

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-14-21>
УДК: 616.1-02:616.2-022.6

Респираторные вирусные инфекции и их роль в сердечно-сосудистых заболеваниях человека

Т.Н. Ильичева^{1, 2}, С.В. Нетесов¹, О.А. Абубакирова³, В.Н. Гуреев²

¹ Новосибирский государственный университет,
630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,
630559, Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями человека. Симптомы этих инфекций варьируют от легкой простуды до тяжелого состояния, требующего искусственной вентиляции легких и поддержки сердечно-сосудистой системы. Основными факторами риска тяжелого течения болезни являются наличие высокой вирусной нагрузки, коинфекция другими патогенами, возраст от 0 до 2 лет или старше 65 лет, а также серьезные хронические заболевания и иммунодефицит. Кардиальные проявления инфекции чаще обусловлены непрямыми эффектами из-за воспалительной реакции, провоцирующей системное повышение провоспалительных цитокинов, так называемый «цитокиновый шторм». Однако также были сообщения об идентификации респираторных вирусов, выделенных непосредственно из ткани миокарда, или тестировании вирусной РНК в миокарде с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В этом обзоре обсуждено прямое и косвенное воздействие респираторных вирусных инфекций на инициирование сердечно-сосудистых осложнений. Мы рассмотрели сходства и различия иммунопатогенетических механизмов, связанных с COVID-19, гриппозной инфекцией, а также заболеваниями, вызываемыми энтеровирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, метапневмовирусами, вирусами парагриппа.

Ключевые слова:

острые респираторные вирусные инфекции, сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда, атеросклероз, «цитокиновый шторм», коронавирусы, вирусы гриппа, энтеровирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, метапневмовирусы, вирусы парагриппа.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России грантами базового финансирования № FSUS-0035-2020, FSUS-2022-0021 и Гранта РНФ № 22-14-00146.

Для цитирования:

Ильичева Т.Н., Нетесов С.В., Абубакирова О.А., Гуреев В.Н. Респираторные вирусные инфекции и их роль в сердечно-сосудистых заболеваниях человека. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(4):14–21. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-14-21>.

Respiratory viral infections and their role in human cardiovascular diseases

Tatyana N. Ilyicheva^{1, 2}, Sergey V. Netesov¹, Olga A. Abubakirova³,
Vadim N. Gureyev²

¹ Novosibirsk State University,
1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”,
Koltsovo, 630559, Russian Federation

³ Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

✉ Нетесов Сергей Викторович: Netesov.s@nsu.ru

Abstract

Acute respiratory viral infections are the most common human diseases. Symptoms of the infection vary from a slight cold to critical condition requiring artificial lung ventilation and support of cardiovascular system. Main risk factors of severe disease include high viral load, co-infection with other pathogens, age from 0 to 2 years and older than 65 years, and immunodeficiency. Cardiac manifestations of the infection are usually caused by indirect effects due to inflammatory reaction resulting in systemic increase in proinflammatory cytokines, so called cytokine storm. However, there have been reports on the identification of respiratory viruses isolated directly from the myocardial tissue, or testing of viral RNA in the myocardium using real-time polymerase chain reaction. This review discusses the direct and indirect effects of respiratory viral infections on causing cardiovascular complications. The authors discuss the similarities and differences of the immunopathogenic mechanisms associated with COVID-19, influenza infection, as well as diseases caused by enteroviruses, respiratory syncytial viruses, metapneumoviruses, and parainfluenza viruses.

Keywords:	acute respiratory viral infections, cardiovascular complications, myocardial infarction, atherosclerosis, cytokine storm, SARS-CoV-2, influenza viruses, enteroviruses, respiratory syncytial viruses, metapneumoviruses, parainfluenza viruses
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the research was supported by the Ministry of Science and Higher Education (grants FSUS-0035-2020, FSUS-2022-0021) and Russian Science Foundation (grant №22-14-00146).
For citation:	Ilyicheva T.N., Netesov S.V., Abubakirova O.A., Gureyev V.N. Respiratory viral infections and their role in human cardiovascular diseases. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):14–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-14-21 .

Введение

Воспалительные инфекционные заболевания, поражающие сердечно-сосудистую систему, вызываются преимущественно вирусами, но могут быть вызваны другими патогенами, включая бактерии (такие как *Borrelia* spp.), простейшие (такие как *Trypanosoma cruzi*) и грибы. К наиболее часто вызывающим повреждения сердечной мышцы (миокардиты) относятся первичные кардиотропные вирусы, которые могут быть выделены из миокарда, например, аденовирусы и энтеровирусы (вирусы Коксаки А, Коксаки В и эховирусы); васкулотропные вирусы, включая парвовирус В19 (В19V, из семейства *Parvoviridae* – www.ictvonline.org); лимфотропные вирусы с пожизненной персистенцией, принадлежащие к семейству *Herpesviridae* (вирус герпеса человека 6, вирус Эпштейна – Барра и цитомегаловирус человека). Некоторые респираторные вирусы способны опосредованно вызывать миокардит в результате системной воспалительной реакции, гиперактивируя иммунную систему. К таким патогенам относятся вирусы гриппа А, гриппа В; коронавирусы (MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2) и некоторые другие [1]. В отношении инфаркта миокарда (ИМ) было показано, что по сравнению с другими вирусными инфекциями вирусы гриппа имеют более выраженную корреляцию с этим заболеванием [2].

Многие вирусные инфекции имеют характерное сезонное распространение. Например, вирусы гриппа преобладают в зимние месяцы, тогда как энтеровирусы, включая вирусы Коксаки А и В и эховирусы, чаще выявляются летом и осенью. Однако региональные климатические различия могут влиять на сезонные колебания вирусных инфекций. Респираторные инфекции, главным образом грипп, вносят серьезный вклад в сезонную заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений [3]. Энтеровирусный миокардит преобладает у подростков и взрослых пациентов мужского пола, что позволяет предположить, что исход вирус-ассоциированного заболевания сердца может зависеть от различий в иммунных ответах женщин и мужчин [4].

В данном обзоре мы обсуждаем возможные механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений как последствия заболеваний респираторными вирусными инфекциями, вызываемыми РНК-содержащими вирусами.

Иммунопатогенез респираторных вирусных инфекций

Входными воротами респираторных вирусов являются дыхательные пути человека. Адсорбция вируса на клеточной поверхности и проникновение внутрь эпителиальной клетки индуцируют различные врожденные иммунные механизмы, приводящие к индукции интерферонов типа I (IFN α/β), типа II (IFN γ) и типа III (IFN λ), а также провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α) и хемокинов (семейство цитокинов, которые стимулируют хемотаксис лейкоцитов и регулируют их миграцию из крови в ткани). IFN типа I и типа III связываются со своими рецепторами, это активирует тирозинкиназу 1 и сигнальные пути транскрипции, что в благоприятном случае приводит к элиминации вируса [5].

Помимо врожденного иммунитета важную роль в элиминации вируса играет адаптивная иммунная система. При заражении организма вирусом дендритные клетки захватывают вирусные антигены и перемещаются в лимфатические узлы, представляя антигены Т-клеткам. Презентация антигена происходит на молекулах МНС-I и МНС-II цитотоксическим и хелперным Т-клеткам соответственно. Активированные эффекторные цитотоксические CD8 $^{+}$ и хелперные CD4 $^{+}$ Т-клетки мигрируют из лимфатических узлов в дыхательные пути и уничтожают зараженные вирусом клетки. Цитотоксические CD8 $^{+}$ Т-клетки элиминируют вирус или инфицированные клетки посредством индукции IFN γ , высвобождения перфорина или гранзимов и запуска апоптоза [6]. CD4 $^{+}$ Т-клетки способствуют выработке IFN γ CD8 $^{+}$ Т-клетками и продукции вируснейтрализующих антител В-клетками. CD4 $^{+}$ Т-клетки дифференцируются в Th1, Th2, Th17, Т-регуляторные или Т-фолликулярные клетки в зависимости от цитокинов, продуцируемых дендритными клетками. Эти

подмножества Т-клеток оказывают специфическое влияние на механизмы противовирусного ответа [7].

Патология при вирусных респираторных заболеваниях может быть обусловлена как прямым воздействием на дыхательную систему и вынужденным разрушением зараженных клеток, так и опосредованным повреждением вследствие воспалительного «цитокинового шторма». Вирусная инфекция вызывает апоптоз или некроз инфицированных альвеолярных эпителиальных клеток, разрушает TJ белки, ответственные за прохождение ионов, воды и растворенных веществ в клетку, и повреждает эндотелий. Вирус индуцирует воспалительную реакцию организма, что привлекает макрофаги и нейтрофилы к очагу инфекции. Иммунные клетки выделяют окись азота и активные формы кислорода, которые усиливают повреждение легких. Кроме этого, увеличивается накопление вирусных и клеточных белков в альвеолах, из-за чего нарушается газообмен, вызывая тяжелую дыхательную недостаточность [8].

Механизмы повреждения миокарда при вирусной инфекции

Миокардиоциты имеют на своей поверхности ряд рецепторов, используемых вирусами для проникновения в эти клетки, а именно: $\beta 1$, $\beta 2$ и иногда $\beta 3$, DAF (фактор ускорения распада), CAR (коксаки-аденовирусный рецептор), ACE2 и другие [9]. Вирус-индуцированный локальный иммунный ответ в миокарде протекает в несколько фаз [10], хотя могут существовать вирусоспецифические варианты в патогенезе вирусного миокардита. В целом начальная острая фаза инфекции характеризуется репликацией вируса в клетках миокарда, это прямое поражение миокарда. Вирус воспринимается факторами организма-хозяина, называемыми рецепторами распознавания образов (PRR). Эти факторы стимулируют выработку широкого спектра противовирусных белков, которые служат для непосредственной защиты клеток от инфекции, а также для привлечения иммунных клеток к месту инфекции и репарации тканей [11].

Помимо прямого воздействия на миокард вирусная инфекция может опосредованно повреждать эндотелиальные клетки всего сердца: системное повышение провоспалительных цитокинов, «цитокиновый шторм», может привести к эндотелиальной дисфункции, отеку эндотелия и, как результат, к повреждению сердечной мышцы [11]. На модельных животных показано [12], что иммунные клетки рекрутируются в миокард в раннюю фазу острой инфекции. Врожденные иммунные клетки прибывают первыми, нейтрофилы, естественные клетки-киллеры (NK) и макрофаги прибывают через 3–4 дня после заражения. За ними следуют клетки адаптивной иммунной системы, пик которых приходится на 7–10-й день после заражения. Вторая фаза миокардита включает как элиминацию вируса, так и иммуноопосредованное разрушение инфицированных клеток в результате высвобождения кардиомодулирующих цитокинов иммунными клетками, высвобождения цитотоксических молекул, повреждающих интактные клетки, или присутствия миокардиальных аутоантител. В зависимости от конкретного вида вируса и иммунного статуса человека заболевание может либо разрешиться, либо перейти в хроническую фазу, характеризующуюся распространенным фиброзом и стойким воспалением сердечной мышцы, в то время как у большинства пациентов с вирусным миокардитом восстанавливается нормальная

сердечная функция после перенесенной инфекции, у значительной части пациентов развивается дилатационная кардиомиопатия, а иногда и терминальная стадия сердечной недостаточности [9].

Атеросклероз и респираторные вирусные инфекции

Атеросклероз является наиболее частой причиной острого коронарного синдрома. Атеросклеротическое повреждение коронарных сосудов сердца инициируется эндотелиальной дисфункцией и накоплением липопротеинов низкой плотности в субэндотелиальном пространстве. Это стимулирует синтез молекул адгезии и хемокинов, которые привлекают макрофаги и Т-клетки в субэндотелиальное пространство. Макрофаги становятся пенистыми клетками (foam cells) (особый тип макрофагов, локализующихся в жировых отложениях на стенках кровеносных сосудов, где они поглощают липопротеины низкой плотности, что придает им пенистый вид). Со временем пенистые клетки подвергаются апоптозу или некрозу, что приводит к накоплению обломков клеток (дебриса) и образованию некротического ядра в интиме. Гладкомышечные клетки, синтезируя коллаген и эластин, образуют фиброзную покрывку, покрывающую некротическое ядро. Истончение фиброзной покрывки увеличивает вероятность ее разрыва, а такой разрыв приводит к острому коронарному синдрому, включая ИМ, и, как следствие, развитию сердечной недостаточности [13]. Похожие процессы протекают в сосудах других жизненно важных органов и тканей, вызывая острые нарушения мозгового кровообращения, почечную недостаточность, мезентериальную ишемию и другие заболевания [14].

Стабильность атеросклеротических бляшек обусловлена воспалительным процессом, протекающим в сосудистой стенке, и зависит от соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Исследования показали, что повышенные уровни IL-4 и IL-10 связаны со стабильными бляшками. Напротив, повышенные уровни IFN γ и TNF α связаны с нестабильными бляшками, которые склонны к разрыву. Повышенное накопление поврежденных макрофагов и гладкомышечных клеток приводит к увеличению некротического ядра, формируя необходимые условия для разрыва фиброзной покрывки и нарушения целостности атеросклеротической бляшки [9].

Разрыв атеросклеротической бляшки высвобождает некротические тромбогенные компоненты (богатые липидами макрофаги, тканевый фактор, коллаген), приводя к тромбообразованию и развитию ИМ [15]. Было показано, что инфекция вируса гриппа увеличивает накопление тканевого фактора в эндотелии сосудов. Гипоксия также увеличивает синтез тканевого фактора в сосудистом пространстве. Нарушение регуляции антикоагулянтных факторов, таких как протеин С, антитромбин и ингибитор пути тканевого фактора, также усиливает тромбообразование. Исследования показали, что инфекция вируса гриппа снижает активность протеина С, тем самым индуцируя каскад свертывания крови. Лейкоциты, высвобождая провоспалительные цитокины, индуцируют высвобождение тромботических факторов свертывания, приводя к повышенному тромбообразованию [5].

Воспалительные цитокины в кровотоке стимулируют увеличение количества рецепторов на эндотелиальных клетках сосудов для связывания, активации и адгезии тромбоцитов. Активированные тромбоциты взаимодей-

ствуют с нейтрофилами, образуя нейтрофильные внеклеточные ловушки, уничтожающие микроорганизмы. Но в то же время повышение циркулирующих нейтрофилов и тромбоцитов в кровотоке способствует тромбообразованию [16].

Недавно появилось сообщение, что некодирующие РНК человека могут способствовать прогрессированию вирусного миокардита, инициируя апоптоз кардиомиоцитов, иммунный ответ хозяина или влияя на процесс вирусной инфекции. Некодирующие РНК когда-то считались транскрипционным «мусором», однако в результате многочисленных исследований выясняется, что они являются ключевыми факторами, участвующими в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации, метаболизма и апоптоза, а также транскрипционных и посттранскрипционных процессов [17–20].

Таким образом, существует как прямое, так и опосредованное влияние вирусной инфекции на инициирование сердечно-сосудистых осложнений.

Гриппозная инфекция

Связь между инфекцией вирусом гриппа и нереспираторными причинами смерти была впервые выявлена в 1930-х гг. В последующих исследованиях миокардит был посмертно обнаружен в 48% случаев гриппа с летальным исходом и доказана связь между гриппозной инфекцией и ИМ [21].

Гриппозная инфекция способна привести к развитию широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений, но наиболее распространенными являются следующие нозологии: миокардиты, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая аритмия, атрио-вентрикулярные блокады) и сердечная недостаточность [5]. Частота развития миокардитов, вызванных пандемическим гриппом A/H1N1, была выше, чем при сезонном гриппе [22]. Данные электрокардиографии (ЭКГ) пациентов, инфицированных гриппом A/H1N1 pdm09, показали неспецифические изменения электрокардиограммы на 1, 4, 11 и 28-й дни после начала заболевания гриппом у молодых людей. Требуется дальнейшее обследование этой группы пациентов для определения степени риска неблагоприятного течения за счет гипоксических и ишемических изменений и определения тактики ведения пациента [23].

Существенное изменение уровня маркеров повреждения сердца в острой фазе инфекционного заболевания является индикатором сердечно-сосудистых поражений. Повышение С-реактивного белка и N-концевого пропептида натрийуретического гормона, наряду с увеличением числа лейкоцитов, коррелировало с последующей смертностью у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфицированных пандемическим вирусом гриппа A/H1N1 в 2009 г. [22]. Показано, что медиаторы воспаления при гриппе могут усиливать дестабилизацию и разрыв атеросклеротических бляшек, приводя к ИМ, риск которого в шесть раз выше во время острой фазы (1–7-й дни) вирусной инфекции. Недавнее исследование показало, что связанная с сезонным гриппом избыточная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, выше при инфицировании вирусом гриппа В, чем при заболеваниях, вызванных штаммами гриппа А (H1N1 и H3N2) [24].

В недавних модельных исследованиях показано, что вирус гриппа может реплицироваться в кардиомиоцитах

и клетках Пуркинье. При этом интерферон-индуцированный трансмембранный белок-3 играет решающую роль в контроле репликации вируса гриппа в сердце, а инфекция вирусом гриппа существенно изменяет значения IL-6, IL-1 β , TNF α в миокарде. Таким образом, воспалительные цитокины и хемокины, белки острой фазы и факторы свертывания крови являются возможными компонентами механизмов, участвующими в ИМ [25].

Вакцинация против гриппа не только снижает риск тяжелого течения болезни, но и благотворно влияет на исходы сопутствующих заболеваний. Так, показано, что риск развития острого коронарного синдрома у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно ниже, если они получили вакцину против гриппа [26]. Вакцинация также достоверно снижала риск и частоту госпитализаций из-за сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома у пожилых пациентов с хронической болезнью почек [27]. Показано, что вакцинация против гриппа снижает уровень продукции IFN γ , IL-2 и TNF α и повышает уровень IL-4 в сыворотке при заражении вирусом гриппа. Эти результаты положительно коррелируют с выработкой противогриппозных IgG. Таким образом, профилактика гриппа с помощью вакцинации может ограничивать не прямое повреждение стенок коронарных сосудов, вызванное инфекцией [27].

COVID-19

По сравнению с сезонным гриппом последствия от заболевания COVID-19 в период 1–4-й волн пандемии были связаны с более высоким риском тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен, инсульта, острого миокардита, аритмии, внезапной остановки сердца, повышенного уровня тропонина, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Избыточные показатели смертности от COVID-19, превышающие показатели сезонного гриппа, были самыми высокими в возрастной группе старше 75 лет. Риск смерти у пациентов с COVID-19 всех возрастов был почти в пять раз выше, чем у пациентов с сезонным гриппом [28].

Кроме того, среди тех, кто пережил острую фазу COVID-19, в течение первого года сохранялся значительный риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая острые нарушения мозгового кровообращения, аритмии, воспалительные заболевания сердца, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, тромбоэмболические осложнения и другие. Вероятность появления сердечно-сосудистой патологии не зависела от возраста, расы, пола и других факторов, включая ожирение, гипертонию, диабет, хроническое заболевание почек и гиперлипидемию. Риск осложнений были подвержены и пациенты без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе до COVID-19 [29].

Предполагаемые механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний в постострой фазе заболевания включают повреждение кардиомиоцитов от прямой вирусной инвазии и последующую гибель этих клеток, повреждение эндотелиальных клеток, активацию комплемента и комплемент-опосредованную коагулопатию и микроангиопатию, снижение регуляции ACE2 и нарушение регуляции ренина, повышенные уровни провоспалительных цитокинов и активацию передачи сигналов TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), вызывающую последующий фиброз и фиброзные изменения сердечной ткани. Аномальный длительный гиперактивный

иммунный ответ, аутоиммунитет или персистенция вируса также приводились в качестве предполагаемых объяснений внелегочных (включая сердечно-сосудистые) постострых последствий COVID-19 [30]. Кроме того, была выдвинута гипотеза об интеграции генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека [31]. Для разработки стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых проявлений у людей с COVID-19 требуется более глубокое понимание иммунопатогенеза этого заболевания. По мере развития стратегий лечения COVID-19 и совершенствования вакцин на фоне продолжающейся пандемии и эволюции вируса будут меняться и наши знания о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Энтеровирусная инфекция

Энтеровирусы принадлежат к семейству *Picornaviridae*. Клиническая картина энтеровирусной инфекции может быть относительно легкой (лихорадка, ангина, конъюнктивит, тонзиллит, фарингит, инфекция нижних дыхательных путей, острый гастроэнтерит) или гораздо реже тяжелой и очень тяжелой (пневмония, менингит, энцефалит, миокардит, перикардит, некроз печени и коагулопатия). Считается, что энтеровирусы являются одной из наиболее частых причин вирусного миокардита. Энтеровирусы, которые вызывают вирусный миокардит, включают эховирусы, вирусы Коксаки А и вирусы Коксаки В (СВВ). Из них СВВ являются наиболее изученными [9].

Вирусная инфекция вначале проявляется через респираторные или желудочно-кишечные симптомы, в продромальный период в виде недомогания, миалгий и лихорадки. Вирусы Коксаки проникают в кардиомиоциты путем связывания с корецепторами DAF (фактор ускорения распада) и CAR (коксаки-аденовирусный рецептор) на клеточной мембране. После проникновения в клетку геном одноцепочечной плюс-РНК транскрибируется с образованием одного полипротеина, который затем расщепляется вирусными протеазами с образованием белков, необходимых вирусу для репликации, образования капсида и целого вириона и последующего лизиса клеток с высвобождением вирионов. Важно отметить, что вирусные протеазы также расщепляют белки организма-хозяина, ответственные за иммунный ответ. Кроме того, белки СВВ нарушают передачу сигналов кальция, функцию эндоплазматического ретикулума и секрецию белка, что приводит к тяжелой клеточной дисфункции. Кальциевые ионные каналы и функция эндоплазматического ретикулума важны для сокращения кардиомиоцитов и межклеточной передачи сигналов, они необходимы для нормального функционирования проводящей системы и сократительных кардиомиоцитов, и нарушение этих процессов представляет собой еще один возможный путь опосредованного вирусом повреждения миокарда [32].

Механизм иммунопатогенеза миокардита, вызванного энтеровирусами, сходен с механизмом, описанным для вируса гриппа. Реакция хозяина на СВВ начинается с распознавания РНК вируса несколькими PRR хозяина. К ним относятся толл-подобные рецепторы 3 (TLR3), TLR7 и TLR8. Эти рецепторы активируют сигнальные адапторные молекулы, такие как TRIF (индуцирует интерферон- β) и MyD88 (участвует в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов), которые в конечном итоге способствуют синтезу провоспалительных цитокинов.

Ранние цитокины включают интерлейкин 1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли- α (TNF α) и IFN γ . Помимо других функций эти цитокины привлекают к инфицированному миокарду клетки врожденного иммунитета, такие как NK-клетки и макрофаги, затем следует рекрутирование Т-клеток. Этот цикл событий может привести к опосредованному повреждению миокарда [33]. Кроме того, СВВ-инфекция может способствовать аутоиммунному повреждению сердца, возможно, за счет усиления иммунной реактивности к сердечному миозину. Эта комбинация прямого и иммуноопосредованного повреждения нередко является причиной сердечной недостаточности при энтеровирусной инфекции, что показано в мышинной модели [34].

Респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) инфекция

Первым сообщением о поражении миокарда при РСВ-бронхиолите был случай фатального интерстициального миокардита у ребенка в 1972 г. [35]. Другие ранние сообщения включали также развитие нарушений ритма сердца по типу атриовентрикулярной блокады второй степени. Впоследствии появились сообщения о мультифокальной предсердной тахикардии, сообщалось также о других формах суправентрикулярной тахикардии во время инфекции РСВ; они, по-видимому, возникают у пациентов со структурно нормальным сердцем и не связаны с гипоксическими повреждениями или терапией бета-агонистами [36]. Также были сообщения о случаях желудочковой тахикардии, потребовавших кардиоверсии (восстановления нормального сердечного ритма воздействием на миокард разряда тока конденсатора высокого напряжения). Другими опасными для жизни осложнениями могут быть перикардиты с гидро/гемоперикардами в последующей тампонадой сердца.

Артериальная гипотония без сердечных аритмий также была описана и была ассоциирована с признаками повреждения миокарда, на что указывают повышенные уровни сердечного тропонина I и T. Выраженная артериальная гипотония и вазоплегические шоки были впервые описаны у семи младенцев с РСВ-бронхиолитами. Повышенные уровни сердечных тропонинов были обнаружены у 35–54% новорожденных с РСВ-инфекцией, находящихся на искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии. Впервые выделили респираторно-синцитиальный вирус из миокарда у младенца с комбинированным иммунодефицитом в 1980 г. [35].

По-видимому, иммунопатогенез РСВ-инфекции может иметь некоторые общие механизмы с описанными ранее для других вирусных инфекций [37]. Используя мышиную модель с нокаутом рецептора интерферона I типа, выяснили, что инфекция РСВ была связана с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов в легких, включая интерлейкин (IL)-6, IL-1 β и TNF α , опосредованный через передачу сигналов интерферона I типа [38]. Эта иммунная регуляция может иметь значение при сердечных заболеваниях, поскольку у пациентов с хронической сердечной недостаточностью было показано снижение уровня интерферона- γ , который рекрутирует цитотоксические Т-клетки в ответ на вирусные патогены. Кроме того, в недавнем отчете о случаях заболеваний РСВ в Японии описаны два случая внезапной смерти от остановки сердца ранее здоровых детей раннего возраста на

фоне острого РСВ-бронхиолита и отека мозга. У обоих детей были обнаружены повышенные уровни IL-8 и значительно повышенные уровни IL-6 (более чем в 200 раз выше верхней границы нормы), вследствие чего и была выдвинута гипотеза о том, что резкое повышение уровня ИЛ-6 может коррелировать с риском внезапной смерти по типу «цитокинового шторма» [39].

В ряде исследований показано, что госпитализация по поводу тяжелого протекания респираторных заболеваний, вызванных РСВ, у 14–22% взрослых пациентов весьма целесообразна, поскольку такое течение может осложниться сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая сердечную недостаточность, острый коронарный синдром и аритмии. В связи с этим пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями представляют собой важную целевую группу, обосновывающую разработку вакцин против РСВ [39].

Метапневмовирусная инфекция

В 2001 г. в выделениях из дыхательных путей был обнаружен новый респираторный патоген, получивший название метапневмовирус человека (HMPV). Этот патоген представляет собой РНК-содержащие вирусы, недавно включенные в качестве таксономического рода в семейство *Pneumoviridae*. Эти вирусы вызывают от 7 до 19% всех случаев острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) средней тяжести у детей, частота выявления их в случаях серьезных вирусных пневмоний у взрослых составляет примерно 3%. Симптомы инфекции HMPV варьируют от легкой простуды до острого респираторного дистресс-синдрома, требующего искусственной вентиляции легких и инфузии препаратов вазоинотропной поддержки. Основными факторами риска тяжелого течения заболевания при инфицировании HMPV являются высокая вирусная нагрузка, коинфекция другими патогенами, возраст от 0 до 5 мес. или старше 65 лет, а также иммунодефицит [40]. Сравнение с ОРВИ, вызванными респираторно-синцитиальными вирусами человека, показало, что дети с HMPV имеют те же проявления и тяжесть заболевания, что и дети, поступившие в отделение интенсивной терапии с РСВ. Отмечается, что дети с HMPV обычно старше, чем дети с РСВ, у них чаще развивается пневмония и реже бронхиолит [41]. Первый подтвержденный случай острой сердечной недостаточности из-за вирусного миокардита, вызванного инфекцией HMPV у 25-летнего мужчины, был опубликован в 2015 г. [42] Через год было сообщено о метапневмовирусной инфекции, осложненной пневмонией и миоперикардитом, у 72-летней женщины [43].

Парагрипп

Вирусы парагриппа человека (HPIV) типов 1–4 являются распространенными респираторными патогенами, вызывающими заболевания верхних и нижних дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста. HPIV относятся к семейству *Paramyxoviridae* и представляют собой оболочечные вирусы с несегментированным одноцепочечным минус-РНК-геномом. В последовательности генома закодированы шесть структурных белков, а именно N (нуклеопротеин), P (фосфопротеин), M (матриксный белок), F (белок слияния), HN (гемагглютинин-нейраминидаза) и L (РНК-полимераза). Из них F и HN – это гликозилированные трансмембранные белки, а N, P и L – нуклеокапсид-ассоциированные белки [44].

Показано, что заболевания, вызванные HPIV-1 и HPIV-2, чаще встречаются у детей и связаны с крупом, HPIV-3 чаще ассоциируется с бронхиолитом, бронхитом и пневмонией. Менее охарактеризован HPIV-4, но описаны случаи как легкого заболевания у детей, так и заболевания нижних дыхательных путей у детей и пожилых людей [45]. Влияние парагриппа на течение сердечно-сосудистых заболеваний было описано относительно давно [46], однако первый случай, когда HPIV-3 был обнаружен одновременно в мазке из носоглотки, тканях сердца и перикардиальной жидкости, был описан в 2011 г. Это явилось прямым доказательством, что воспаление миокарда было вызвано вирусом парагриппа человека после инфекции верхних дыхательных путей [47].

Заключение

Таким образом, многие вирусные патогены могут поражать сердечно-сосудистую систему, в том числе респираторные РНК-содержащие вирусы. Патогены могут напрямую повредить миокард, инфицируя кардиомиоциты и нарушая их клеточную функцию. Они также могут вызывать косвенные повреждения, стимулируя гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и рекрутирование иммунных клеток по типу «цитокинового шторма». Тот факт, что повреждения могут исходить как от размножения вируса в кардиомиоцитах и разрушения этих клеток, так и от разбалансировки иммунной системы, затрудняет разработку и применение эффективных методов лечения вирус-индуцированной патологии сердца. Иммуностимуляторы и препараты цитокинов иногда могут ускорить клиренс вируса и быть полезными на ранних стадиях инфекции, но повышается опасность иммуноопосредованного повреждения. И, наоборот, использование иммунодепрессантов может ослабить иммуноопосредованное повреждение, но в то же время привести к усилению вирусной репродукции и прямого повреждения сердечно-сосудистой системы.

Ключевым шагом в разработке терапевтических и профилактических средств против таких заболеваний будет выявление и понимание индивидуальных различий в параметрах иммунной системы и молекулярных механизмов патогенеза, а также мониторинг ключевых биохимических показателей больного. Тот факт, что многие инфицированные люди переносят вирусную инфекцию бессимптомно или быстро и полностью выздоравливают, в то время как у других развивается фатальный миокардит, предполагает, что существуют индивидуальные особенности ключевых механизмов иммунитета организма-хозяина, которые определяют разные исходы. Выявление и мониторинг этих особенностей сейчас становятся приоритетными направлениями исследований в медицинской вирусологии, молекулярной биологии и иммунологии.

В заключение необходимо отметить, что более четкое выявление причинно-следственных связей между вирусными инфекциями, особенностями иммунитета организма и сердечно-сосудистыми заболеваниями поможет решить вопрос как с выбором наиболее целесообразной стратегии для разработки вакцин, так и с их наиболее рациональным применением. Тем более сейчас, когда на примере SARS-CoV-2 продемонстрированы эффективность и безопасность двух новых типов быстро конструируемых вакцин на основе аденовирусных векторов и мРНК [48, 49].

Литература / References

1. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L.P., Cooper L.T., Felix S.B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(3):169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
2. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34(33):2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210.
3. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Андреева Г.Ф., Молчанова О.В., Федорова Е.Ю., Калинина А.М. и др. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2012;15(6):76–86. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Andreeva G.F., Molchanova O.V., Fedorova E.Yu., Kalinina A.M. et al. Influence of seasonal and weather factors on cardiovascular and bronchopulmonary morbidity and mortality. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2012;15(6):76–86. (In Russ.).
4. Coronado M.J., Bruno K.A., Blauwet L.A., Tschöpe C., Cunningham M.W., Pankuweit S. et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men ≤50 years old with myocarditis. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(2):e008968. DOI: 10.1161/JAHA.118.008968.
5. Gopal R., Marinelli M.A., Alcorn J.F. Immune mechanisms in cardiovascular diseases associated with viral infection. *Front. Immunol.* 2020;11:570681. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570681.
6. Brincks E.L., Katewa A., Kucaba T.A., Griffith T.S., Legge K.L. CD8 T cells utilize TRAIL to control influenza virus infection. *J. Immunol.* 2008;181(7):4918–4925. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.4918.
7. Jansen J.M., Gerlach T., Elbahesh H., Rimmelzwaan G.F., Saletti G. Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. *J. Clin. Virol.* 2019;119:44–52. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.08.009.
8. Kalil A.C., Thomas P.G. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit. Care.* 2019;23(1):258. DOI: 10.1186/s13054-019-2539-x.
9. Martens C.R., Accornero F. Viruses in the heart: Direct and indirect routes to myocarditis and heart failure. *Viruses.* 2021;13(10):1924. DOI: 10.3390/v13101924.
10. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J.* 2008;29(17):2073–2082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn296.
11. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res.* 2020;126(10):1443–1455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
12. Bassat E., Perez D.E., Tzahor E. Myocardial infarction techniques in adult mice. *Methods Mol. Biol.* 2021;2158:3–21. DOI: 10.1007/978-1-0716-0668-1_1.
13. Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R., Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. *Heart Fail. Rev.* 2010;15(6):543–562. DOI: 10.1007/s10741-010-9168-4.
14. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardiometabolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6454. DOI: 10.3390/ijms21186454.
15. Yuan J., Yu M., Lin Q.W., Cao A.L., Yu X., Dong J.H. et al. Neutralization of IL-17 inhibits the production of anti-ANT autoantibodies in CVB3-induced acute viral myocarditis. *Int. Immunopharmacol.* 2010;10(3):272–276. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.11.010.
16. Pappritz K., Savvatis K., Miteva K., Kerim B., Dong F., Fechner H. et al. Immunomodulation by adoptive regulatory T-cell transfer improves Cox-sackievirus B3-induced myocarditis. *Faseb. J.* 2018;32(11):6066–6078. DOI: 10.1096/fj.201701408R.
17. Hu J., Zhu Y., Yuan Q., Yan D., Li C., Guo H. et al. Non-coding RNAs in viral myocarditis. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2021;37(9):3101–3107. DOI: 10.13345/j.cjb.200698.
18. Zhang C., Xiong Y., Zeng L., Peng Z., Liu Z., Zhan H. et al. The role of non-coding RNAs in viral myocarditis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:312. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00312.
19. Zhu P., Chen S., Zhang W., Duan G., Jin Y. Essential role of non-coding rnas in enterovirus infection: From basic mechanisms to clinical prospects. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):1–17. DOI: 10.3390/ijms22062904.
20. Kreutzer F.P., Fiedler J., Thum T. Non-coding RNAs: Key players in cardiac disease. *J. Physiol.-London.* 2020;598(14):2995–3003. DOI: 10.1113/JP278131.
21. Ukimura A., Ooi Y., Kanzaki Y., Inomata T., Izumi T. A national survey on myocarditis associated with influenza H1N1pdm2009 in the pandemic and postpandemic season in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2013;19(3):426–431. DOI: 10.1007/s10156-012-0499-z.
22. Li L., Liu Y., Wu P., Peng Z., Wang X., Chen T. et al. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010–2015: A population-based study. *Lancet Public Health.* 2019;4(9):e473–e481. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30163-X.
23. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В. Нарушения сердечно-сосудистой системы при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях. *Медицинский алфавит.* 2020;34:17–21. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-17-21.
24. Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlaev P.V. Disorders of cardiovascular system in influenza and other acute respiratory viral infections. *Medical Alphabet.* 2020;34:17–21. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-17-21.
25. Qi L., Li Q., Ding X.B., Gao Y., Ling H., Liu T. et al. Mortality burden from seasonal influenza in Chongqing, China, 2012–2018. *Human Vaccines Immunother.* 2020;16(7):1668–1674. DOI: 10.1080/21645515.2019.1693721.
26. Filgueiras-Rama D., Vasilijevic J., Jalife J., Noujaim S.F., Alfonso J.M., Nicolas-Avila J.A. et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(3):876–889. DOI: 10.1093/cvr/cvaa117.
27. Sung L.C., Chen C.I., Fang Y.A., Lai C.H., Hsu Y.P., Cheng T.H. et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *Vaccine.* 2014;32(30):3843–3849. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.064.
28. Fang Y.A., Chen C.I., Liu J.C., Sung L.C. Influenza vaccination reduces hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic kidney disease: A population-based cohort study. *Acta Cardiol. Sin.* 2016;32(3):290–298. DOI: 10.6515/ACS20150424L.
29. Xie Y., Bowe B., Maddukuri G., Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with COVID-19 and seasonal influenza: cohort study. *Br. Med. J.* 2020;371:m4677. DOI: 10.1136/bmj.m4677.
30. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28(3):583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
31. Long-term immunological health consequences of COVID-19. London: British Society for Immunology; 2020:13.
32. Zhang L., Richards A., Khalil A., Wogram E., Ma H., Young R.A. et al. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.12.12.422516.
33. Garmaroudi F.S., Marchant D., Hendry R., Luo H., Yang D., Ye X. et al. Coxsackievirus B3 replication and pathogenesis. *Future Microbiol.* 2015;10(4):629–652. DOI: 10.2217/fmb.15.5.
34. Richer M.J., Lavallée D.J., Shanina I., Horwitz M.S. Toll-like receptor 3 signalling on macrophages is required for survival following coxsackievirus B4 infection. *PLoS One.* 2009;4(1):e4127. DOI: 10.1371/journal.pone.0004127.
35. Basavalingappa R.H., Arumugam R., Lasrado N., Yalaka B., Massilamany C., Gangapara A. et al. Viral myocarditis involves the generation of autoreactive T cells with multiple antigen specificities that localize in lymphoid and non-lymphoid organs in the mouse model of CVB3 infection. *Mol. Immunol.* 2020;124:218–228. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.06.017.
36. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – A systematic review. *Crit. Care.* 2006;10(4):R107. DOI: 10.1186/cc4984.
37. Gavotto A., Ousselin A., Pidoux O., Cathala P., Costes-Martineau V., Rivière B. et al. Respiratory syncytial virus-associated mortality in a healthy 3-year-old child: A case report. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):462. DOI: 10.1186/s12887-019-1847-2.
38. Atamna A., Babich T., Froimovici D., Yahav D., Sorek N., Ben-Zvi H. et al. Morbidity and mortality of respiratory syncytial virus infection in hospitalized adults: Comparison with seasonal influenza. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;103:489–493. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.185.
39. Bohmwald K., Espinoza J.A., Rey-Jurado E., Gómez R.S., González P.A., Bueno S.M. et al. Human respiratory syncytial virus: Infection and pathology. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(4):522–537. DOI: 10.1055/s-0036-1584799.
40. Ivey K.S., Edwards K.M., Talbot H.K. Respiratory syncytial virus and associations with cardiovascular disease in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(14):1574–1583. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.013.
41. Esposito S., Mastrolia M.V. Metapneumovirus infections and respiratory complications. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(4):512–521. DOI: 10.1055/s-0036-1584800.
42. Paget S.P., Andresen D.N., Kesson A.M., Egan J.R. Comparison of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children

- admitted to a paediatric intensive care unit. *J. Paediatr. Child Health*. 2011;47(10):737–741. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2011.02043.x.
42. Weinreich M.A., Jabbar A.Y., Malguria N., Haley R.W. New-onset myocarditis in an immunocompetent adult with acute metapneumovirus infection. *Case Rep. Med.* 2015;2015:814269. DOI: 10.1155/2015/814269.
43. Choi M.J., Song J.Y., Yang T.U., Jeon J.H., Noh J.Y., Hong K.W. et al. Acute myopericarditis caused by human metapneumovirus. *Infect. Chemother.* 2016;48(1):36–40. DOI: 10.3947/ic.2016.48.1.36.
44. Shao N., Liu B., Xiao Y., Wang X., Ren L., Dong J. et al. Genetic characteristics of human parainfluenza virus types 1–4 from patients with clinical respiratory tract infection in China. *Front. Microbiol.* 2021;12:679246. DOI: 10.3389/fmicb.2021.679246.
45. Maykowski P., Smithgall M., Zachariah P., Oberhardt M., Vargas C., Reed C. et al. Seasonality and clinical impact of human parainfluenza viruses. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2018;12(6):706–716. DOI: 10.1111/irv.12597.
46. Бондаренко С.С., Туманов Ф.А. Влияние гриппа и парагриппа на течение ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 1992;64(3):81–83.
Bondarenko S.S., Tumanov F.A. The effect of influenza and para-influenza on the course of ischemic heart disease. *Ter. Arkh.* 1992;64(3):81–83. (In Russ.).
47. Romero-Gómez M.P., Guereta L., Pareja-Grande J., Martínez-Alarcón J., Casas I., Ruiz-Carrascoso G. et al. Myocarditis caused by human parainfluenza virus in an immunocompetent child initially associated with 2009 influenza A (H1N1) virus. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(5):2072–2073. DOI: 10.1128/JCM.02638-10.
48. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Shchelyakov D.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255):887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
49. Ильичев А.А., Орлова Л.А., Шарабрин С.В., Карпенко Л.И. Технология мРНК как одна из перспективных платформ для разработки вакцины против SARS-CoV-2. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(7):802–807. DOI: 10.18699/VJ20.676.
Ilyichev A.A., Orlova L.A., Sharabrin S.V., Karpenko L.I. mRNA technology as one of the promising platforms for the SARS-CoV-2 vaccine development. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(7):802–807. (In Russ.). DOI: 10.18699/VJ20.676.

Информация о вкладе авторов

Ильичева Т.Н. – обзор литературы и написание статьи.
Нетесов С.В. – составление плана статьи, редакция статьи.
Абубакирова О.А. – терминологические уточнения, редакция статьи.
Гуреев В.Н. – сбор и анализ литературных источников.

Information on author contributions

Ilyicheva T.N. – literature review and writing the manuscript.
Netesov S.V. – developing the plan of the article and revising the manuscript.
Abubakirova O.A. – terminological refinements and revision of the manuscript.
Gureyev V.N. – collection and analysis of literature sources.

Сведения об авторах

Ильичева Татьяна Николаевна, д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, отдел зоонозных инфекций и гриппа. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; профессор кафедры молекулярной биологии и биотехнологии, факультет естественных наук, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0002-2354-7688.

E-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru.

Нетесов Сергей Викторович, д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией бионанотехнологии, микробиологии и вирусологии, факультет естественных наук, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0002-7786-2464.

E-mail: Netesov.s@nsu.ru.

Абубакирова Ольга Александровна, врач-кардиолог, кардиохирургическое отделение сосудистой патологии и гибридных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3118-5672.

E-mail: Olga_19@bk.ru.

Гуреев Вадим Николаевич, канд. пед. наук, старший научный сотрудник, информационно-аналитический отдел, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора. ORCID 0000-0002-3460-0157.

E-mail: gureyev@ngs.ru.

Information about the authors

Tatyana N. Ilyicheva, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Research Scientist, Department of Zoonotic Infections and Influenza, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”; Professor, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Faculty of Natural Sciences, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-2354-7688.
E-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru.

Sergey V. Netesov, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Bionanotechnology, Microbiology, and Virology, Department of Natural Sciences, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-7786-2464.
E-mail: Netesov.s@nsu.ru.

Olga A. Abubakirova, Cardiologist, Cardiac Surgery Department of Vascular Malformations and Hybrid Technologies, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-3118-5672.
E-mail: Olga_19@bk.ru.

Vadim N. Gureyev, Cand. Sci. (Educ.), Senior Research Scientist, Information Analysis Department, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”. ORCID 0000-0002-3460-0157.
E-mail: gureyev@ngs.ru.

✉ **Sergey V. Netesov**, e-mail: Netesov.s@nsu.ru.

✉ **Нетесов Сергей Викторович**, e-mail: Netesov.s@nsu.ru.

Received April 21, 2022

Поступила 21.04.2022