

УДК 578.233.22/.24:578.834.1«COVID-19»[616-092:612.017.11

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-107-115

## РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

И.А.Синякин<sup>1</sup>, И.А.Андреевская<sup>2</sup>, Н.А.Ишутина<sup>2</sup>, Т.А.Баталова<sup>1</sup>, Н.Р.Григорьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В данном обзоре обобщена имеющаяся информация о роли Toll-подобных рецепторов (TLRs) в патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Точный патогенез COVID-19 и роль каждого компонента врожденного и адаптивного иммунитета до сих пор не известны. **Цель.** Обсуждение возможной роли TLRs в иммунном ответе при COVID-19 инфекции. **Результаты.** Анализ литературы в базе данных PubMed показал, что в механизме проникновения SARS-CoV-2 и лизисе альвеолоцитов II типа лежит связывание спайкового S-гликопротеина или капсидного белка М вируса с рецептор-связывающим доменом ACE2 на поверхности эпителиальных клеток. Миграция и инфильтрация воспалительных клеток приводит к сверхактивации TLR4 на поверхности альвеолоцитов и бронхиального эпителия, смещая процесс к MyD88-зависимой острой воспалительной сигнализации и гиперсекреции провоспалительных цитокинов, вызывающих «цитокиновый шторм» и развитие тяжелых осложнений COVID-19 инфекции, в частности, острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности, патологии внутренних органов, а, в некоторых случаях, смерти пациента. **Заключение.** Возможно, предположить, что TLRs оказывают воздействие на иммунный ответ при инфекции COVID-19. Как антагонисты, так и агонисты TLRs, в зависимости от их типа, могут быть исследованы для определения терапевтического и негативного воздействия при COVID-19 инфекции. Следует проводить дальнейшее исследование по изучению TLRs и путей активации цитокиновой экспрессии, поскольку они указывают на прямую связь со смертностью и восприимчивостью к вирусу. Биоинформатические исследования также могут помочь лучше понять взаимодействие TLRs с белками и РНК возбудителя SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** иммунитет, патогенез COVID-19 инфекция, Toll-подобные рецепторы.

## ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN COVID-19 PATHOGENESIS

I.A.Sinyakin<sup>1</sup>, I.A.Andrievskaya<sup>2</sup>, N.A.Ishutina<sup>2</sup>, T.A.Batalova<sup>1</sup>, N.R.Grigor'ev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>2</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** This review summarizes the available information on the role of Toll-like receptors (TLRs) in the pathogenesis of the novel coronavirus infection COVID-19 induced by SARS-CoV-2. The exact pathogenesis of COVID-19 and the role of each component of innate and adaptive immunity are still unknown. **Aim.** Discussion of the possible role of TLRs in the immune response in COVID-19 infection. **Results.** Analysis of the literature in the PubMed database showed that the mechanism of penetration of SARS-CoV-2 and lysis of type II alveolocytes is the binding of the spike S-glycoprotein or capsid protein M of the virus to the receptor-binding domain of ACE2 on the surface of epithelial cells. Migration and infiltration of inflammatory cells leads to overactivation of TLR4 on the surface of alveolocytes and bronchial epithelium, shifting the process to MyD88-dependent acute inflammatory signaling and hypersecretion of pro-

### Контактная информация

Ирина Анатольевна Андреевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Для цитирования:

Синякин И.А., Андреевская И.А., Ишутина Н.А., Баталова Т.А., Григорьев Н.Р. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.107–115. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-107-115

### For citation:

Sinyakin I.A., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Batalova T.A., Grigor'ev N.R. Role of Toll-like receptors in COVID-19 pathogenesis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):107–115 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-107-115

inflammatory cytokines that cause a “cytokine storm” and the development of severe complications of COVID-19 infection, in particular, acute respiratory infections, respiratory distress syndrome, pathology of internal organs, and, in some cases, the death of the patient. **Conclusion.** It is possible to suggest that TLRs have an impact on the immune response in COVID-19 infection. Both antagonists and agonists of TLRs, depending on their type, can be examined to determine the therapeutic and negative effects of COVID-19 infection. Further research is needed to investigate TLRs and pathways for activating cytokine expression, as they indicate a direct relationship with mortality and virus susceptibility. Bioinformatic research can also help to better understand the interaction of TLRs with proteins and RNA of the SARS-CoV-2.

*Key words: immunity, pathogenesis of COVID-19 infection, Toll-like receptors.*

Тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS), вызванный коронавирусом SARS-CoV, впервые был зарегистрирован в ноябре 2002 года в южном Китае, заболевание характеризовалось вирусной пневмонией с атипичным течением, быстро прогрессирующей до дыхательной недостаточности. В конце 2019 года в Китае (Ухане) в образцах жидкости, взятой из лёгких пациентов с пневмонией впервые был обнаружен вирус «нового типа» – SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года). В начале 2020 года заболевание приобрело характер пандемии [1].

Toll-подобные рецепторы (TLRs) принадлежат к семейству рецепторов врожденного иммунного ответа, который играет важную роль в регуляции цитокиновой экспрессии, опосредованной активации адаптивного иммунитета [2, 3].

Известно, что врожденный иммунитет защищает организм от патогенов различной природы (бактерии, вирусы, грибки, простейшие). Новые исследования мезенхимальных стволовых клеток показали, что они могут способствовать противовоспалительному ответу в пораженных тканях за счет увеличения противовоспалительных цитокинов и макрофагов M2 (фенотип) у пациентов с COVID-19, особенно при тяжелой форме заболевания [4]. Пути активации TLRs, как компонента врожденного иммунитета, могут быть вовлечены в патогенез COVID-19, поскольку ряд исследований показал, что TLRs играют важную роль в проникновении SARS-CoV-2 в клетку [2].

Аутопсийное исследование легочной ткани при инфекции SARS-CoV-2 показало, что основными изменениями являются: диффузное альвеолярное повреждение; альвеолярный отек с выделением белкового экссудата и, как следствие, утолщение стенок альвеол; выраженная десквамация альвеолоцитов и образование гиалиновых мембран, свидетельствующих о признаках острого респираторного дистресс-синдрома [5]. Также исследователи обнаружили многоядерные синцитиальные (мононуклеарные) клетки с характерными крупными ядрами, амфотильной зернистостью в цитоплазме. Они были локализованы во внутриальвеолярном пространстве, указывая на цитопатическое действие вируса; также наблюдалась картина воспалительной инфильтрации лимфоцитами в легочной ткани [6].

CD8+T-клетки содержат большое количество цито-

токсических гранул, главным образом перфорина и гранулизина, которые вызывают тяжелое иммунное повреждение клеток у пациентов с COVID-19 [6]. Разрушенные клетки альвеолярного эпителия, усиленная секреция мокроты и экссудативная фаза воспаления значительно угнетают вентиляционную функцию легких, приводя к гипоксемии, гипотензии и, в тяжелых случаях, к шоку [5].

COVID-19 считается системным заболеванием, поражающим не только дыхательную систему, но и сердце, печень, почки. Тяжесть и летальность при COVID-19 зависят от площади очага повреждения сердечной мышцы и кровеносных сосудов. Потребность миокарда в кислороде увеличивается во время инфекционного процесса, а повышение скорости метаболизма приводит к увеличению нагрузки на миокард, что в дальнейшем вызывает дисбаланс между пред- и постнагрузкой. В дополнение к респираторному дистресс-синдрому присоединяется метаболический ацидоз, нарушение водно-электролитного обмена и активация нейрогуморальных систем, что может привести к асистолии или вызвать развитие злокачественных аритмий [7].

Острое повреждение почек также является серьезной проблемой, наблюдаемой у пациентов с COVID-19. В одном из исследований авторы указали на то, что у пациентов, умерших от COVID-19, наблюдалось генерализованное острое повреждение проксимальных канальцев, а также наличие частиц коронавируса в подоцитах и эпителиоцитах почечных канальцев [8]. Кроме того, следует обращать внимание на гипотензию, повреждение и сужение микрососудов, снижение почечной перфузии, факторов гемостаза у пациентов с подтвержденным диагнозом [9].

SARS-CoV-2 проявляет нейротропные свойства [10] и вызывает ряд неврологических заболеваний, включая синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера, полиневриты и эпилепсию [11, 12]. Так, Al Saiegh et al. [13] сообщали об ишемическом и геморрагическом поражении головного мозга у пациентов с COVID-19, которые часто ассоциируются с нейровоспалением и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, сопровождаются головной болью и потерей сознания, что позволяет предположить разрушение структур гематоэнцефалического барьера SARS-CoV-2.

Иммунный ответ против SARS-CoV-2, как и против других вирусов, начинается с активации ряда рецепто-

ров распознавания образов (PRRs). Во время поверхностного связывания, эндосомального транспорта, цитозольного разуплотнения, РНК-полимеризации и трансляции в клетке-хозяине, вирусные липиды, белки и РНК распознаются различными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs) в клеточной мембране, эндосомах и цитоплазме. Это распознавание продолжается на протяжении всего жизненного цикла вируса в клетке-хозяине. В отличие от других вирусов, которые проникают в клетку хозяина по эндоцитарному либо неэндоцитарному пути, SARS-CoV-2 осуществляет преимущественное слияние с мембраной эндосомы через путь взаимодействия клатрин/кальвеолин [14].

Известно, что существует 13 типов Toll-подобных рецепторов, найденных у млекопитающих, которые могут связывать различные лиганды и продуцироваться в организме разными типами клеток. У человека существует 10 Toll-подобных рецепторов (TLR1-TLR10). Установлено, что TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 локализуются в клеточной мембране, а TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 – в эндосомах [4]. TLRs экспрессируются на различных иммунных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, Т- и В-клетки [15].

Функцией TLR3 является распознавание двухцепочечной РНК (dsРНК). TLR4 распознает липополисахарид (LPS) грамотрицательных бактерий; TLR7/8 распознают одноцепочечную РНК (ssРНК); TLR9 распознает метилированные CpG ДНК-мотивы [4].

Основными путями трансдукции сигналов TLRs являются: MyD88 (цитозольный адаптерный белок) и TIR-домен – TRIF (Toll-рецепторассоциированный активатор интерферона), также известный как TICAM1. Белки TRAF (фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) и IRAK (киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1) вызывают в дальнейшем активацию ядерного фактора каппа  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и регуляторного фактора интерферона (IRF), что, в свою очередь, приводит к продукции IFN I типа и провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-12. Кроме того, TLRs опосредованно играют роль в адаптивной иммунной системе, контролируя экспрессию костимулирующих молекул [16].

Многие вирусы активируют врожденную иммунную систему с помощью TLRs, что способствует элиминации вирусов. Но также это может привести к системному гипервоспалению и разрушению тканей. Например, тяжесть течения COVID-19 связана с выработкой IL-6 у пациентов, которая может быть продуцирована индукцией путей активации TLRs. Активация TLRs возбудителем SARS-CoV-2 приводит к инициации инфламماسомы и выработке IL-1 $\beta$ , который стимулирует выброс IL-6. Гиперактивация инфламماسомы коррелирует с тяжестью течения болезни и летальным исходом у пациентов с COVID-19 [15].

Кроме того, активация янус-киназы (JAK/STAT), индуцируемая TLRs, может привести к синдрому активации макрофагов. TLRs также способствуют активации адаптивной иммунной системы через усиление регуляции МНС (главного комплекса гистосовместимости) на дендритных клетках [16]. Таким образом, TLR играют двойную роль при вирусных инфекциях [4, 17–20].

SARS-CoV-2 имеет ssРНК+, как и другие корона-вирусы. Гликопротеин Spike S на оболочке SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2). Далее вирус проникает внутрь клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [15].

Результаты исследований показали, что большинство пациентов страдают лимфопенией и имеют повышенный уровень в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и рецептор интерлейкина-2 (IL-2R). Следует также отметить, что более высокие сывороточные уровни TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-8, нейтроцитоз, а также снижение количества лимфоцитов связаны с тяжестью заболевания [15]. Кроме того, у мышей, нокаутированных по гену IL6, в эксперименте наблюдалось меньшее повреждение легких при вирусных легочных инфекциях [15]. Основываясь на исследованиях других коронавирусов, при COVID-19 TLRs могут выполнять ключевую роль.

P.Conti et al. предположили, что активация TLRs при инфекции COVID-19 может привести к продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-6 [21]. Помимо этого, иммунные нарушения, повышающие летальность у пациентов с COVID-19, обусловлены взаимодействием TLRs с вирусными частицами [22]. В исследовании A.L.Totura et al. [23] показано, что TRIF- и MyD88-управляемые пути, индуцированные TLRs, обеспечивают наиболее эффективную противовирусную защиту против атипичной пневмонии и летальности от нее, что проявляется при ингибировании сигнальных путей TLRs.

Другие исследования SARS-CoV-2 выявили роль TLR4 в гипервоспалении у пациентов с COVID-19, поскольку их запуск приводит к нетозу и активации инфламماسомы, как упоминалось ранее в исследованиях [24–26]. Агонисты TLR могут быть использованы в качестве профилактических препаратов при атипичной пневмонии, вызванной возбудителем SARS-CoV-2.

В исследовании P.C.Proud et al. [27] выявлено, что профилактическое введение агониста TLR2/6 снижает передачу SARS-CoV-2 и обеспечивает защиту от COVID-19. Стимуляция TLR2 приводит к активации врожденного иммунного ответа, подавлению избыточного воспаления и повреждения тканей, а также укреплению целостности местных барьеров эпителия [27].

TLR7/8 локализуются в мембране эндосом. Их основной функцией является распознавание ssРНК, синтетических олигорибонуклеотидов (имидазохинолин,

имиквимод и R-848). Поэтому данные рецепторы могут быть вовлечены в распознавание генома SARS-CoV-2 [28]. Связывание поверхностного гликопротеина S на оболочке вируса с ACE2 может служить сигналом для активации TLR7. TLR7 экспрессируется на моноцитах-макрофагах и дендритных клетках, и его активация приводит к продукции IL-1, IL-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, MIP-1A, TNF- $\alpha$  и IFN I типа [29]. Кроме того, наблюдается гендерная зависимость в восприимчивости к коронавирусной инфекции, поскольку ген TLR7/8 находится на X-хромосоме. Более высокая экспрессия TLR7 может привести к лучшему прогнозу при вирусных инфекциях ssPHK, индуцируя более усиленный иммунный ответ [15].

В исследованиях *in silico*, изучающих эффектив-

ность TLR-связывания S-белка, было продемонстрировано взаимодействие TLR с клеточной поверхностью S-белка, состоящей из водородных связей и гидрофобных взаимодействий [30]. TLR4 проявлял самое высокое сродство к S1 фрагменту белка S, генерируя значение энергии связи -120,2 [30]. Данный эффект может быть связан с взаимодействием TLR4 с олигоманнозными и гликанными структурами, расположенными на поверхности S-белка. В этом же исследовании было обнаружено, что внеклеточные домены поверхностных TLRs состыковываются со спайковым белком с образованием единого комплекса (рис.). Интересным фактом является то, что более тонкие антигенные пики, обнаруженные на графике антигенности для спайкового белка, были в основном обнаружены в области TLR-связывания [30].

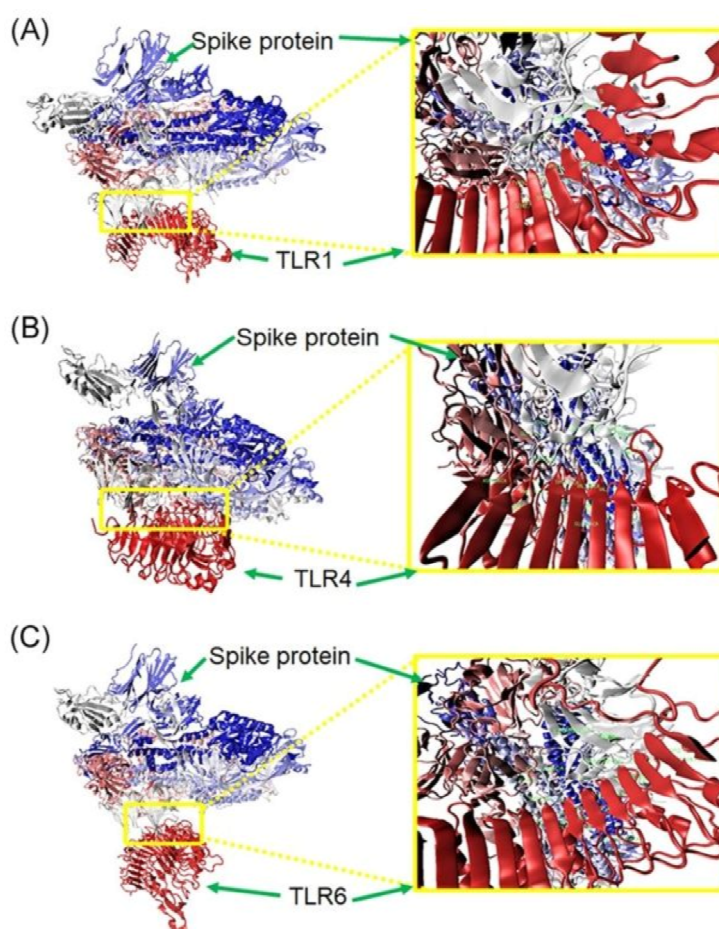


Рис. Молекулярный докинг, показывающий взаимодействие белка S с TLR1 (A), TLR4 (B) и TLR6 (C); TLR – Toll-подобный рецептор [30].

Распознавание S белка TLR4 также может инициировать рецепторзависимую интернализацию, приводя к инфекции SARS-CoV-2 в клетках, у которых отсутствует экспрессия ACE2. Мы предполагаем, что S-белок SARS-CoV-2 является PAMPs, запускающим сигналы TLR4, путем идентификации и взаимодействия с поверхностными гликанными и маннозными углеводными мотивами на S1. Это может быть ответственно за повышенную экспрессию TLR4 и воспали-

ние у пациентов с COVID-19.

Изучив мировую литературу, посвященную вопросам роли TLRs в патогенезе COVID-19, нами были сделаны следующие выводы. Мы предполагаем, что SARS-CoV-2 сначала инфицирует альвеолоциты II типа в легких, которые отвечают за выработку легочного сурфактанта. Далее он попадает в клетки через спайковый гликопротеин S, связывающийся с рецептором ACE2. Инфицированные альвеолярные клетки II

типа разрушаются и лизируются. Данный процесс связан с нарушением работы генов SCNN1A, SCNN1B и SCNN1C, которые кодируют различные субъединицы натриевого канала и гены ATP1A1, ATP1B1- Na-K-АТ-Фазы. Вследствие этого происходит нарушение резорбции альвеолярной жидкости [31]. Одним из ранних изменений поверхностно-активных веществ сурфактантного комплекса является переход минорных анионных фосфолипидов, например, фосфатидилглицерина в фосфатидилинозитол [32]. Это приводит к резкому снижению продукции легочных сурфактантов в альвеолах, повышению поверхностного натяжения, а также обнажению участков внеклеточного связывания TLR4 на альвеолярных и бронхиальных эпителиальных клетках. Высокое поверхностное натяжение пленки тканевой жидкости вызывает расширение альвеол и затрудняет дыхание.

Затем вирус связывает TLR4 с другими альвеолярными и бронхиальными эпителиальными клетками через спайковый S белок или капсидный белок М, используя их для: увеличения экспрессии ACE2 через интерфероны и ISGs (интерферон-стимулированный гены); прямого проникновения в клетку с помощью TLR4; стимуляции aberrantной сигнализации TLR4 MyD88-зависимого провоспалительного пути, а не TRIF/TRAM-зависимого интерферонового пути или активации сигнализации PI3K (фосфоинозитид-3-киназы) в инфицированных клетках для предотвращения апоптоза и дальнейшего размножения вируса. Также была доказана роль Е-белка SARS-CoV-2 в индуцированном TLR2-зависимом воспалении легких [33]. Дальнейшая миграция и инфильтрация воспалительных клеток приводит к усилению экспрессии TLR4 на этих клетках легких, что приводит к сверхактивации TLR4 на воспалительных клетках, смещая весь процесс к MyD88-зависимой острой воспалительной сигнализации, еще больше усугубляя ситуацию. Связывая TLR4, SARS-CoV-2 запускает гипervоспалительный ответ, диффузное альвеолярное повреждение, выходит в кровоток и нарушает работу миокарда через ACE2 и/или TLR4 (развивается токсический миокардит), а также другие органы, такие как почки и желудочно-кишечный тракт, где экспрессируется TLR4. Кроме того,

HMGB1(High-Mobility Group Protein B1, или амфотерин) и другие молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением, высвобождаемые из некротических либо лизированных клеток, а также липополисахариды условно-патогенных грамотрицательных бактерий, поступающие в легкие, могут еще больше активировать TLR4, усиливая и без того тяжелое воспаление. Сигнализация LPS-TLR4 также активирует инфламмасому NLRP3, приводя к дальнейшему высвобождению IL-1 $\beta$  [34].

Таким образом, возможно, предположить, что TLRs оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие при инфекции COVID-19. Использование имеющихся данных о SARS-CoV и MERS может быть полезно для лучшего понимания точной роли каждого компонента врожденного и адаптивного иммунитета к коронавирусной инфекции. Хотя только TLR7/8 распознает ssРНК (генетический материал COVID-19), другие TLR, такие как TLR3, TLR4 и TLR6, также могут быть вовлечены в инфекцию COVID-19. Как антагонисты, так и агонисты TLR, в зависимости от типа TLR, должны быть исследованы для определения терапевтического и негативного воздействия при инфекции COVID-19. Следует изучать не только TLR, но и родственные пути активации цитокиновой экспрессии, поскольку они указывают на прямую связь со смертностью и восприимчивостью к вирусу в других семействах коронавирусов. Подавление чрезмерной активации инфламмасы и нейтрофильных ловушек также может рассматриваться в качестве терапевтической цели. Биоинформатические исследования (*in silico*) также могут помочь лучше понять взаимодействие TLR с белками и РНК возбудителя SARS-CoV-2.

#### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

#### **Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### **Funding Sources**

This study was not sponsored

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Hanaei S., Rezaei N. COVID-19: Developing from an Outbreak to A Pandemic // Arch. Med. Res. 2020. Vol.51, №6. P.582–584. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.021>
2. Birra D., Benucci M., Landolfi L., Merchionda A., Loi G., Amato P., Licata G., Quartuccio L., Triggiani M., Moscato P. COVID 19: a clue from innate immunity // Immunol. Res. 2020. Vol.68, №3. P.161–168. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09137-5>
3. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes // FASEB J. 2020. Vol.34, №7. P.8787–8795. <https://doi.org/10.1096/fj.202001115R>
4. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity // J. Mol. Biol. 2014. Vol.426, №6. P.1246–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
5. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. 2020. Vol.15, №5. P.700–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>

6. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., & Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet Respir. Med.* 2020. Vol.8, №4. P.420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
7. Geng Y.J., Wei Z.Y., Qian H.Y., Huang J., Lodato R., Castriotta R.J. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019 // *Cardiovasc. Pathol.* 2020. Vol.47. Article number: 107228. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107228>
8. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* 2020. Vol.98, №1. P.219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
9. Battle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020, Vol.31, №7. P.1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
10. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Mañas R., de Aragón-Gómez F., Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // *Neurology.* 2020. Vol.95, №5. P.601–605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
11. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // *Lancet Neurol.* 2020. Vol.19, №5. P.383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
12. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.X., Rincon F., Tjoumakaris S.I., Jabbour P., Rosenwasser R.H., Gooch M.R. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol.91, №8. P.846–848. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522>
13. He X., Qian Y., Li Z., Fan E.K., Li Y., Wu L., Billiar T.R., Wilson M.A., Shi X., Fan J. TLR4-Upregulated IL-1 $\beta$  and IL-1RI Promote Alveolar Macrophage Pyroptosis and Lung Inflammation through an Autocrine Mechanism // *Sci. Rep.* 2016. Vol.6. Article number: 31663. <https://doi.org/10.1038/srep31663>
14. Mason R.J. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020. Vol.319, №1. P.115–120. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00126.2020>
15. de Rivero Vaccari J.C., Dietrich W.D., Keane R.W., de Rivero Vaccari J.P. The Inflammasome in Times of COVID-19 // *Front. Immunol.* 2020. Vol.8, №11. Article number: 583373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583373>
16. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19 // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, №5. P.2735–2739. <https://doi.org/10.1002/jmv.26826>
17. Lotfi M., Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences // *J. Med. Virol.* 2020. Vol.92, №10. P.1864–1874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26123>
18. Alnefaie A., Albogami S. Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective // *Saudi Pharm. J.* 2020. Vol.28, №11. P.1333–1352. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.024>
19. Saghazadeh A., Rezaei N. Implications of Toll-like receptors in Ebola infection // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2017. Vol.21, №4. P.415–425. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1299128>
20. Florindo H.F., Kleiner R., Vaskovich-Koubi D., Acúrcio R.C., Carreira B., Yeini E., Tiram G., Liubomirski Y., Satchi-Fainaro R. Immune-mediated approaches against COVID-19 // *Nat. Nanotechnol.* 2020. Vol.15, №8. P.630–645. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0732-3>
21. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020. Vol.34, №2. P.327–331 <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
22. Patra R., Chandra Das N., Mukherjee S. Targeting human TLRs to combat COVID-19: A solution? // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, №2. P.615–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.26387>
23. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A., Katze M.G., Heise M.T., Baric R.S. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection // *mBio.* 2015. Vol.26, №6. e00638-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00638-15>
24. Cicco S., Cicco G., Racanelli V., Vacca A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment // *Mediators Inflamm.* 2020. Vol.2020. Article ID 7527953. <https://doi.org/10.1155/2020/7527953>
25. Khadke S., Ahmed N., Ahmed N., Ratts R., Raju S., Gallogly M., de Lima M., Sohail M.R. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents // *Virology.* 2020. Vol.17, №1. Article number: 154. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01415-w>
26. Sohn K.M., Lee S.G., Kim H.J., Cheon S., Jeong H., Lee J., Kim I.S., Silwal P., Kim Y.J., Paik S., Chung C., Park C., Kim Y.S., Jo E.K. COVID-19 Patients Upregulate Toll-like Receptor 4-mediated Inflammatory Signaling That Mimics Bacterial Sepsis // *J. Korean Med. Sci.* 2020. Vol.35, №38. Article number: e343. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e343>

27. Proud P.C., Tsitoura D., Watson R.J., Chua B.Y., Aram M.J., Bewley K.R., Cavell B.E., Cobb R., Dowall S., Fotheringham S.A., Ho C.M.K., Lucas V., Ngabo D., Rayner E., Ryan K.A., Slack G.S., Thomas S., Wand N.I., Yeates P., Demaison C., Zeng W., Holmes I., Jackson D.C., Bartlett N.W., Mercuri F., Carroll M.W. Prophylactic intranasal administration of a TLR2/6 agonist reduces upper respiratory tract viral shedding in a SARS-CoV-2 challenge ferret model // *EBioMedicine*. 2021. Vol.63. Article number: 103153. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103153>
28. de Groot N.G., Bontrop R.E. COVID-19 pandemic: is a gender-defined dosage effect responsible for the high mortality rate among males? // *Immunogenetics*. 2020. Vol.72, №5. P.275–277. <https://doi.org/10.1007/s00251-020-01165-7>
29. Yazdanpanah F., Hamblin M.R., Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? // *Life Sci*. 2020. Vol.256. Article number: 117900. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>
30. Choudhury A., Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs // *J. Med. Virol*. 2020. Vol.92, №10. P.2105–2113. <https://doi.org/10.1002/jmv.25987>
31. Autilio C., Echaide M., Cruz A., García-Mouton C., Hidalgo A., Da Silva E., De Luca D., Sørli J.B., Pérez-Gil J. Molecular and biophysical mechanisms behind the enhancement of lung surfactant function during controlled therapeutic hypothermia // *Sci. Rep*. 2021. Vol.11, №1. Article number: 728. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79025-3>
32. Słowska A., Cymerys J., Bańbura M.W. Mechanisms of endocytosis utilized by viruses during infection // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2016. Vol.70, №1. P.572–580. <https://doi.org/10.5604/17322693.1203721>
33. Wu Y., Xu X., Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav. Immun*. 2020. Vol.87, №1. P.18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
34. Zheng M., Karki R., Williams E.P. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines // *Nat. Immunol*. 2021. Vol.22, №7. P.829–838. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x>

## REFERENCES

1. Hanaei S., Rezaei N. COVID-19: Developing from an Outbreak to A Pandemic. *Arch. Med. Res*. 2020; 51(6):582–584. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.021>
2. Birra D., Benucci M., Landolfi L., Merchionda A., Loi G., Amato P., Licata G., Quartuccio L., Triggiani M., Moscato P. COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunol. Res*. 2020; 68(3):161–168. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09137-5>
3. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020; 34(7):8787–8795. <https://doi.org/10.1096/fj.20200115R>
4. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol*. 2014; 426(6):1246–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
5. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol*. 2020; 15(5):700–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
6. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu Li., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(4):420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
7. Geng Y.J., Wei Z.Y., Qian H.Y., Huang J., Lodato R., Castriotta R.J. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc. Pathol*. 2020; 47:107228. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107228>
8. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1):219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
9. Battle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31(7):1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
10. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Mañas R., de Aragón-Gómez F., Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; 95(5):e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
11. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020; 19(5):383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
12. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.X., Rincon F., Tjoumakaris S.I., Jabbour P., Rosenwasser R.H., Gooch M.R. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2020; 91(8):846–848. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522>
13. He X., Qian Y., Li Z., Fan E.K., Li Y., Wu L., Billiar T.R., Wilson M.A., Shi X., Fan J. TLR4-Upregulated IL-1β

and IL-1RI Promote Alveolar Macrophage Pyroptosis and Lung Inflammation through an Autocrine Mechanism. *Sci. Rep.* 2016; 16(6):31663. <https://doi.org/10.1038/srep31663>

14. Mason R.J. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 319(1): L115–L120. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00126.2020>

15. de Rivero Vaccari J.C., Dietrich W.D., Keane R.W., de Rivero Vaccari J.P. The Inflammasome in Times of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 8(11):583373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583373>

16. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021; 93(5):2735–2739. <https://doi.org/10.1002/jmv.26826>

17. Lotfi M., Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J. Med. Virol.* 2020; 92(10):1864–1874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26123>

18. Alnefaie A., Albogami S. Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective. *Saudi Pharm. J.* 2020; 28(11):1333–1352. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.024>

19. Saghazadeh A., Rezaei N. Implications of Toll-like receptors in Ebola infection. *Expert Opin. Ther. Targets* 2017; 21(4):415–425. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1299128>

20. Florindo H.F., Kleiner R., Vaskovich-Koubi D., Acúrcio R.C., Carreira B., Yeini E., Tiram G., Liubomirski Y., Satchi-Fainaro R. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat. Nanotechnol.* 2020; 15(8):630–645. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0732-3>

21. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34(2):327–331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>

22. Patra R., Chandra Das N., Mukherjee S. Targeting human TLRs to combat COVID-19: A solution? *J. Med. Virol.* 2021; 93(2):615–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.26387>

23. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A., Katze M.G., Heise M.T., Baric R.S. 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): e00638-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00638-15>

24. Cicco S., Cicco G., Racanelli V., Vacca A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020:7527953. <https://doi.org/10.1155/2020/7527953>

25. Khadke S., Ahmed N., Ahmed N., Ratts R., Raju S., Gallogly M., de Lima M., Sohail M.R. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virol. J.* 2020; 17(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01415-w>

26. Sohn K.M., Lee S.G., Kim H.J., Cheon S., Jeong H., Lee J., Kim I.S., Silwal P., Kim Y.J., Paik S., Chung C., Park C., Kim Y.S., Jo E.K. COVID-19 Patients Upregulate Toll-like Receptor 4-mediated Inflammatory Signaling That Mimics Bacterial Sepsis. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(38):e343. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e343>

27. Proud P.C., Tsitoura D., Watson R.J., Chua B.Y., Aram M.J., Bewley K.R., Cavell B.E., Cobb R., Dowall S., Fotheringham S.A., Ho C.M.K., Lucas V., Ngabo D., Rayner E., Ryan K.A., Slack G.S., Thomas S., Wand N.I., Yeates P., Demaison C., Zeng W., Holmes I., Jackson D.C., Bartlett N.W., Mercuri F., Carroll M.W. Prophylactic intranasal administration of a TLR2/6 agonist reduces upper respiratory tract viral shedding in a SARS-CoV-2 challenge ferret model. *EBioMedicine* 2021; 63:103153. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103153>

28. de Groot N.G., Bontrop R.E. COVID-19 pandemic: is a gender-defined dosage effect responsible for the high mortality rate among males? *Immunogenetics* 2020; 72(5):275–277. <https://doi.org/10.1007/s00251-020-01165-7>

29. Yazdanpanah F., Hamblin M.R., Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sci.* 2020; 256:117900. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>

30. Choudhury A., Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J. Med. Virol.* 2020; 92(10):2105–2113. <https://doi.org/10.1002/jmv.25987>

31. Autilio C., Echaide M., Cruz A., García-Mouton C., Hidalgo A., Da Silva E., De Luca D., Sørli J.B., Pérez-Gil J. Molecular and biophysical mechanisms behind the enhancement of lung surfactant function during controlled therapeutic hypothermia. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):728. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79025-3>

32. Słowska A., Cymerys J., Bańbura M.W. Mechanisms of endocytosis utilized by viruses during infection. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* 2016; 70(0):572–580. <https://doi.org/10.5604/17322693.1203721>

33. Wu Y., Xu X., Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>

34. Zheng M., Karki R., Williams E.P., Yang D., Fitzpatrick E., Vogel P., Jonsson C.B., Kanneganti T.D. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat. Immunol.* 2021; 22(7):829–838. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x>

**Информация об авторах:**

**Иван Алексеевич Синякин**, студент 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: sinakinivan8@gmail.com

**Ирина Анатольевна Андриевская**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

**Наталья Александровна Ишутина**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

**Татьяна Анатольевна Баталова**, д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: batalova\_ta@mail.ru

**Николай Романович Григорьев**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: nikagrig@yandex.ru

**Author information:**

**Ivan A. Sinyakin**, 3<sup>rd</sup> year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: sinakinivan8@gmail.com

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

**Natalia A. Ishutina**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

**Tatiana A. Batalova**, PhD, DSc (Biol.), Associate Professor, Head of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; e-mail: batalova\_ta@mail.ru

**Nikolay R. Grigor'ev**, PhD, DSc (Med.), Professor, Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; e-mail: nikagrig@yandex.ru

Поступила 12.07.2021  
Принята к печати 28.07.2021

Received July 12, 2021  
Accepted July 28, 2021