

**PATOGENÉZA OCHORENIA COVID-19 A JEHO DOPAD NA VRODENÚ IMUNITU
ASOCIOVANÚ S VÍRUSOVOU SEPSOU S IMUNITNOU ODCHÝLKOU
PATHOGENESIS OF COVID-19 AND ITS IMPACT ON INNATE IMMUNITY ASSOCIATED
WITH IMMUNE-DEVIATION VIRAL SEPSIS**

BOTEK Norbert^{1,2,3}, TESÁKOVÁ Barbora¹, NICODEMOU Andreas^{1,3}, MELNIKOV Kamila²

¹ GAMMA-ZA, s.r.o., Trenčín

² Katedra laboratórných vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave

³ Lambda Life a.s., Bratislava

ABSTRAKT

Východiská: Infekčným agensom ochorenia COVID-19 je vírus SARS-hCoV-2, ktorý spôsobuje respiračné ochorenia a je zodpovedný za nekontrolovanú imunitnú reakciu, následkom čoho je vznik cytokínovej búrky.

Cieľ: Cieľom tohto príspevku je získať stručný prehľad o aktuálnom ochorení COVID-19, jeho patogenéze a imunopatologických reakciách asociovaných s laboratórnymi parametrami.

Metodika: Pri tvorbe článku sme vychádzali z vedeckých štúdií, pričom najviac boli využívané databázy PubMed, SCOPUS a Web of Science.

Výsledky: Zistilo sa, že u všetkých pacientov s COVID-19 bol detekovaný mononukleárny zápalový infiltrát v pľúcnom parenchýme, tvorený predovšetkým imunitnými bunkami napr. lymfocytov a makrofágov.

Kľúčové slová: Imunopatologické reakcie pri COVID-19. Patogenéza COVID 19. Cytokínová búrka. SARS-hCoV-2.

ABSTRACT

Background: The infectious agents of COVID-19 is the SARS-hCoV-2 virus, which causes respiratory diseases and is responsible for an uncontrolled immune response, resulting in a cytokine storm.

Aim: The aim of this paper is to obtain a brief overview of the current disease COVID-19, its pathogenesis and immunopathological reactions associated with laboratory parameters.

Methodology: In creating the article, we based on scientific studies, with the most used databases PubMed, SCOPUS and Web of Science.

Results: It was found that in all patients with COVID-19 a mononuclear inflammatory infiltrate was detected in the lung parenchyma formed mainly by immune cells e.g. lymphocytes and macrophages.

Conclusion: Through studies we obtained a general overview of pathological immune processes in COVID-19.

Key words: Immunopathological reactions in COVID-19. Pathogenesis of COVID 19. Cytokine storm. SARS-hCoV-2.

ÚVOD

Ľudské koronavírusy (hCoV) sú najväčšou skupinou vírusov patriacich do radu *Nidovirales*, ktoré zahŕňajú rodiny *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Me-*

soniviridae a *Roniviridae*. *Coronavirinae* predstavujú jednu z dvoch podskupín *Coronaviridae* rodiny, druhou je *Torovirinae*. *Coronavirinae* sa ďalej delia do štyroch rodov, alfa, beta, gama a delta koronavírusy [1].

hCoV sa stali hlavným patogénom spôsobujúcim ohniská respiračných infekcií. Respiračné patogény patriace do tejto veľkej rodiny vírusov môžu spôsobiť respiračné, enterické, hepatálne a neurologické ochorenia u všetkých živočíšnych druhov vrátane tiav, dobytky, mačiek a netopierov [2, 3]. Doteraz bolo identifikovaných 7 ľudských hCoV schopných infikovať ľudí. Niektoré z hCoV boli identifikované v polovici 60 rokov minulého storočia, zatiaľ čo iné boli zistené v novom tisícročí [4, 5].

METODIKA

Pri tvorbe článku sme vychádzali z vedeckých štúdií, pričom najviac boli využívané databázy PubMed, SCOPUS a Web of Science. Pomocou kľúčových slov napr. imunopatologické reakcie pri COVID-19, patogenéza COVID 19, cytokínová búrka, SARS-hCoV-2 sme vyhľadávali odborné články vo vyššie uvedených databázach.

VÝSLEDKY

Na základe vedeckých poznatkov sme zhrnuli základné informácie o SARS-hCoV-2, ktorý spôsobuje ochorenie COVID 19 a jeho dopad na bunkovú imunitu v asociácii s mechanizmom cytokínovej búrky.

Štruktúrne proteíny SARS-hCoV 2

Koronavírusové viróny sú špecifické s priemerom približne 125 nm. (FEHRN) a svojou povrchu nesú Hrotový, „Spike“ (S) glykoproteín je veľký, multifunkčný vírusový transmembránový proteín triedy I. Veľkosť tohto S glykoproteínu je 1160 – 1400 aminokyselín. Funkčne je potrebný na vstup

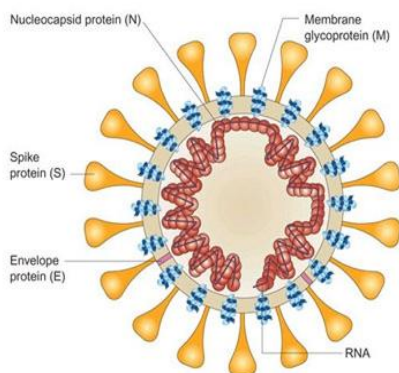
infekčných viriónových častíc do bunky, prostredníctvom interakcie s rôznymi hosťateľskými bunkovými receptormi. Pôsobí predovšetkým ako kritický faktor pre tkanivový tropizmus. Je jediným životne dôležitým imunodominantným proteínom ľudského koronavírusu, so schopnosťou indukovať imunitné reakcie hosťateľa. Ektodomény vo všetkých hCoV S proteínoch majú podobné domény, ktoré sú rozdelené do dvoch podjednotiek S1 a S2 [6].

Membránový (M) proteín patrí medzi najrozšírenejšie vírusové proteíny prítomné vo vonkajšej časti viriónu, a dáva vírusovému obalu definitívny tvar. Vyznačuje sa prítomnosťou troch transmembránových domén, lemovaných krátkym aminokoncom mimo viriónu a dlhým karboxylovým koncom vo virióne [7].

Dôležité je poznamenať, že M proteín ľudského koronavírusu, spôsobujúci SARS hCoV-2, nemá aminokyselinovú substitúciu v porovnaní s SARS-hCoV [4]. Obalový (E) proteín je najzáhadnejším z hlavných štrukturálnych proteínov. Zodpovedá za multifunkčnú úlohu v patogenéze a uvoľňovanie vírusu, ktorý funguje ako viroporín – iónový kanál [8]. Nukleokapsidový (N) proteín koronavírusu je viacúčelový. Medzi jeho hlavné funkcie patria: úloha pri komplexnej tvorbe vírusu, uľahčenie interakcie M proteínu potrebnej počas zostavovania viriónu a zvýšenie účinnosti transkripcie vírusu – vid' obrázok. č.1 [9].

Jadrové kyvadlové proteíny (Nsps) a doplnkové proteíny

Okrem vyššie popísaných štrukturálnych proteínov obsahuje genóm SARS-CoV-2 15 nsps (nsp1 až nsp10 a nsp12 až nsp16) a 8 ďalších doplnkových proteínov. Všetky tieto proteíny majú špecifické úlohy pri replikácii vírusov [10, 11].



Obrázok 1 Schéma koronavírusu a jeho proteínov [12]

Vlastnosti genómu SARS-hCoV-2

Genómová štruktúra všetkých hCoV je podobná, kde 5' koniec o veľkosti 20 – 22 kb nesie gén s enzymatickou aktivitou nazývaný tiež ako „gén replikázy“ [13, 14]. Genóm SARS-hCoV-2 pozostáva z 15-tich ORF oblastí kódovaných do 29-tich proteínov. Na 5' konci genómu má ORF1ab a ORF1a, ktoré kódujú 1ab respektíve 1a polypeptid. Terminálna časť genómu 3' predstavuje kódujúcu oblasť pre štyri štrukturálne proteíny (S proteín, M proteín, E proteín a N proteín) a deväť doplnkových proteínov [15]. Pri porovnaní sekvencií kódujúcich S proteín u alfa a beta variantov hCoV boli identifikované dve významné genómové oblasti, ktoré na základe štrukturálnych štúdií a biochemických pokusov, boli rozanalyzované ako miesto s inzerciou 12 nukleotidov kódujúce 4 aminokyseliny. Tým vzniká na povrchovom S proteíne SARS-hCoV-2 funkčné polybázické (furínové) štiepne miesto umiestnené na rozhraní S1 a S2 podjednotky, ktoré nebolo lokalizované v žiadnom genóme beta variantu hCoV [16].

Patogenéza SARS-hCoV-2

Prvým kritickým krokom vírusu je väzba glykozylovaného hrotu S proteínu so špecifickým bunkovým receptorom, ktorý spúšťa kaskádu proteolytických dejov vedúcich k fúzii bunkových a vírusových membrán [17].

Kľúčový objav v porozumení mechanizmu infekcie SARS-hCoV-2 sa týka procesu väzby androgénne reagujúcej transmembránovej serínovej proteázy 2 (TMPRSS2), ktorá je špecifická hlavne pre epiteliálne tkanivá vrátane tráviaceho traktu absorbných enterocytov a dýchacieho traktu v ktoro sú exprimované v alveolárnych pneumocytoch typu 2, čo zapríčiňuje ľahší vstup tohto vírusu do dýchacích ciest štiepením vírusového S proteínu. Potenciálne cieľové tkanivá pre SARS hCoV, by mali preto koexprimovať receptory ACE a TMPRSS. Touto membránovou fúziou sa umožňuje internalizácia vírusovej RNA do cytoplazmy hosťateľskej bunky. Vzhľadom na expresiu receptoru ACE2 lokalizovaného na imunitných bunkách, vrátane monocytov/makrofágov a lymfocytov, nie je jasné, či SARS-hCoV-2 môže priamo infikovať určité imunitné bunky, a spôsobiť tak poškodenie imunitných buniek [17, 18]. SARS-hCoV-2 je schopný infikovať široké spektrum ľudských buniek, od pľúcnych buniek po endotelové, spojivkové a črevné bunky, pričom hlavným cieľom je respiračná oblasť [17].

Bolo dokázané, že SARS-hCoV-2 napáda aj intestinálny trakt a výsledkom zápalového procesu, môže prísť až perforácia čreva. To má za následok prechod oportúnnych mikroorganizmov z čreva do brušnej dutiny [7].

Vírusovú infekciu zaisťuje aktivita niekoľkých endoproteáz. Zahŕňa hostiteľské a vírusové proteázy, ktoré patria do triedy serínových a cysteínových proteáz. Proteázy hostiteľskej bunky (ktoré sú nápomocné v priebehu intracelulárnej a extracelulárnej fázy cyklu) a proteázy vírusu pôsobia spoločne tak, aby regulovali a koordinovali konkrétne kroky šírenia vírusu, ako napríklad vstup a replikácia vírusu, zrenie polyproteínu a vytvorenie nových viriónov a ich následné uvoľnenie do extracelulárneho prostredia [19].

Imunopatológia spôsobená SARS-hCoV-2

Infekcia SARS-hCoV-2 môže aktivovať vrodenú ako aj adaptívnu imunitu. Ukázalo sa, že infikovanie mononukleárných buniek vírusom SARS-hCoV-2, môže v neskoršej fáze ochorenia viesť k masívnej zápalovej reakcii, ktorá môže spôsobiť lokálne a systémové poškodenie tkaniva [20]. Takáto imunitná odpoveď vedie k nahromadeniu leukocytov a zvýšenej sekrécie cytokínov, čo vedie k systémovej zápalovej reakcii označenej ako syndróm aktivácie makrofágov (MAS) alebo sekundárnej hemofagocytárnej lymfocytózy, ľudovo nazývané cytokínová búrka (CS) [21, 22].

Pravdepodobne existuje niekoľko mechanizmov spôsobujúcich lymfopéniu pozorovanú u pacientov s COVID-19, vrátane účinkov cytokínov, kde dokázali Diao a kol. a Wan a kol., koreláciu medzi lymfopéniou a IL-6 a IL-10 a TNF- α [23, 24].

Recirkulácia T lymfocytov v krvi, môže byť inhibovaná cytokínmi, ako je IFN-I a TNF- α a to prostredníctvom podpory retencie T lymfocytov v lymfoidných orgánoch a adhérenciou na endotel. Okrem toho dochádza k aktivácii silnej humorálnej imunitnej odpovedi, čo dokazuje prítomnosť vírusovo špecifických Ig triedy IgM, IgG a IgA a neutralizujúcich protilátok IgG pár dní po infekcii. Niekoľko štúdií preukázalo sérokonverziu vyskytujúcu sa u pacientov s COVID-19 medzi 7 - 14 dňom po nástupe prvých symptómov s pretrvávajúcimi titrami protilátok po úspešnom zlikvidovaní vírusu [21].

Pretrvávajúca stimulácia vírusovým antigénom vedie k zníženiu počtu NK a CD8+ T lymfocytov, čo má za následok pokles efektorových funkcií

a tiež proliferácie kapacity. Tieto vyčerpané bunky sú označované ako T_{ex} (Exhausted T cells) kde je zjavná expresia inhibičných receptorov vrátane člena A inhibičného receptora NK (NKG2A) a CD 279 na subpopuláciách supresívnych neutrofilov. Súčasne dlhodobjšia stimulácia vírusovým antigénom podporuje lymfopéniu indukciou apoptózy lymfocytov [25, 9]. Významný je tiež fakt, že u pacientov v rekonvalescencii, sa po terapii obnovil nielen počet NK a CD8+ T buniek ale aj sa znížila expresia NKG2A receptorov [26].

Mechanizmus cytokínovej búrky pri rozvoji ARDS pri ochorení COVID-19

Experimenty, ktoré využívali respiračné epitelové bunky demonštrujú, že uvoľnenie imunitných modulátorov, ako sú cytokíny a chemokíny je oneskorené, čo bráni zhromažďovaniu dendritických buniek a makrofágov v počiatocného štádia SARS-hCoV-2 infekcie. Následne bolo zistené, že bunky znižujú indukciu antivírusových interferónov a naopak, zvyšujú indukciu prozápalových cytokínov predovšetkým IL-1, IL-6 a TNF, a chemokínov CCL-2, CCL-3 a CCL-5 [13, 27].

Imunitné bunky THP-1, makrofágy a dendritické bunky, udržiavajú oneskorené, ale zvýšené hladiny prozápalových cytokínov a chemokínov. Štúdie o infekcii MERS-hCoV ukázali, že hlavnými producentami interferónov sú plazmocytoidné dendritické bunky a nie mononukleárne makrofágy alebo iné dendritické bunky [28].

Tie, pri oneskorení uvoľnení IFN, bránia antivírusovej odpovedi organizmu v počiatocnej fáze infekcie SARS-hCoV a MERS-hCoV [29].

Rýchly a trvalý nárast cytokínov a chemokínov prispieva k mnohým ďalším zápalovým bunkám, ako sú neutrofile a monocyty, čo vedie k neúmernej infiltrácii zápalových buniek do alveolárneho tkaniva spojenej, s následným poškodením pľúcneho parenchýmu. Nahromadené mononukleárne makrofágy sa aktivujú prostredníctvom povrchových receptorov IFN α/β a začnú vylučovať viac monocytových chemoatraktantov (ako CCL2, CCL7, CCL12), čo vedie k ďalšiemu priťahovaniu a agregácii mononukleárných makrofágov [30]. IFN α/β a iné prozápalové cytokíny vylučované mononukleárnymi makrofágmi taktiež podporujú apoptózu T lymfocytov, čo ďalej bráni vírusovému klírensu. Ďalším výsledkom vírusovej replikácie a nekontrolovateľnej prozápalovej cytokínovej odpovede je iniciácia apoptózy buniek respiračného epitelu a buniek

endotelu. Apoptóza respiračných endotelových buniek vedie k vaskulárnemu presakovaniu a následne k alveolárnemu edému. Následne môže dôjsť k narušeniu bariéry pľúcnych mikrovaskulárnych a alveolárnych epitelových buniek, čo spôsobí hypoxiu [21].

U všetkých pacientov s COVID-19 bol zistený mononukleárny zápalový infiltrát v pľúcnom parenchýme tvorený predovšetkým z lymfocytov (CD4+ a CD8+) a makrofágov. Zistilo sa, že práve CD4+ T lymfocyty sa agregujú okolo malých ciev často obsahujúcich mikrotromby. Štúdie taktiež ukázali, že u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 dochádza k vyčerpaniu periférnych NK buniek, ktoré vykazujú vyčerpaný fenotyp. U pacientov napojených na pľúčne ventilátory boli primárne vyčerpané antivírusové cytotoxické CD56dim NK bunky, zatiaľ čo CD56high NK bunky vykazovali len zníženú produkciu periférnych [31].

Ako súčasný alternatívny popis cytokínovej búrky je navrhnutý klinický pojem komplexná vírusová sepsa s imunitnou odchýlkou. Deti často nemajú žiadne alebo len mierne príznaky infekcie SARS-hCoV-2, ale v zriedkavých prípadoch sa u nich môže 1 až 2 mesiace po infekcii prejavovať multisystémový zápalový syndróm u detí. Symptómami sú horúčka, multiorgánová dysfunkcia, Kawasakiho choroba a detská vaskulitída [9].

Klinická patológia ochorenia COVID-19

Priemerná inkubačná doba COVID-19 sa pohybuje v rozmedzí od 2,1 až 11,1 dňa s priemerom 6,4 dňa [32]. Podobne, ako to bolo v predchádzajúcich infekciách SARS a MERS, tak aj COVID-19 má závažnú symptomatológiu predovšetkým u ľudí nad 50 rokov. Pacienti s ochorením COVID-19 majú tiež zvýšené riziko tromboembolizmu vrátane disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie. Zistené boli tiež aj kožné prejavy ako je erytematózny exantém, kožná vaskulitída, urtikária a pľuzgiere podobné kiahňam [18].

Laboratórne parametre

Diagnóza COVID-19 je stanovená na základe klinických symptómov a ďalej je potvrdená dôkazom vírusového špecifického úseku nukleovej kyseliny na základe detekcie PCR reakcie infikovaných sekrétov (výterov), CT zobrazenia hrudníka alebo röntgenového vyšetrenia pľúc [7].

Biochemické krvné markery, ako sú albumín, laktátdehydrogenáza, CRP a bunkové markery ako

počet, neutrofilov a lymfocytov, ktoré poskytujú určitú prognózu a monitoring aktuálneho stavu u pacienta pri ochorení COVID-19. V priebehu COVID-19 môžu pacienti vykazovať leukocytózu, leukopéniu s lymfocytopéniou, hypoalbuminémiu, ako aj zvýšené hodnoty laktát dehydrogenázy, aspartát transaminázy, alanínaminotransferázy a bilirubínu [33]. Lymfopénia je spojená so závažným stavom pacienta a vysokou úmrtnosťou. Pacienti s ochorením COVID-19, ktorí potrebovali liečbu a hospitalizáciu na JIS oddelení, mali v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli na jednotke intenzívnej starostlivosti, vyššie plazmatické hladiny prozápalových cytokínov (IL2, IL10, IL7, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A a TNF α), zvýšený celkový počet bielych krviniek, vyššie hladiny D-diméru, kreatínkinázy, ferritínu, CRP a kreatinínu. Podobné laboratórne nálezy boli pozorované aj u detí s COVID-19 ochorením [3].

ZÁVER

Prostredníctvom štúdií sme získali všeobecný prehľad o patologických imunitných procesoch pri ochorení COVID-19, ktorého pôvodcom je SARS-hCoV-2. Pochopením princípu imunitnej patológie pri vyššie spomínanom ochorení, vzniká široká škála možnosti diagnostiky napr. antigén špecifických T buniek, ktoré nám zabezpečujú bunkovú imunitu, ktorým sa budeme venovať aj v našom ďalšom výskume.

Pod'akovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Vývoj a implementácia imunomodulačnej bunkovej terapie v boji proti pandémie COVID-19, kód projektu v ITMS2014+ : 313011ATT8, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] MALIK Y.A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian Journal of Pathology*, 2020; 42 (1): 3-11.
- [2] BERKHOUT B., VAN HEMERT F. On the biased nucleotide composition of the human coronavirus RNA genome. *Virus Research*. 2021; 202: 41-47.
- [3] HUANG C., WANG Y., LI X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506.

- [4] DHAMA K., KHAN S., TIWARI R. et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021; 33 (4): 20-28.
- [5] MILLET J.K., JAIMES J.A., WHITTAKER G.R. Molecular diversity of coronavirus host cell entry receptors. *FEMS Microbiology reviews*. 2021; 45 (3): 1-39.
- [6] DELMAS B., LAUDE H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *Journal of Virology*. 1990; 64 (11): 5367-5375.
- [7] PALLATH M.M., AHIRWAR A.K., TRIPATHI S.C. et al. COVID-19 and nutritional deficiency: a review of existing knowledge. *Hormone Molecular and Clinical Investigation*. 2021; 42 (1): 77-85.
- [8] RUCH T.R., MACHAMER C.E. The coronavirus E protein: Assembly and beyond. *Viruses*. 2019; 4 (3): 363-382.
- [9] SCHULTZE J.L., ASCHENBRENNER A. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*. 2021; 184 (7): 1671-1692
- [10] CRESSWELL-CLAY E., PERIWAL V. Genome-wide covariation in SARS-CoV-2. *Mathematical Biosciences*. 2021; 341.
- [11] KIRTIPAL N., BHARADWAY S., KANG S.G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020; 85: 1-15.
- [12] PEIRIS J.S.M., GUAN Y., YUEN K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine*. 2004; 10: 88-97.
- [13] ACONTI P., CARAFFA A., GALLENGA C.E. et al. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: A promising inhibitory strategy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2020; 34 (6): 971-1975.
- [14] FEHR A.R., PERLMAN S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1282 (1): 1-23.
- [15] AL-QAANEH A.M., ALSHAMMARI T., ALDAHAN R. et al. Genome composition and genetic characterization of SARS-hCoV-2. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021; 28 (3): 1978-1989.
- [16] ANDERSEN K.G., RAMBAUT A., LIPKIN W.I. et al. The proximal origin of SARS-hCoV-2. *Nature Medicine*. 2020; 26 (4): 450-452.
- [17] GIOIA M., CIACCIO C., CALLIGARI P. et al. Role of proteolytic enzymes in the COVID-19 infection and promising therapeutic approaches. *Biochem Pharmacology*. 2021; 182.
- [18] SHANMUGAM CH., MOHAMMED A., RAVURI S. et al. COVID-19 – A comprehensive pathology insight. *Pathology, research and practice*. 2020; 216 (10): 1-8.
- [19] SIMMONS G., ZMORA P., GIERER S. et al. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: Cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Research*. 2013; 100 (3): 605-614.
- [20] ZHANG X., TAN Y., LING Y. et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020; 583 (7816): 437-440.
- [21] ANKA A.U. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021; 93 (4).
- [22] MIJASAKA M. COVID-19 and immunity: quo vadis? *International Immunology*. 2021; 33 (10): 507-513.
- [23] DIAO B., WANG CH., TAN Y. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11: 827.
- [24] WAN S., XIANG Y., FANG W. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (7): 797-806.
- [25] CHIAPPELLI F., KHAKSHOY A. COVID-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformation*. 2020; 16 (3): 219-222.
- [26] ZHENG M., GAO Y., WANG G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020; 17 (5): 533-535.
- [27] COSTELA-RUIZ V., ILLESCAS-MONTES R., PUERTA-PUERTA J.M. et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2020; 54: 62-75.
- [28] PANTANZI I., AL-QAHTANI A.A., ALHAMLAN F.S. et al. SARS-CoV-2/ACE2 Interaction Suppresses IRAK-M Expression and Promotes Pro-Inflammatory Cytokine Production in Macrophages. *Frontiers in immunology*. 2021;12.
- [29] LAU S.K.P., LAU C.C.Y., CHAN K.H. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines

- and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *Journal of General Virology*. 2021; 94 (12): 2679-2690.
- [30] CHANNAPPANAVAR R., PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017; (39): 529-539.
- [31] GUSTINE J.N., JONES, D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *The American Journal of Pathology*. 2020; 191 (1): 4-17.
- [32] LAI C.C., SHIH T.P., KO W.C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 55 (3): 105924.
- [33] LIU Y., YANG Y., ZHANG C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020; 63 (3): 364-374.