): 629–36.
10. Goossens P.L., Tournier J.N. Crossing of the epithelial barriers by *Bacillus anthracis*: the known and the unknown. *Front. Microbiol.* 2015; 9: 1122. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01122>
11. Ross J.M. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. *J. Pathol. Bacteriol.* 1957; 73 (2): 485–94.
12. Lisanby M.W., Swiecki M.K., Dizon B.L.P., Pflughoeft K.J., Koehler T.M., Kearney J.F. Cathelicidin administration protects mice from *bacillus anthracis* spore challenge. *J. Immunol.* 2008; 181 (7): 4989–5000.
13. Denney L., Ho L.P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed. J.* 2018; 41 (4): 218–33.
14. Bist P., Dikshit N., Koh T.H., Mortellaro A., Tan T.T., Sukumaran B. The Nod1, Nod2, and Rip2 axis contributes to host immune defense against intracellular *Acinetobacter baumannii* infection. *Infect. Immun.* 2014; 82 (3): 1112–22.
15. Kale S.D., Dikshit N., Kumar P., Balamuralidhar V., Khameneh H.J., Bin Abdul Malik N. et al. Nod2 is required for the early innate immune clearance of *Acinetobacter baumannii* from the lungs. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 17429. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17653-y>
16. Liu P., Jamaluddin M., Li K., Garofalo R.P., Casola A., Brasier A.R. Retinoic acid-inducible gene 1 mediates early Antiviral Response and Toll-like receptor 3 expression in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells. *J. Virol.* 2007; 81 (3): 1401–11.
17. Wang Q., Nagarkar D.R., Bowman E.R., Schneider D., Gosangi B., Lei J. et al. Role of double-stranded RNA pattern recognition receptors in rhinovirus-induced airway epithelial cell responses. *J. Immunol.* 2009; 183 (11): 6989–97.
18. Tengroth L., Millrud C.R., Kvarnhammar A.M., Georén S.K., Latif L., Cardell L.O. Functional effects of Toll-Like Receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 stimulation in nasal epithelial cells. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e98239. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098239>
19. Muir A., Soong G., Sokol S., Reddy B., Gomez M.I., Van Heeckeren A. et al. Toll-like receptors in normal and cystic fibrosis airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 30 (6): 777–83.
20. Hauber H.P., Tulic M.K., Tsicopoulos A., Wallaert B., Olivenstein R., Daigneault P. et al. Toll-like receptors 4 and 2 expression in the bronchial mucosa of patients with cystic fibrosis. *Can. Respir. J.* 2005; 12 (1): 13–8.
21. Jia H.P., Kline J.N., Penisten A., Apicella M.A., Gioannini T.L., Weiss J. et al. Endotoxin responsiveness of human airway epithelia is limited by low expression of MD-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287 (2): L428–37. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00377.2003>
22. Parker D., Prince A. Epithelial uptake of flagella initiates pro-inflammatory signaling. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e59932. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059932>
23. Hieshima K., Ohtani H., Shibano M., Izawa D., Nakayama T., Kawasaki Y. et al. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity. *J. Immunol.* 2003; 170 (3): 1452–61.
24. Salathe M., Holderby M., Forteza R., Abraham W.M., Wanner A., Conner G.E. Isolation and characterization of a peroxidase from the airway. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1997; 17 (1): 97–105.
25. Gingerich A., Pang L., Hanson J., Dlugolenski D., Streich R., Lafontaine E.R. et al. Hypothiocyanite produced by human and rat respiratory epithelial cells inactivates extracellular H1N2 influenza A virus. *Inflamm. Res.* 2016; 65 (1): 71–80.

26. Shornick L.P., Wells A.G., Zhang Y., Patel A.C., Huang G., Takami K. et al. Airway epithelial versus immune cell Stat1 function for innate defense against respiratory viral infection. *J. Immunol.* 2008; 180 (5): 3319–28.
27. Mijares L.A., Wangdi T., Sokol C., Homer R., Medzhitov R., Kazmierczak B.I. Airway epithelial MyD88 restores control of *Pseudomonas aeruginosa* murine infection via an IL-1-dependent pathway. *J. Immunol.* 2011; 186 (12): 7080–8.
28. Lyons C.R., Lovchik J., Hutt J., Lipscomb M.F., Wang E., Heninger S. et al. Murine model of pulmonary anthrax: Kinetics of dissemination, histopathology, and mouse strain susceptibility. *Infect. Immun.* 2004; 72 (8): 4801–9.
29. Petecchia L., Sabatini F., Usai C., Caci E., Varesio L., Rossi G.A. Cytokines induce tight junction disassembly in airway cells via an EGFR-dependent MAPK/ERK1/2-pathway. *Lab. Investig.* 2012; 92 (8): 1140–8.
30. Hardyman M.A., Wilkinson E., Martin E., Jayasekera N.P., Blume C., Swindle E.J. et al. TNF- α -mediated bronchial barrier disruption and regulation by src-family kinase activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (3): 665–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.005>
31. Yamamoto M., Sato S., Hemmi H., Hoshino K., Kaisho T., Sanjo H. et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science.* 2003; 301 (5633): 640–3.
32. Jiang Z., Mak T.W., Sen G., Li X. Toll-like receptor 3-mediated activation of NF- κ B and IRF3 diverges at Toll-IL-1 receptor domain-containing adapter inducing IFN- β . *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (10): 3533–8.
33. Kawai T., Takahashi K., Sato S., Coban C., Kumar H., Kato H. et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (10): 981–8.
34. Le Goffic R., Pothlichet J., Vitour D., Fujita T., Meurs E., Chignard M. et al. Cutting edge: influenza A virus activates TLR3-dependent inflammatory and RIG-I-dependent antiviral responses in human lung epithelial cells. *J. Immunol.* 2007; 178 (6): 3368–72.
35. Dauletbaev N., Cammisano M., Herscovitch K., Lands L.C. Stimulation of the RIG-I/MAVS pathway by polyinosinic:polycytidylic acid upregulates IFN- β in airway epithelial cells with minimal costimulation of IL-8. *J. Immunol.* 2015; 195 (6): 2829–41.
36. Veazey J.M., Chapman T.J., Smyth T.R., Hillman S.E., Eliseva S.I., Georas S.N. Distinct roles for MDA5 and TLR3 in the acute response to inhaled double-stranded RNA. *PLoS One.* 2019; 14 (5): e0216056. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216056>
37. Le Goffic R., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriou N., Flavell R. et al. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog.* 2006; 2 (6): 526–35.
38. Carey M.A., Bradbury J.A., Reboloso Y.D., Graves J.P., Zeldin D.C., Germolec D.R. Pharmacologic inhibition of COX-1 and COX-2 in influenza A viral infection in mice. *PLoS One.* 2010; 5 (7): e11610. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011610>
39. Carey M.A., Bradbury J.A., Seubert J.M., Langenbach R., Zeldin D.C., Germolec D.R. Contrasting effects of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 deficiency on the host response to influenza A viral infection. *J. Immunol.* 2005; 175 (10): 6878–84.
40. Beeson P.B., Roberts E. Tolerance to bacterial pyrogens: I. factors influencing its development. *J. Exp. Med.* 1947; 86 (1): 29–38.
41. Foster S.L., Hargreaves D.C., Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature.* 2007; 447 (7147): 972–8.
42. Seeley J.J., Ghosh S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101 (1): 107–19.
43. Lehner M.D., Ittner J., Bundschuh D.S., Van Rooijen N., Wendel A., Hartung T. Improved innate immunity of endotoxin-tolerant mice increases resistance to *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection despite attenuated cytokine response. *Infect. Immun.* 2001; 69 (1): 463–71.
44. Cavaillon J.M., Adrie C., Fitting C., Adib-Conquy M. Endotoxin tolerance: is there a clinical relevance? *J. Endotoxin Res.* 2003; 9 (2): 101–7.
45. Пашенков М.В., Попилук С.Ф., Алхазова Б.И., Львов В.Л., Феденко Е.С., Хаитов Р.М. и др. Иммунобиологические свойства мурамилпептидных фрагментов пептидогликана грамотрицательных бактерий. *Иммунология.* 2010; 31 (3): 119–25.
46. Günther J., Petzl W., Zerbe H., Schubert H.J., Koczan D., Goetze L. et al. Lipopolysaccharide priming enhances expression of effectors of immune defence while decreasing expression of pro-inflammatory cytokines in mammary epithelial cells from cows. *BMC Genomics.* 2012; 13: 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-17>
47. Koch S.R., Lamb F.S., Hellman J., Sherwood E.R., Stark R.J. Potentiation and tolerance of toll-like receptor priming in human endothelial cells. *Transl. Res.* 2017; 180: 53–67.e4.
48. Bagchi A., Herrup E.A., Warren H.S., Trigilio J., Shin H.-S., Valentine C. et al. MyD88-dependent and MyD88-independent pathways in synergy, priming, and tolerance between TLR agonists. *J. Immunol.* 2007; 178 (2): 1164–71.
49. Li D., Lei H., Li Z., Li H., Wang Y., Lai Y. A novel lipopeptide from skin commensal activates TLR2/CD36-p38 MAPK signaling to increase antibacterial defense against bacterial infection. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e58288. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058288>
50. Sechet E., Telford E., Bonamy C., Sansonetti P.J., Sperandio B. Natural molecules induce and synergize to boost expression of the human antimicrobial peptide β -defensin-3. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2018; 115 (42): E9869–78.
51. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., Alter A.J. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. *Lung.* 2016; 194 (4): 687–97.
52. Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E., Defilippi A.C., Risso F.M., Schenone G. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol. Lett.* 2003; 86 (1): 85–91.
53. Ruedl C., Frühwirth M., Wick G., Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1994; 1 (2): 150–4.
54. Puigdollers J.M., Serna G.R., Hernandez Del Rey I., Barrufet M.T., Torroella J.J. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate. *Respiration.* 1980; 40 (3): 142–9.
55. Esposito S., Bianchini S., Bosis S., Tagliabue C., Coro I., Argentero A. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J. Transl. Med.* 2019; 17 (1): 284. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2040-y>
56. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 62–8.
57. Coates B.M., Staricha K.L., Ravindran N., Koch C.M., Cheng Y., Davis J.M. et al. Inhibition of the NOD-like receptor protein 3 inflammasome is protective in juvenile influenza A virus infection. *Front. Immunol.* 2017; 8: 782. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00782>
58. Shi X., Zhou W., Huang H., Zhu H., Zhou P., Zhu H. et al. Inhibition of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α with etanercept provides protection against lethal H1N1 influenza infection in mice. *Crit. Care.* 2013; 17 (6): R301. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc13171>
59. Vallabhapurapu S., Karin M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 693–733.
60. Ding Y., Chen L., Wu W., Yang J., Yang Z., Liu S. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signaling pathway. *Microbes Infect.* 2017; 19 (12): 605–15.
61. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782–93.
62. Lee J.S., Park S., Jeong H.W., Ahn J.Y., Choi S.J., Lee H. et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (49): abd1554. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd1554>
63. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
64. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020; 584 (7821): 463–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>

65. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–80.e8.
66. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; 181 (5): 1016–35.e19.
67. Chua R.L., Lukassen S., Trump S., Hennig B.P., Wendisch D., Pott F. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (8): 970–9.
68. Sureda A., Alizadeh J., Nabavi S.F., Berindan-Neagoe I., Cismaru C.A., Jeandet P. et al. Endoplasmic reticulum as a potential therapeutic target for covid-19 infection management? *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 882: 173288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173288>
69. Wang C., Wang S., Li D., Wei D.Q., Zhao J., Wang J. Human intestinal defensin 5 inhibits SARS-CoV-2 invasion by cloaking ACE2. *Gastroenterology*. 2020; 153 (3). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.015>
70. Zhao H., To K.K.W., Sze K.H., Yung T.T.M., Bian M., Lam H. et al. A broad-spectrum virus- and host-targeting peptide against respiratory viruses including influenza virus and SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17986-9>
71. Telcian A.G., Zdrenghea M.T., Edwards M.R., Laza-Stanca V., Mallia P., Johnston S.L. et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017; 137: 93–101.
72. Tripathi S., Wang G., White M., Qi L., Taubenberger J., Hartsorn K.L. Antiviral activity of the human cathelicidin, LL-37, and derived peptides on seasonal and pandemic influenza A viruses. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124706. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124706>
73. Currie S.M., Findlay E.G., McHugh B.J., Mackellar A., Man T., Macmillan D. et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e0073659. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073659>
74. Bergman P., Walter-Jallow L., Broliden K., Agerberth B., Soderlund J. The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. *Curr. HIV Res.* 2007; 5 (4): 410–5.
75. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311 (5768): 1770–3.
76. Gubatan J., Mehigan G.A., Villegas F., Mitsuhashi S., Longhi M.S., Malvar G. et al. Cathelicidin mediates a protective role of vitamin D in ulcerative colitis and human colonic epithelial cells. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26 (6): 885–97.
77. Mathysen C., Serré J., Sacreas A., Everaerts S., Maes K., Verleden S. et al. Vitamin D modulates the response of bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke extract. *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2138. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092138>
78. Wang T.-T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004; 173 (5): 2909–12.
79. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
80. Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020; 32 (7): 1195–8.
81. Siuka D., Pfeifer M., Pinter B. Vitamin D supplementation during the COVID-19 pandemic. *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95 (8): 1804–5.
82. Xu Y., Baylink D.J., Chen C.S., Reeves M.E., Xiao J., Lacy C. et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophyllactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 322.
83. Crane-Godreau M.A., Clem K.J., Payne P., Fiering S. Vitamin D deficiency and air pollution exacerbate COVID-19 through suppression of antiviral peptide LL37. *Front. Public Health*. 2020; 8: 232. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00232>
84. Leysens C., Verlinden L., DeHertogh G., Kato S., Gysemans C., Mathieu C. et al. Impact on experimental colitis of Vitamin D receptor deletion in intestinal epithelial or myeloid cells. *Endocrinology*. 2017; 158 (7): 2354–66.
85. McGregor R., Chauss D., Freiwald T., Yan B., Wang L., Nova-Lamperti E. et al. An autocrine vitamin D-driven Th1 shutdown program can be exploited for COVID-19. *bioRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.210161>
86. Watkins R.R., Yamshchikov A.V., Lemonovich T.L., Salata R.A. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J. Infect.* 2011; 63 (5): 321–6.
87. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 5–18.
88. Vanderheiden A., Ralfs P., Chirkova T., Upadhyay A.A., Zimmerman M.G., Bedoya S. et al. Type I and type III interferons restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures. *J. Virol.* 2020; 94 (19): e00985-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.00985-20>
89. Lei X., Dong X., Ma R., Wang W., Xiao X., Tian Z. et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 3810. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>
90. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; 369 (6504): 718–24.
91. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M. et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01410-20>
92. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179: 104811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>
93. Zhao J., Wohlford-Lenane C., Zhao J., Fleming E., Lane T.E., McCray P.B. et al. Intranasal treatment with Poly(I:C) protects aged mice from lethal respiratory virus infections. *J. Virol.* 2012; 86 (21): 11 416–24.
94. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016; 19 (2): 181–93.
95. Israelow B., Song E., Mao T., Lu P., Meir A., Liu F. et al. Mouse model of SARS-CoV-2 reveals inflammatory role of type I interferon signaling. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (12): e20201241. DOI: <https://doi.org/10.1084/JEM.20201241>
96. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P. et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020; 28 (3): 455–64.e2.
97. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X. et al. Interferon-α2b treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
98. Du L., Zhao G., Lin Y., Sui H., Chan C., Ma S. et al. Intranasal Vaccination of Recombinant adeno-associated virus encoding receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) spike protein induces strong mucosal immune responses and provides long-term protection against SARS-CoV infection. *J. Immunol.* 2008; 180 (2): 948–56.
99. Wu S., Zhong G., Zhang J., Shuai L., Zhang Z., Wen Z. et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 4081. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1>
100. Hassan A.O., Kafai N.M., Dmitriev I.P., Fox J.M., Smith B.K., Harvey I.B. et al. A Single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>
101. Zhu F.C., Li Y.H., Guan X.H., Hou L.H., Wang W.J., Li J.X. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020; 395 (10240): 1845–54.
102. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 6736 (20): 1–11.
103. Sheahan T., Morrison T.E., Funkhouser W., Uematsu S., Akira S., Baric R.S. et al. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV. *PLoS Pathog.* 2008; 4: e1000240. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000240>

104. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A., Kätzel M.G., Heise M.T. et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *MBio*. 2015; 6 (3): 1–14.
105. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J. V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324 (13): E1–12.
106. Kulkarni N.N., Gunnarsson H.I., Yi Z., Gudmundsdottir S., Sigurjonsson O.E., Agerberth B. et al. Glucocorticoid dexamethasone down-regulates basal and vitamin D3 induced cathelicidin expression in human monocytes and bronchial epithelial cell line. *Immunobiology*. 2016; 221 (2): 245–52.
107. Lan S.H., Lai C.C., Huang H.T., Chang S.P., Lu L.C., Hsueh P.R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020; 56 (3): 106103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
108. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged

novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30 (3): 269–71.

109. Kužnik A., Benčina M., Švajger U., Jeras M., Rozman B., Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J. Immunol*. 2011; 186 (8): 4794–804.
110. Lee J., Chuang T.H., Redecke V., She L., Pitha P.M., Carson D.A. et al. Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: activation of toll-like receptor 7. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (11): 6646–51.
111. Hussain N., Chung E., Heyl J., Hussain B., Oh M., Pinon C. et al. A meta-analysis on the effects of hydroxychloroquine on COVID-19. *Cureus*. 2020; 12 (8): e10005. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.10005>
112. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444 (7121): 860–7.
113. Franceschi C., Capri M., Monti D., Giunta S., Olivieri F., Sevini F. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev*. 2007; 128 (1): 92–105.

References

1. Khaïtov R.M., Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 107–13. (in Russian)
2. Miller L.S., Modlin R.L. Toll-like receptors in the skin. *Semin. Immunopathol*. 2007; 29 (1): 15–26.
3. Kiatsurayanon C., Ogawa H., Niyonsaba F. The role of host defense peptide human β -defensins in the maintenance of skin barriers. *Curr. Pharm. Des*. 2018; 24 (10): 1092–9.
4. Fulton C., Anderson G.M., Zasloff M., Bull R., Quinn A.G. Expression of natural peptide antibiotics in human skin. *Lancet*. 1997; 350 (9093): 1750–1.
5. Uchi H., Terao H., Koga T., Furue M. Cytokines and chemokines in the epidermis. *J. Dermatol. Sci*. 2000; 24 (1): S29–38. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(00\)00138-9](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(00)00138-9)
6. Sauder D.N. The role of epidermal cytokines in inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol*. 1990. DOI: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12505705>
7. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016; 44 (3): 450–62.
8. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007; 449 (7164): 819–26.
9. Nish S., Medzhitov R. Host defense pathways: role of redundancy and compensation in infectious disease phenotypes. *Immunity*. 2011; 34 (5): 629–36.
10. Goossens P.L., Tournier J.N. Crossing of the epithelial barriers by *Bacillus anthracis*: the known and the unknown. *Front. Microbiol*. 2015; 9: 1122. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01122>
11. Ross J.M. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. *J. Pathol. Bacteriol*. 1957; 73 (2): 485–94.
12. Lisanby M.W., Swiecki M.K., Dizon B.L.P., Pflughoeft K.J., Koehler T.M., Kearney J.F. Cathelicidin administration protects mice from *bacillus anthracis* spore challenge. *J. Immunol*. 2008; 181 (7): 4989–5000.
13. Denney L., Ho L.P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed. J*. 2018; 41 (4): 218–33.
14. Bist P., Dikshit N., Koh T.H., Mortellaro A., Tan T.T., Sukumaran B. The Nod1, Nod2, and Rip2 axis contributes to host immune defense against intracellular *Acinetobacter baumannii* infection. *Infect. Immun*. 2014; 82 (3): 1112–22.
15. Kale S.D., Dikshit N., Kumar P., Balamuralidhar V., Khameneh H.J., Bin Abdul Malik N., et al. Nod2 is required for the early innate immune clearance of *Acinetobacter baumannii* from the lungs. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 17429. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17653-y>
16. Liu P., Jamaluddin M., Li K., Garofalo R.P., Casola A., Brasier A.R. Retinoic acid-inducible gene I mediates early Antiviral Response and Toll-like receptor 3 expression in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells. *J. Virol*. 2007; 81 (3): 1401–11.
17. Wang Q., Nagarkar D.R., Bowman E.R., Schneider D., Gosangi B., Lei J., et al. Role of double-stranded RNA pattern recognition receptors in rhinovirus-induced airway epithelial cell responses. *J. Immunol*. 2009; 183 (11): 6989–97.
18. Tengroth L., Millrud C.R., Kvarnhammar A.M., Georén S.K., Latif L., Cardell L.O. Functional effects of Toll-Like Receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 stimulation in nasal epithelial cells. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e98239. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098239>
19. Muir A., Soong G., Sokol S., Reddy B., Gomez M.I., Van Heeckeren A., et al. Toll-like receptors in normal and cystic fibrosis airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2004; 30 (6): 777–83.
20. Hauber H.P., Tulic M.K., Tsicopoulos A., Wallaert B., Olivenstein R., Daigneault P., et al. Toll-like receptors 4 and 2 expression in the bronchial mucosa of patients with cystic fibrosis. *Can. Respir. J*. 2005; 12 (1): 13–8.
21. Jia H.P., Kline J.N., Penisten A., Apicella M.A., Gioannini T.L., Weiss J., et al. Endotoxin responsiveness of human airway epithelia is limited by low expression of MD-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2004; 287 (2): L428–37. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00377.2003>
22. Parker D., Prince A. Epithelial uptake of flagella initiates pro-inflammatory signaling. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e59932. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059932>
23. Hieshima K., Ohtani H., Shibano M., Izawa D., Nakayama T., Kawasaki Y., et al. CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity. *J. Immunol*. 2003; 170 (3): 1452–61.
24. Salathe M., Holderby M., Forteza R., Abraham W.M., Wanner A., Conner G.E. Isolation and characterization of a peroxidase from the airway. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 1997; 17 (1): 97–105.
25. Gingerich A., Pang L., Hanson J., Dlugolenski D., Streich R., Lafontaine E.R., et al. Hypothiocyanite produced by human and rat respiratory epithelial cells inactivates extracellular H1N2 influenza A virus. *Inflamm. Res*. 2016; 65 (1): 71–80.
26. Shornick L.P., Wells A.G., Zhang Y., Patel A.C., Huang G., Takami K., et al. Airway epithelial versus immune cell Stat1 function for innate defense against respiratory viral infection. *J. Immunol*. 2008; 180 (5): 3319–28.
27. Mijares L.A., Wangdi T., Sokol C., Homer R., Medzhitov R., Kazmierczak B.I. Airway epithelial MyD88 restores control of *Pseudomonas aeruginosa* murine infection via an IL-1-dependent pathway. *J. Immunol*. 2011; 186 (12): 7080–8.
28. Lyons C.R., Lovchik J., Hutt J., Lipscomb M.F., Wang E., Heninger S., et al. Murine model of pulmonary anthrax: Kinetics of dissemination, histopathology, and mouse strain susceptibility. *Infect. Immun*. 2004; 72 (8): 4801–9.
29. Petecchia L., Sabatini F., Usai C., Caci E., Varesio L., Rossi G.A. Cytokines induce tight junction disassembly in airway cells via an EGFR-dependent MAPK/ERK1/2-pathway. *Lab. Invest*. 2012; 92 (8): 1140–8.
30. Hardyman M.A., Wilkinson E., Martin E., Jayasekera N.P., Blume C., Swindle E.J., et al. TNF- α -mediated bronchial barrier disruption and regulation by src-family kinase activation. *J. Allergy*

- Clin. Immunol. 2013; 132 (3): 665–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.005>
31. Yamamoto M., Sato S., Hemmi H., Hoshino K., Kaisho T., Sanjo H., et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*. 2003; 301 (5633): 640–3.
 32. Jiang Z., Mak T.W., Sen G., Li X. Toll-like receptor 3-mediated activation of NF- κ B and IRF3 diverges at Toll-IL-1 receptor domain-containing adapter inducing IFN- β . *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (10): 3533–8.
 33. Kawai T., Takahashi K., Sato S., Coban C., Kumar H., Kato H., et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (10): 981–8.
 34. Le Goffic R., Pothlichet J., Vitour D., Fujita T., Meurs E., Chignard M., et al. Cutting edge: influenza A virus activates TLR3-dependent inflammatory and RIG-I-dependent antiviral responses in human lung epithelial cells. *J. Immunol.* 2007; 178 (6): 3368–72.
 35. Dauletbaev N., Cammisano M., Herscovitch K., Lands L.C. Stimulation of the RIG-I/MAVS pathway by polyinosinic:polycytidylic acid upregulates IFN- β in airway epithelial cells with minimal costimulation of IL-8. *J. Immunol.* 2015; 195 (6): 2829–41.
 36. Veazey J.M., Chapman T.J., Smyth T.R., Hillman S.E., Eliseva S.I., Georas N. Distinct roles for MDA5 and TLR3 in the acute response to inhaled double-stranded RNA. *PLoS One*. 2019; 14 (5): e0216056. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216056>
 37. Le Goffic R., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriou N., Flavell R., et al. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog.* 2006; 2 (6): 526–35.
 38. Carey M.A., Bradbury J.A., Reboloso Y.D., Graves J.P., Zeldin D.C., Germolec D.R. Pharmacologic inhibition of COX-1 and COX-2 in influenza A viral infection in mice. *PLoS One*. 2010; 5 (7): e11610. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011610>
 39. Carey M.A., Bradbury J.A., Seubert J.M., Langenbach R., Zeldin D.C., Germolec D.R. Contrasting effects of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 deficiency on the host response to influenza A viral infection. *J. Immunol.* 2005; 175 (10): 6878–84.
 40. Beeson P.B., Roberts E. Tolerance to bacterial pyrogens: I. factors influencing its development. *J. Exp. Med.* 1947; 86 (1): 29–38.
 41. Foster S.L., Hargreaves D.C., Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*. 2007; 447 (7147): 972–8.
 42. Seeley J.J., Ghosh S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101 (1): 107–19.
 43. Lehner M.D., Ittner J., Bundschuh D.S., Van Rooijen N., Wendel A., Hartung T. Improved innate immunity of endotoxin-tolerant mice increases resistance to *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection despite attenuated cytokine response. *Infect. Immun.* 2001; 69 (1): 463–71.
 44. Cavaillon J.M., Adrie C., Fitting C., Adib-Conquy M. Endotoxin tolerance: is there a clinical relevance? *J. Endotoxin Res.* 2003; 9 (2): 101–7.
 45. Pashecnkhov M.V., Popilyuk S.F., Alkhazova B.I., L'vov V.L., Fedenko E.S., Khaitov R.M., et al. Immunobiological properties of muramylpeptide fragments of peptidoglycan from Gram-negative bacteria. *Immunologiya*. 2010; 31 (3): 119–25. (in Russian)
 46. Günther J., Petzl W., Zerbe H., Schubert H.J., Koczan D., Goetze L., et al. Lipopolysaccharide priming enhances expression of effectors of immune defence while decreasing expression of pro-inflammatory cytokines in mammary epithelial cells from cows. *BMC Genomics*. 2012; 13: 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-17>
 47. Koch S.R., Lamb F.S., Hellman J., Sherwood E.R., Stark R.J. Potentiation and tolerance of toll-like receptor priming in human endothelial cells. *Transl. Res.* 2017; 180: 53–67.e4.
 48. Bagchi A., Herrup E.A., Warren H.S., Trigilio J., Shin H.-S., Valentine C., et al. MyD88-dependent and MyD88-independent pathways in synergy, priming, and tolerance between TLR agonists. *J. Immunol.* 2007; 178 (2): 1164–71.
 49. Li D., Lei H., Li Z., Li H., Wang Y., Lai Y. A novel lipopeptide from skin commensal activates TLR2/CD36-p38 MAPK signaling to increase antibacterial defense against bacterial infection. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58288. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058288>
 50. Sechet E., Telford E., Bonamy C., Sansonetti P.J., Sperandio B. Natural molecules induce and synergize to boost expression of the human antimicrobial peptide β -defensin-3. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018; 115 (42): E9869–78.
 51. Koatz A.M., Coe N.A., Cicerán A., Alter A.J. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections. *Lung*. 2016; 194 (4): 687–97.
 52. Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E., Defilippi A.C., Risso F.M., Schenone G., et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol. Lett.* 2003; 86 (1): 85–91.
 53. Ruedl C., Frühwirth M., Wick G., Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1994; 1 (2): 150–4.
 54. Puigdollers J.M., Serna G.R., Hernandez Del Rey I., Barrufet M.T., Torroella J.J. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate. *Respiration*. 1980; 40 (3): 142–9.
 55. Esposito S., Bianchini S., Bosis S., Tagliabue C., Coro I., Argentiero A., et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J. Transl. Med.* 2019; 17 (1): 284. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2040-y>
 56. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 62–8.
 57. Coates B.M., Staricha K.L., Ravindran N., Koch C.M., Cheng Y., Davis J.M., et al. Inhibition of the NOD-like receptor protein 3 inflammasome is protective in juvenile influenza A virus infection. *Front. Immunol.* 2017; 8: 782. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00782>
 58. Shi X., Zhou W., Huang H., Zhu H., Zhou P., Zhu H., et al. Inhibition of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α with etanercept provides protection against lethal H1N1 influenza infection in mice. *Crit. Care*. 2013; 17 (6): R301. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc13171>
 59. Vallabhapurapu S., Karin M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 693–733.
 60. Ding Y., Chen L., Wu W., Yang J., Yang Z., Liu S. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signaling pathway. *Microbes Infect.* 2017; 19 (12): 605–15.
 61. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 324 (8): 782–93.
 62. Lee J.S., Park S., Jeong H.W., Ahn J.Y., Choi S.J., Lee H., et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (49): abd1554. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd1554>
 63. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 497–506.
 64. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M., et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020; 584 (7821): 463–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
 65. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–80.e8.
 66. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N., et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; 181 (5): 1016–35.e19.
 67. Chua R.L., Lukassen S., Trump S., Hennig B.P., Wendisch D., Pott F., et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (8): 970–9.
 68. Sureddi A., Alizadeh J., Nabavi S.F., Berindan-Neagoe I., Cismaru C.A., Jeandet P., et al. Endoplasmic reticulum as a potential therapeutic target for covid-19 infection management? *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 882: 173288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173288>
 69. Wang C., Wang S., Li D., Wei D.Q., Zhao J., Wang J. Human intestinal defensin 5 inhibits SARS-CoV-2 invasion by cloaking ACE2. *Gastroenterology*. 2020; 153 (3). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.015>

70. Zhao H., To K.K.W., Sze K.H., Yung T.T.M., Bian M., Lam H., et al. A broad-spectrum virus- and host-targeting peptide against respiratory viruses including influenza virus and SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17986-9>
71. Telcian A.G., Zdrenghea M.T., Edwards M.R., Laza-Stanca V., Mallia P., Johnston S.L., et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017; 137: 93–101.
72. Tripathi S., Wang G., White M., Qi L., Taubenberger J., Hartsorn K.L. Antiviral activity of the human cathelicidin, LL-37, and derived peptides on seasonal and pandemic influenza A viruses. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0124706. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124706>
73. Currie S.M., Findlay E.G., McHugh B.J., Mackellar A., Man T., Macmillan D., et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e0073659. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073659>
74. Bergman P., Walter-Jallow L., Broliden K., Agerberth B., Soderlund J. The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. *Curr. HIV Res.* 2007; 5 (4): 410–5.
75. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311 (5768): 1770–3.
76. Gubatan J., Mehigan G.A., Villegas F., Mitsuhashi S., Longhi M.S., Malvar G., et al. Cathelicidin mediates a protective role of vitamin D in ulcerative colitis and human colonic epithelial cells. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26 (6): 885–97.
77. Mathysen C., Serré J., Sacreas A., Everaerts S., Maes K., Verleden S., et al. Vitamin D modulates the response of bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke extract. *Nutrients.* 2019; 11 (9): 2138. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092138>
78. Wang T.-T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J., et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004; 173 (5): 2909–12.
79. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 988. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
80. Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020; 32 (7): 1195–8.
81. Siuka D., Pfeifer M., Pinter B. Vitamin D supplementation during the COVID-19 pandemic. *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95 (8): 1804–5.
82. Xu Y., Baylink D.J., Chen C.S., Reeves M.E., Xiao J., Lacy C., et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 322.
83. Crane-Godreau M.A., Clem K.J., Payne P., Fiering S. Vitamin D deficiency and air pollution exacerbate COVID-19 through suppression of antiviral peptide LL37. *Front. Public Health.* 2020; 8: 232. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00232>
84. Leyssens C., Verlinden L., De Hertogh G., Kato S., Gysemans C., Mathieu C., et al. Impact on experimental colitis of Vitamin D receptor deletion in intestinal epithelial or myeloid cells. *Endocrinology.* 2017; 158 (7): 2354–66.
85. McGregor R., Chauss D., Freiwald T., Yan B., Wang L., Nova-Lamperti E., et al. An autocrine vitamin D-driven Th1 shutdown program can be exploited for COVID-19. *bioRxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.210161>
86. Watkins R.R., Yamshchikov A.V., Lemonovich T.L., Salata R.A. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J. Infect.* 2011; 63 (5): 321–6.
87. Pashchenkov M.V., Khaïtov M.R. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunologiya.* 2020; 41 (1): 5–18. (in Russian)
88. Vanderheiden A., Ralfs P., Chirkova T., Upadhyay A.A., Zimmermann M.G., Bedoya S., et al. Type I and type III interferons restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures. *J. Virol.* 2020; 94 (19): e00985–20. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.00985-20>
89. Lei X., Dong X., Ma R., Wang W., Xiao X., Tian Z., et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 3810. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>
90. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Bouscier J., Smith N., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369 (6504): 718–24.
91. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M., et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01410-20>
92. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179: 104811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>
93. Zhao J., Wohlford-Lenane C., Zhao J., Fleming E., Lane T.E., McCray P.B., et al. Intranasal treatment with Poly(I:C) protects aged mice from lethal respiratory virus infections. *J. Virol.* 2012; 86 (21): 11 416–24.
94. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19 (2): 181–93.
95. Israelow B., Song E., Mao T., Lu P., Meir A., Liu F., et al. Mouse model of SARS-CoV-2 reveals inflammatory role of type I interferon signaling. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (12): e20201241. DOI: <https://doi.org/10.1084/JEM.20201241>
96. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P., et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 28 (3): 455–64.e2.
97. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. Interferon-α2b treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
98. Du L., Zhao G., Lin Y., Sui H., Chan C., Ma S., et al. Intranasal Vaccination of Recombinant adeno-associated virus encoding receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) spike protein induces strong mucosal immune responses and provides long-term protection against SARS-CoV infection. *J. Immunol.* 2008; 180 (2): 948–56.
99. Wu S., Zhong G., Zhang J., Shuai L., Zhang Z., Wen Z., et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 4081. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1>
100. Hassan A.O., Kafai N.M., Dmitriev I.P., Fox J.M., Smith B.K., Harvey I.B., et al. A Single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>
101. Zhu F.C., Li Y.H., Guan X.H., Hou L.H., Wang W.J., Li J.X., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020; 395 (10240): 1845–54.
102. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 6736 (20): 1–11.
103. Sheahan T., Morrison T.E., Funkhouser W., Uematsu S., Akira S., Baric R.S., et al. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV. *PLoS Pathog.* 2008; 4: e1000240. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000240>
104. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A., Katze M.G., Heise M.T., et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *MBio.* 2015; 6 (3): 1–14.
105. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J. V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324 (13): E1–12.
106. Kulkarni N.N., Gunnarsson H.I., Yi Z., Gudmundsdottir S., Sigurjonsson O.E., Agerberth B., et al. Glucocorticoid dexamethasone down-regulates basal and vitamin D3 induced cathelicidin expression in human monocytes and bronchial epithelial cell line. *Immunobiology.* 2016; 221 (2): 245–52.
107. Lan S.H., Lai C.C., Huang H.T., Chang S.P., Lu L.C., Hsueh P.R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56 (3): 106103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>

108. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30 (3): 269–71.
109. Kužnik A., Benčina M., Švajger U., Jeras M., Rozman B., Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J. Immunol.* 2011; 186 (8): 4794–804.
110. Lee J., Chuang T.H., Redecke V., She L., Pitha P.M., Carson D.A., et al. Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: activation of toll-like receptor 7. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (11): 6646–51.
111. Hussain N., Chung E., Heyl J., Hussain B., Oh M., Pinon C., et al. A meta-analysis on the effects of hydroxychloroquine on COVID-19. *Cureus.* 2020; 12 (8): e10005. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.10005>
112. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444 (7121): 860–7.
113. Franceschi C., Capri M., Monti D., Giunta S., Olivieri F., Sevini F., et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.* 2007; 128 (1): 92–105.

Сведения об авторах

Пинегин Борис Владимирович – д.м.н., проф., зав. отделом иммунодиагностики и иммунокоррекции ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Москва, Российская Федерация; e-mail: bvpinegin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8329-212X>

Пашенков Михаил Владимирович – д.м.н., и.о. заведующего лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Москва, Российская Федерация; e-mail: mvpashenkov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6995-1790>

Пинегин Владимир Борисович – к.м.н., доц. кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Российская Федерация; e-mail: vbpinegin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5159-1440>

Хантов Рахим Мусаевич – д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, России; Москва, Российская Федерация; e-mail: rkhaitov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>

Authors' information

Boris V. Pinegin – MD, Prof., Head of the Department of Immunodiagnosics and Immunocorrection of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: bvpinegin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8329-212X>

Mikhail V. Pashenkov – MD, Acting Head of the Laboratory of Clinical Immunology of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: mvpashenkov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6995-1790>

Vladimir B. Pinegin – PhD, Associate Prof. of Department of Skin and Venereal Diseases of the I.M. Sechenov FMSMU (Sechenov University) of the MOH of Russia; Moscow, Russian Federation; e-mail: vbpinegin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-5159-1440>

Rakhim M. Khaitov – MD, Prof., Academician of RAS, Scientific Advisor of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: rkhaitov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>