Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций?

Костинов М.П.^{1, 2},
Хромова Е.А.¹,
Костинова А.М.³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. 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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

Сегодня внимание всего мирового сообщества приковано к одной общей для всех проблеме – распространению коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и поиску профилактических средств для снижения восприимчивости к новой инфекции. В настоящей статье обобщен материал по изучению механизма действия вакцин против гриппа различных производителей с оценкой их неспецифического влияния, индуцирующего защитные ресурсы организма, что особенно актуально в период пандемии. В статье обоснована необходимость вакцинации против гриппа пациентов, перенесших COVID-19, а также представлены схемы и сроки их вакцинации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Костинов М.П., Хромова Е.А., Костинова А.М. Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций? // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 36–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40>

Статья поступила в редакцию 07.08.2020. Принята в печать 02.09.2020.

Ключевые слова:

вакцина против гриппа, адъювант, врожденный и адаптивный иммунитет, SARS-CoV-2

Could influenza vaccination be a non-specific prevention of SARS-CoV-2 and other respiratory infections?

Kostinov M.P.^{1, 2},
Khromova E.A.¹,
Kostinova A.M.³

¹ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russian Federation

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

³ National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

Today the world's attention is drawn towards a common problem: rapid spread of SARS-CoV-2 and the search for effective means of its prevention. This article deals with modes of different influenza vaccines' action, evaluation of their non-specific influence on the organism's defense resources, which is extremely important during the pandemic. This article provides arguments for COVID patients' influenza vaccination as well as plans and terms for this procedure.

Keywords:

influenza vaccine, adjuvant, innate and adaptive immunity, SARS-CoV-2

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

Funding. The study had no sponsor support.

For citation: Kostinov M.P., Khromova E.A., Kostina A.M. Could influenza vaccination be a non-specific prevention of SARS-CoV-2 and other respiratory infections? *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 36–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-36-40> (in Russian)

Received 07.08.2020. **Accepted** 02.09.2020.

В связи с пандемией вирусной инфекции COVID-19 и беспокойной эпидемической ситуацией в мире чрезвычайно актуальным является поиск возможных факторов, оказывающих неспецифическое активирующее влияние на иммунную систему человека, что может способствовать снижению восприимчивости к респираторным инфекциям и заболеваемости ими.

Вакцинация против гриппа продолжает оставаться одним из ключевых методов профилактики развития его тяжелых осложнений и летальных исходов, особенно у людей, имеющих различные отклонения в состоянии здоровья. В практику здравоохранения постоянно внедряются новые препараты с усовершенствованной технологией изготовления вакцин. В последние десятилетия в состав инактивированных вакцин против гриппа включают адъюванты, выступающие в качестве иммуностимуляторов, которые значительно индуцируют иммунный ответ, не только гуморальный, но и клеточный. Существует 2 механизма действия адъювантов: один направлен на изменение свойства антигена, другой – на стимуляцию функций иммунной системы организма [1]. Свойства антигена можно, например, изменить, сформировав крупные комплексы из низкомолекулярных антигенов, позволяя клеткам иммунной системы «увидеть» и распознать их, чтобы индуцировать иммунную реакцию с продукцией специфических антител. Этого же эффекта можно добиться, повысив чувствительность иммунных клеток к антигенам и заставив их реагировать на низкие дозы антигена или на антигены с низким уровнем иммуногенности. Теоретические предвидения, реализованные в экспериментах, в последующем были доказаны в реальности при использовании вакцин против гриппа, содержащих адъюванты.

Исследования, проведенные в Российской Федерации, показали, что вакцины против гриппа, помимо индукции гуморального иммунитета, также оказывают активирующее влияние на эффекторы клеточного иммунитета, увеличивая количество NK-клеток (CD3-/CD16/56⁺), NKT-лимфоцитов (CD3⁺/CD16/56⁺), В-лимфоцитов (CD45⁺/CD20⁺), активированных (CD3⁺/HLA-DR⁺) и цитотоксических (CTL, CD8⁺/HLA-DR⁺) Т-лимфоцитов, а также клеток с маркером ранней активации (CD45⁺/CD25⁺), активируют дендритные клетки (dendritic cells, DC) как миелоидного, так и лимфоидного происхождения. Среди 3 исследованных инактивированных вакцин (сплит-, субъединичная и субъединичная с иммуоадъювантом) наибольшим потенциалом в индукции эффекторов клеточного иммунного ответа обладает иммуоадъювантная, содержащая азоксимера бромид [2–5]. Также известно, что азоксимера бромид, действуя как в составе вакцины, так и отдельно от антигенов усиливает спонтанную миграцию DC, а также повышает экспрессию костимулирующей моле-

кулы ICOSL (Inducible T-cell Costimulator Ligand, CD275), которая играет ключевую роль в индукции фолликулярных Т-хелперов – основных стимуляторов гуморального иммунного ответа на Т-зависимые антигены [6]. Таким образом, активизация NK, TNK-клеток, CD8⁺ CTL, более существенное увеличение количества, ускорение созревания и повышение скорости миграции DC у привитых адъювантной вакциной обеспечивает более быструю скорость формирования как гуморального, так и клеточного иммунного ответа.

Следовательно, процесс синтеза специфических антител после введения адъювантной вакцины сопровождается ранним формированием противовирусного иммунного ответа, что может способствовать снижению заболеваемости не только гриппом, но и другими респираторными инфекциями, к которым относится и новая циркулирующая коронавирусная инфекция. В предшествующих исследованиях была доказана перекрестная реактивность иммунитета в отношении вируса гриппа и коронавируса ввиду сходства их структур [7, 8].

Доказано, что при инфицировании клеток дыхательной системы молекулярные структуры вируса, ассоциированные с его патогенностью, распознаются различными внутриклеточными рецепторами, Toll-подобными рецепторами (toll-like receptors TLR), RIG-I-подобными рецепторами (RLR) и др., активация которых инициирует быстрый иммунный ответ против вирусной инвазии [9]. Активация TLR3, TLR7 и TLR8 молекулярными структурами вируса индуцирует выработку интерферонов (ИФН), в частности ИФН I и III типов [10, 11].

По данным М. Wadman, коронавирус способствует нейтрализации функции системы интерферонов [12], таким образом, их стимуляция через активацию TLR может оказать антагонистическое влияние на SARS-CoV-2 до того, как он вызовет серьезное заболевание.

В ряде исследований установлено, что введение вакцин против гриппа приводит к увеличению численности клеток как с эндосомальными, так и с поверхностными TLR. При этом субъединичные вакцины в большей степени стимулировали экспрессию TLR-4 рецепторов на гранулоцитарных клетках по сравнению с контролем (нестимулированные лейкоциты) и сплит-вакциной. Повышение экспрессии TLR-4 облегчает распознавание грамотрицательных бактерий, таких как *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, семейство *Enterobacteriaceae*, возбудителей внутрибольничных инфекций [13, 14]. Активация TLR-4 индуцирует несколько сигнальных путей. MyD88-независимый путь с участием пары адаптерных молекул TRAM/TRIF ведет к созреванию DC и индукции пролиферации Т-клеток, которые являются ключевыми промежуточными этапами адаптивного иммунного ответа.

Адьювантная вакцина увеличивала субпопуляции TLR-9-экспрессирующих гранулоцитов по сравнению с субъединичной вакциной и TLR-8-позитивных клеток по сравнению с субъединичной и сплит-вакцинами [13, 14]. Таким образом, происходит стимуляция клеток, отвечающих за противовирусный иммунитет.

Также адьювантная вакцина, в отличие от сплит-вакцины, повышала экспрессию цитоплазматической хеликазы MDA5. Как известно, MDA5 распознает вирусы, в том числе и SARS-CoV-2 [15]. По мнению E. Prompetchara и соавт., вирус-индуцированное подавление MDA-5 является одним из способов ускользания вируса от распознавания иммунной системой на начальных этапах инфицирования [16].

Следовательно, высокая экспрессия MDA5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфицирования, что важно как для профилактики распространения патогена, так и на более поздних сроках активации специфического иммунного ответа. Исходя из вышесказанного применение иммуноадьювантной вакцины против гриппа в предстоящий сезон вакцинации против гриппа может иметь преимущество по сравнению с неадьювантными противогриппозными вакцинами, так как угроза заболеваемости COVID-19 продолжает оставаться высокой.

Почему вакцинация против гриппа должна быть неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших COVID-19?

В период пандемии COVID-19 были зафиксированы случаи одновременного инфицирования SARS-CoV-2 и вирусом гриппа. Болезнь протекала тяжело с необходимостью применения искусственной вентиляции легких. Исключать другие причины респираторных проявлений от COVID-19 трудно, особенно в сезон гриппа, потому что общие клинические проявления COVID-19, включая лихорадку, кашель и одышку, зачастую аналогичны тем, которые проявляются при гриппе. У пациентов с COVID-19 в анализах крови обычно выявляют лейкопению и лимфопению, а большинство результатов компьютерной томографии органов грудной клетки выявляет изменения рисунка легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, чаще двусторонние. Одновременное инфицирование вирусами SARS-CoV-2 и гриппа создает дополнительные трудности в ведении пациента. Коинфицированные обоими вирусами больные более подвержены осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено локальным повреждением сосудов, ишемией и тромбозом, которые могут индуцировать обе вирусные инфекции. Коинфицирование вирусом гриппа может вызвать более ранний и более тяжелый «цитокиновый шторм» у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, что приведет к серьезным осложнениям, таким как септический шок, острая дыхательная недостаточность, фульминантный миокардит, острое повреждение почек или полиорганная недостаточность [17, 18].

Пока мало известно о последствиях перенесенной инфекции SARS-CoV-2, но уже сейчас ясно, что COVID-19 не проходит бесследно и вызывает у переболевших про-

блемы с иммунитетом, что увеличивает восприимчивость к другим заболеваниям. Кроме того, у ряда пациентов развиваются фиброзные изменения в легких, которые впоследствии будут фактором риска тяжелого течения любой респираторной инфекции, в том числе вызванной пневмококком и вирусом гриппа. В связи с этим переболевшие COVID-19 пациенты должны рассматриваться в рамках программ вакцинации как одна из приоритетных групп риска.

О необходимости проведения профилактики гриппа в период пандемии новой коронавирусной инфекции свидетельствуют не только рекомендации Всемирной организации здравоохранения, но и свежие данные литературы [19]. Вакцинация против гриппа сама по себе создаст устойчивый иммунитет, который в целом может усилить иммунитет против SARS-CoV-2 [20]. У получивших предшествующую вакцинацию против гриппа также может наблюдаться меньшая выраженность симптомов COVID-19. Вызванный гриппом иммунитет может оказать более благоприятное воздействие на течение COVID-19, снизив тяжесть течения заболевания и летальность [21–24]. Результаты исследования, в котором приняли участие более 92 000 пациентов с COVID-19, показали, что больные, вакцинированные от гриппа, на 20% реже нуждались в респираторной поддержке и на 8% реже – в интенсивной терапии. У тех, кто был вакцинирован до появления симптомов COVID-19, вероятность летального исхода снижалась на 20% [25]. Ряд экспертов считают, что полученный иммунитет к инфекции гриппа, по крайней мере частично, будет способствовать развитию неспецифического иммунитета против SARS-CoV-2 особенно при применении адьювантных вакцин. Это подтверждается сходством иммунного ответа в отношении обоих вирусов.

Схемы вакцинации против гриппа пациентов, перенесших COVID-19

Вакцинацию проводят ежегодно, однократно, в осенний период с применением инактивированных субъединичных, субъединичных адьювантных и сплит-вакцин. При угрозе возникновения пандемии или ожидании циркуляции новых штаммов вируса гриппа, ранее не входивших в состав вакцины, пациентам с коморбидными состояниями целесообразно вводить 2 дозы вакцины с интервалом 21–28 дней.

Сроки вакцинации против гриппа пациентов после перенесенной инфекции COVID-19

Вакцинацию следует проводить как можно раньше в предэпидемическом сезоне гриппа. Сроки введения препаратов после перенесенной COVID-19 составляют 2–4 нед.

Допускается вакцинация и при выписке из стационара в случае неблагоприятной эпидемической ситуации по гриппу.

Вакцинацию против гриппа для ранее непривитых необходимо проводить круглогодично, вне зависимости от сезонности.

Разрешается одномоментная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции в разные участки тела.

Продолжение курса терапии для пациентов не является препятствием для вакцинации против гриппа.

Применение моноклональных препаратов или плазмы крови не удлиняет сроки временных медицинских отводов в случае вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции!

Таким образом, вполне допустимо, что иммуноадьювантные вакцины через активацию сигнального каскада TLRs, MDA-5 могут стимулировать ключевые эффекторы врожден-

ного (DC, NK, NKT-клетки) и адаптивного (CTL, В-лимфоциты) иммунитета, оказывающие не только противовирусное действие, важное на ранних этапах проникновения SARS-CoV-2, но и индуцирующие защитные ресурсы организма против микробной инфекции, что актуально в период пандемии COVID-19.

Люди, переболевшие COVID-19, должны рассматриваться в рамках программ вакцинации против гриппа как одна из приоритетных для вакцинации групп риска.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костинов Михаил Петрович (Mikhail P. Kostinov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: monolit.96@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Хромова Екатерина Александровна (Ekaterina A. Khromova) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

E-mail: kate.khromova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4003-9976>

Костинова Аристица Михайловна (Aristitsa M. Kostinova) – аспирант ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

E-mail: aristica_kostino@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-0584-2376>

ЛИТЕРАТУРА

1. Медуницын Н.В. Вакцинология. 3-е изд. перераб. и доп. Москва : Трида-Х, 2010. 507 с.
2. Хромова Е.Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 6. С. 61–65. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30538506>
3. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Изменение иммунофенотипа лимфоцитов под влиянием иммуноадьювантных и безадьювантных вакцин против гриппа // Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». 2016. Т. 10, № 2-1. С. 503–504. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29124209>
4. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А. и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 5. С. 23–8. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-5-23-28>
5. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors // IntechOpen Book Series. Infectious Diseases. Vol. 1. Influenza. Therapeutics and Challenges / ed. Sh.K. Saxena. 2018. Ch. 5. P. 83–109. DOI: <http://doi.org/10.5772/intechopen.71939>
6. Талаев В.Ю., Матвеев А.В., Заиченко И.Е. и др. Вакцинный адьювант «Полиоксидоний®» усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа // Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения : сборник научных трудов Всероссийской научной-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН НИИИЭМ им. академика И.Н. Блохина Роспотребнадзора. Ремедиум Приволжье (Нижний Новгород), 2019: 363–365. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39471103>
7. Zheng J., Perlman S. Immune responses in influenza A virus and human coronavirus infections: an ongoing battle between the virus and host // Curr. Opin. Virol. 2018. Vol. 28. P. 42–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.002>
8. Zeng Q., Langereis M.A., van Vliet A.L.W. et al. Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105, N 26. P. 9065–9069. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0800502105>
9. Sha Q., Truong-Tran A., Plitt J. et al. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2004. Vol. 31. P. 358–364. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2003-0388OC>
10. Zhou J.H., Wang Y.N., Chang Q.Y. et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity // Cell. Physiol. Biochem. 2018. Vol. 51, N 1. P. 173–185. DOI: <https://doi.org/10.1159/000495172>
11. Yamamoto M., Sato S., Mori K. et al. Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling // J. Immunol. 2002. Vol. 169. P. 6668–6672. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.6668>
12. Wadman M. Can interferons stop COVID-19 before it takes hold? // Science. 2020. Vol. 369, N 6500. P. 125–126. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.369.6500.125>
13. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А. и др. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs // Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». 2016. Т. 10, № 2-1. С. 505–507. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29132637>
14. Хромова Е.А., Сходова С.А., Столпникова В.Н. и др. Активация Толл-подобных рецепторов вакцинами против гриппа (IN VITRO) // Медицинская иммунология. Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». 5–8 июня 2017. № 19. С. 71–72. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29758140>
15. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии THP1 // Евразийский союз ученых. 2016. № 5 (26). С. 61–63. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27440361>
16. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS

epidemic // Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2020. Vol. 38, N 1. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>

17. Wu X., Cai Y., Huang X. et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China // Emerg. Infect. Dis. 2020. Vol. 26, N 6. P. 1324–1326. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>

18. Ma S., Lai X., Chen Z., Tu S., Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients Co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China // J. Infect. Dis. 2020 May 30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.068>

19. World Health Organization. Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus: interim guidance. World Health Organization. 2020 March 4. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331340>

20. Salem M.L., El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19 // Med. Hypotheses. 2020. Vol. 140. Article ID 109752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109752>

j.mehy.2020.109752 (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054979/>)

21. Костинов М.П. Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования: временное пособие для врачей. Москва: МДВ, 2020. 64 с. 8

22. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения: пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. Москва: МДВ, 2020. 32 с.

23. Костинов М.П. Гипотеза эпидемиологического «благополучия» по коронавирусу SARS-CoV-2 в России // Журнал непрерывного медицинского образования врачей. 2020. Т. 9, № 2. С. 50–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-202-9-2-50-56>

24. Костинов М.П. Шмитко А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-CoV-2 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 33–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-202-9-2-33-42>

REFERENCES

1. Medunitsyn N.V. Vaccinology. 3rd ed., revised and suppl. Moscow: Triada-X, 2010: 507 p. (in Russian)

2. Khromova E.A., Semochkin L.A., Akhmatova E.A., et al. Comparative activity of influenza vaccines: effect on lymphocyte subpopulation structure. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2016; (6): 61–5. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30538506> (in Russian)

3. Khromova E.A., Semochkin L.A., Akhmatova E.A., et al. Change of lymphocyte immunophenotype under the influence of immunoadjuvant and nonadjuvant influenza vaccines. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal [Russian Journal of Immunology]. 2016; 10 (2-1). Thematic issue «Kaliningrad Scientific Forum»: 503–4. (in Russian)

4. Khromova E.A., Akhmatova E.A., Skhodova S.A., et al. Effect of influenza vaccines on subpopulations of blood dendritic cells. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2016; (5): 23–8. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-5-23-28> (in Russian)

5. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., et al. The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Sh.K. Saxena (ed). IntechOpen Book Series. Infectious Diseases. Vol. 1. Influenza. Therapeutics and Challenges. 2018. Ch. 5. P. 83–109. DOI: <http://doi.org/10.5772/intechopen.71939>

6. Talayev V.Yu., Matveichev A.V., Zaichenko I.E., et al. Polyoxonium® vaccine adjuvant enhances the immune response to low dose of influenza antigens. In: Scientific support of anti-epidemic protection of the population: current problems and solutions. Remedium Privolzh'e. (Nizhny Novgorod). 2019: 363–5. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39471103> (in Russian)

7. Zheng J., Perlman S. Immune responses in influenza A virus and human coronavirus infections: an ongoing battle between the virus and host. Curr Opin Virol. 2018; 28: 42–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.002>

8. Zeng Q., Langereis M.A., van Vliet A.L.W., et al. Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105 (26): 9065–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0800502105>

9. Sha Q., Truong-Tran A., Plitt J., et al. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004; 31: 358–4. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2003-03880C>

10. Zhou J.H., Wang Y.N., Chang Q.Y., et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity. Cell Physiol Biochem. 2018; 51 (1): 173–85. DOI: <https://doi.org/10.1159/000495172>

11. Yamamoto M., Sato S., Mori K., et al. Cutting edge: a novel Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter that preferentially activates the IFN-beta promoter in the Toll-like receptor signaling. J Immunol. 2002; 169: 6668–72. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.6668>

12. Wadman M. Can interferons stop COVID-19 before it takes hold? Science. 2020; 369 (6500): 125–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.369.6500.125>

13. Khromova E.A., Semochkin A.A., Akhmatova E.A., et al. Influenza vaccines: influence on TLRs expression. Rossiyskiy immunologicheskii

zhurnal [Russian Journal of Immunology]. Thematic issue «Kaliningrad Scientific Forum». 2016; 10 (2-1): 505–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29132637>

14. Khromova E.A., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., et al. Activation of Toll-like receptors with influenza vaccines (in vitro). Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]. 2017; 19. Special issue. Materials of the XVI All-Russian Scientific Forum with international participation named after academician V.I. Ioffe «Days of Immunology in Saint Petersburg». June 5–8 2017: (19): 71–2. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29758140> (in Russian)

15. Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N. Vaccines Grippol and Vaxigrip are activators of gene expression of the innate immunity system in the cells of acute monocytic leukemia THP1. Yevraziyskiy soyuz uchenykh [Eurasian Union of Scientists]. 2016; 5 (26): 61–3. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27440361> (in Russian)

16. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38 (1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>

17. Wu X., Cai Y., Huang X., et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. Emerg Infect Dis. 2020; 26 (6): 1324–6. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>

18. Ma S., Lai X., Chen Z., Tu S., Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients Co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. J Infect Dis. 2020 May 30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.068>

19. World Health Organization. Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus: interim guidance. World Health Organization. 2020 March 4. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331340>

20. Salem M.L., El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19. Med Hypotheses. 2020; 140: 109752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109752> (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054979/>)

21. Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential COVID-19 immunoprophylaxis in high-risk groups. Temporary allowance for doctors. Moscow: MDV, 2020: 64 p. (in Russian)

22. Priority vaccination of respiratory infections during the SARS-CoV-2 pandemic and after its completion. A guide for doctors. In: M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin (eds). Moscow: MDV, 2020: 32 p. (in Russian)

23. Kostinov M.P. The hypothesis of epidemic welfare for SARS-CoV-2 in Russia. Zhurnal nepreryvnogo meditsinskogo obrazovaniya vrachey [Journal of Continuing Medical Education of Doctors]. 2020; 9 (2): 50–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-202-9-2-50-56> (in Russian)

24. Kostinov M.P., Shmitko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern representation of the new coronavirus and the disease caused by SARS-CoV-2. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 33–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-202-9-2-33-42> (in Russian)