

УДК 571.27

Особенности иммунного ответа при коинфекциях и инфекциях в сочетании с инвазиями. Обзор

Хозеева Е.В.¹, Третьякова А.В.¹, Зимина Ю.А.¹

¹ Волгоградский государственный университет (ВолГУ), Волгоград, Россия;

zimina.yuliya@volsu.ru

DOI:10.18522/2308-9709-2022-42-2

Аннотация

В XXI веке бактериальные, вирусные, гельминтные заболевания все еще являются серьезной проблемой для здоровья большого количества людей не только в развивающихся странах, но и в странах с высоким уровнем медицины. Разные виды инфекционных агентов могут передаваться одними и теми же путями, что часто ведет к заражению двумя и более видами патогенов. Заражение человека несколькими патогенами является гораздо более распространенным явлением, чем одиночные инфекции. Учитывая, что в ответ на разные патогены развиваются различные сценарии иммунного ответа, интересно поведение иммунной системы при наличии в организме патогенов, принадлежащих разным таксонам, и вызывающих разный патологический процесс. Возникают ситуации, при которых коинфекция с условно-патогенными микроорганизмами может стать гораздо более опасной для организма, чем первичная инфекция. Даже при правильной работе иммунитета, чаще всего, организму не удастся самостоятельно справиться одновременно с несколькими инфекциями, что часто ведет к осложнениям. В обзоре приведено обобщение современных исследований по данной теме, опубликованных в зарубежных и отечественных научных изданиях преимущественно за последнее десятилетие. Рассмотрены механизмы иммунного ответа человека и млекопитающих на наиболее

распространенные сочетания инфекций, а также гельминтных инвазий. Предпринята попытка классифицировать коинфекции в зависимости от сценария их взаимного воздействия на организм. Выделены следующие основные сценарии: взаимное усиление инфекций, усиление одной из инфекций, ослабление инфекции, сочетанной с гельминтной инвазией и бессимптомное течение коинфекций. Эпидемиологическая ситуация в мире предоставляет ученым возможность получать большое количество практических данных. Поэтому в статье уделено особое внимание результатам новейших исследований по изучению участия вируса COVID-19 в коинфекциях.

Ключевые слова: коинфекция; сочетание инфекции с гельминтной инвазией; иммунный ответ; взаимодействие инфекционных агентов; классификация коинфекций.

Features of the immune response in co-infections and in combination with invasions. Review

Khozeeva E.V.¹, Tretyakova A.V.¹, Zimina Yu.A.¹

¹ Volgograd State University, Volgograd, Russia; zimina.yuliya@volsu.ru

DOI:10.18522/2308-9709-2022-42-2

Abstract

In the 21st century, bacterial, viral and helminthic diseases are still a serious health problem for a large number of people, not only in developing countries, but also in countries with a high level of medicine. Different types of infectious agents can be transmitted through the same routes, often leading to infection by two or more types of pathogens. Human infection with multiple pathogens is much more common than single infections. Given that different scenarios of the immune response develop in response to different pathogens, the behavior of the immune system in the presence of pathogens belonging to different taxa and causing different pathological processes is interesting. There are situations in which co-infection with opportunistic

microorganisms can become much more dangerous for the body than the primary infection. Even with the proper functioning of the immune system, most often, the body cannot cope with several infections at the same time, which often leads to complications. The review provides a summary of modern research on this topic, published in foreign and domestic scientific journals, mainly over the past decade. The mechanisms of the immune response of humans and mammals to the most common combinations of infections, as well as helminth infestations, are considered. An attempt was made to classify coinfections depending on the scenario of their mutual effects on the body. The following main scenarios have been identified: mutual strengthening of infections, strengthening of one of the infections, weakening of the infection combined with helminthic invasion, and asymptomatic course of coinfections. The epidemiological situation in the world provides scientists with the opportunity to obtain a large amount of practical data. Therefore, the article pays special attention to the results of the latest research on the participation of the COVID-19 virus in coinfections. *Key words:* coinfection; combination of infection with helminthic invasion; immune response; interaction of infectious agents; classification of coinfections.

Введение. Для описания сопутствующих инфекций организма несколькими патогенами используют термин «коинфекция». Заражение при коинфекции может быть одновременным или тесно последовательным, и может включать как острые, так и хронические инфекции. Основным примером сопутствующих острых инфекций является повышенная восприимчивость к респираторным бактериальным инфекциям во время продолжающейся инфекции гриппа. В большинстве случаев смерть при заражении гриппом наступает вследствие возникновения бактериальной пневмонии (Morens et al., 2008; Костинов и др., 2010). К самой распространенной хронической коинфекции относят одновременное заболевание вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (ВГС) (Рахимова и др., 2020). Из-за способности вызывать состояние иммунодефицита, ВИЧ очень часто является причиной

коинфекции самыми разными патогенами (Singh et al., 2017; Kwenti, 2018; Лапшина, Мякишева, 2021).

Хорошо изучено взаимодействие инфекционных агентов внутри организма-хозяина. Патогены могут прямо или косвенно помогать друг другу, способствуя усилению инфекции. Так, респираторные вирусы усиливают бактериальные инфекции за счет вирусного разрушения эпителиальных клеток дыхательных путей, из-за чего сильно улучшается способность бактерий к адгезии (Peltola, McCullers, 2004). Иммуносупрессивные вирусы (ВИЧ, цитомегаловирус, вирус кори и др.), могут подавлять иммунный ответ организма-хозяина, тем самым усиливая течение сопутствующих инфекций (Bakaletz, 2017). Заражение гельминтами часто приводит к усилению кишечных инфекций из-за угнетения микрофлоры (Reynolds et al., 2017).

При конкуренции между инфекционными агентами один из патогенов может менять метаболизм зараженного организма в сторону усиления иммунитета против другого патогена. Эта стратегия распространена среди гельминтов и направлена, в основном, на смертельные инфекции. Объясняется это тем, что паразиту «выгодно» иметь как можно более здорового хозяина (Wolday et al., 2021). Гораздо более опасной является конкуренция патогенов за ресурсы, приводящая к усилению симптомов заболеваний, ускоренному заражению клеток и к более высокой смертности (Keown et al., 2020).

Несмотря на то, что коинфекции более распространены, чем одиночные инфекции, механизмы иммунного ответа организма на заражение несколькими патогенами изучены плохо. Очень часто это обусловлено тем, что сопутствующие инфекции имеют схожие симптомы, из-за чего плохо поддаются диагностике (Mercado-Reyes et al., 2019; Khorramdelazad et al., 2021). В данной статье рассмотрены основные механизмы иммунного ответа человека и млекопитающих на заражение организма несколькими инфекционными агентами. Для описания выделены четыре сценария течения коинфекции: взаимное усиление инфекций, усиление одной из инфекций, ослабление

инфекции, сочетанной с гельминтной инвазией и бессимптомное течение коинфекций.

1. Взаимное усиление инфекций

Коинфекция с иммуносупрессивными вирусами. Один из наиболее частых сценариев коинфекции – это попадание в организм какого-либо патогена при условии уже имеющейся хронической инфекции. В данном случае особое внимание уделяется ВИЧ – системной вирусной инфекции, поражающей и разрушающей как врожденные, так и адаптивные иммунные клетки. Подавление иммунитета и разрушение иммунных клеток во время ВИЧ-инфекции часто приводит к новым инфекциям у уже ослабленного организма-хозяина. Осложняющие агенты, которые закрепляются во время ВИЧ-инфекции, часто являются условно-патогенными, поскольку в «нормальных» иммунокомпетентных условиях они не были бы инфекционными. Эти агенты могут быть частью нашей нормальной микрофлоры, либо комменсальной, либо подавленной при иммунокомпетентности. Наиболее важные из них – это сальмонелла, токсоплазма, вирус герпеса, туберкулез, *Candida albicans* и цитомегаловирус.

Увеличение количества иммунных клеток, которое происходит в норме при инфицировании, приводит к более негативным последствиям, если в организме уже присутствует ВИЧ. Известно, что при коинфекциях с ВИЧ происходит гораздо более быстрое истощение лимфоцитов, чем при инфицировании отдельными патогенами, что ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции в СПИД (Whalen et al., 1995). Исследования показывают, что инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* при внелёгочном туберкулёзе может усиливать репликацию ВИЧ в макрофагах, а также увеличивать эффективность передачи вируса от инфицированных макрофагов к Т-клеткам. Терминальная дифференцировка CD4+ Т-клеток в очагах заболевания туберкулёзом приводит к тому, что Т-клетки экспрессируют белок CCR5, корецептор ВИЧ, что делает эти клетки более восприимчивыми к ВИЧ-инфекции (Matthews et al., 2012).

Таким образом, происходит взаимное усиление инфекций: инфицирование туберкулёзом приводит к увеличенной репликации ВИЧ, а ВИЧ нарушает производство туберкулёз-специфичных лимфоцитов, усиливая заражение тканей организма.

Очень распространена коинфекция ВИЧ с вирусом гепатита С из-за схожих путей передачи. При одиночном заражении ВГС вырабатывается большое количество вирус-специфических CD8⁺ Т-клеток, эффективность которых сильно зависит от помощи CD4⁺ Т-клеток (Abdel-Нakeem, Shoukry, 2014). Если во время острого течения ВГС происходит резкая потеря или дисфункция вирус-специфических CD4⁺ Т-хелперных клеток – ВГС переходит в состояние персистенции (Binder, Thimme, 2020). Учитывая центральную роль CD4⁺ Т-клеток в координации противовирусных иммунных ответов, неудивительно, что иммунный ответ на ВГС в контексте коинфекции ВГС/ВИЧ нарушен. Кроме того, общее снижение количества CD4⁺ Т-клеток и активация системного иммунитета оказывают пагубное воздействие на печень с ускоренным прогрессированием фиброза печени, ранним началом цирроза и злокачественных опухолей по сравнению с моноинфекцией (Chen et al., 2014).

На практике часто встречается суперинфекция ВИЧ – заражение организма двумя разными штаммами ВИЧ. В большинстве зарегистрированных случаев суперинфекции у людей наблюдалось более быстрое снижение количества CD4⁺ Т-клеток и увеличение вирусной нагрузки. Однако известны случаи, при которых суперинфекция протекала практически неотличимо от первичной инфекции (Smith et al., 2005).

Инфекции с похожими патогенными признаками. Гриб *S. albicans* и бактерия *S. aureus* являются условно-патогенными микроорганизмами и часто являются частью микрофлоры человека. Однако коинфекция этими патогенами приводит к инфекционному синергизму с последующим возникновением перитонита и часто является летальной. Усиление инфекции связано с острой агрессивной воспалительной реакцией, характеризующейся 5–100-кратным увеличением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, G-CSF, KC, MCP-1 и MIP-1 α .

и резким притоком нейтрофилов. Причем известно, что микробная нагрузка не влияет на данный процесс (Peters, Noverr, 2013).

2. Усиление одной из инфекций

Осложненное течение последующей инфекции. К повышенной восприимчивости к коинфекции можно отнести появление бактериальной пневмонии после заражения респираторными вирусами, например, вирусом гриппа или COVID-19, что является частым осложнением, приводящим к летальному исходу. Например, стимуляция интерферонов I типа (IFN-1) вирусом гриппа приводит к снижению продукции хемокина CCL2, что приводит к нарушению мобилизации макрофагов, необходимых для борьбы с пневмококками, тем самым способствуя усилению пневмококковой инфекции в респираторных путях (Nakamura et al., 2011). IFN-1, индуцируемые во время вирусной инфекции, играют роль в подавлении продукции некоторых ключевых антибактериальных провоспалительных цитокинов, таких как IL-23 и IL-17, из-за чего сильно ослабляется иммунитет против сопутствующих бактериальных инфекций (Mehta et al., 2015). Показанный в различных исследованиях механизм ослабления антибактериального иммунитета при коинфекции респираторными вирусами включает в себя подавление T-хелперов-17 и уменьшение образования, рекрутирования и выживания нейтрофилов, подавление хемоаттрактантов нейтрофилов и снижение продукции IL-17 T-клетками (Navarini et al., 2006; Shahangian et al., 2009; Li et al., 2012).

Конкуренция между микроорганизмами. Интересен механизм перехода полимикробной инфекции из острого в хроническое состояние. Для микробных коинфекций кишечника, мочевыводящих путей и ран кожного эпителия показано, что, по сравнению с моноинфекцией, присутствие дополнительного микробного патогена приводит к увеличению уровня противовоспалительного цитокина IL-10, и снижению продукции провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и IL-8, что приводит к ослаблению иммунитета организма-хозяина

(Tau et al., 2016). Однако, это не связано с истощением иммунных клеток, как, например, при вирусных коинфекциях. Иммуносупрессия возникает из-за конкуренции между микробами, часто приводящей к изменению экспрессии фактора вирулентности, а также к модуляции иммунного ответа хозяина, что обеспечивает конкурентное преимущество определённым видам патогенов в полимикробной инфекции.

Негативная иммуномодуляция гельминтами. Хорошо изучен иммунный ответ при инфекциях в сочетании с гельминтными инвазиями. Гельминты способны вызывать иммуномодуляцию в зараженном организме, из-за чего повышается восприимчивость к микробным и вирусным инфекциям. Гельминтные инвазии обычно вызывают сильный Т-хелперный (Th2) и Т-регуляторный (Treg) иммунный ответ с увеличением выработки интерлейкина 4 (ИЛ-4), интерлейкина 5 (ИЛ-5) и интерлейкина 13 (ИЛ-13) (Maizels, Yazdanbakhsh, 2003). Широкое распространение сигналов ИЛ-4 при заражении гельминтами может нарушать продукцию противомикробного IFN- γ CD4⁺ Т-клетками и NK-клетками (Hartmann et al., 2011; Metenou et al., 2011). IFN- γ играет важную роль в защите от малярии, туберкулёза и трипаносом, поэтому присутствие гельминтов в организме человека может привести к осложнённому течению данных заболеваний (Mabbott, 2018). Наряду с цитокинами Th2, Treg могут препятствовать антимикробному иммунитету за счет подавления ответа эффекторных Т-клеток (Naeryfar et al., 2005).

Хронические кишечные паразитарные инфекции часто связаны с развитием Т-хелперов-2, альтернативно активированных макрофагов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа. Эти ответы сопровождаются индукцией цитокинов, а также повышенной эозинофилией и IgE-ответами (White et al., 2020). Иммунные ответы Th2 при паразитарных инфекциях также сопровождаются индукцией сильных Т-клеточных регуляторных ответов, которые имеют отношение к выживанию и хронической персистенции самого паразита, что может влиять на ответы на гетерологичную инфекцию (Serop-Robins, Gildner, 2020).

Исследование на мышах показывают, что при совместном заражении нематодой *H. polygyrus* и токсоплазмой *T. gondii* происходит нарушение поляризации Т-хелперов (Ahmed et al., 2017). Так, защитный иммунный ответ против нематод зависит от паразитоспецифических Th2-ответов, связанных с действием IL-4, IL-5, IL-13, IgE и IgG1. Напротив, токсоплазма вызывает защитный иммунный ответ Th1-типа, характеризующийся выработкой IFN- γ , IL-12 и IgG2a. Таким образом, коинфицирование токсоплазмой ограничивает гельминтоспецифический иммунный ответ Th2, одновременно способствуя сдвигу в сторону иммунного ответа Th1-типа (Coomes et al., 2015). Описано исследование, в котором показано временное увеличение патогенности туберкулеза у мышей, зараженных *Nippostrongylus brasiliensis*, желудочно-кишечным гельминтом. У животных наблюдалось увеличение числа клеток, продуцирующих IL-4, в легких и лимфатических узлах, а также более высокие уровни альтернативно активированных макрофагов в легких (Potian et al., 2011). *N. brasiliensis* кратковременно мигрирует через легкие, прежде чем откашливается и повторно проглатывается. Авторы предположили, что кратковременное пребывание паразита в легких и поражение тканей, вызванное его миграцией, индуцировали Th2-ответ в тканях и связанных с ними лимфатических узлах, что повлияло на течение бактериальной инфекции. Исследование совместного заражения *S. mansoni* и туберкулеза на мышах показало, что нарушается Th1-ответ на заражение туберкулезом, что приводит к накоплению макрофагов M2 в легких, образованию гранулем 2-го типа, которые формируются макрофагами, экспрессирующими аргиназу-1 и обострению фиброза (Monin et al., 2015).

3. Ослабление инфекции, сочетанной с гельминтной инвазией

Полезная иммуномодуляция гельминтами. Инвазии кишечных гельминтов могут быть полезны при заболеваниях, вызванных респираторными вирусами. Гельминты способны смягчать иммунопатологию легких, ограничивая проникновение иммунных клеток в легкие и, тем самым, ослабляя

воспалительные процессы. Показано, что гельминтные инвазии облегчают течение COVID-19. Тяжелая форма COVID-19 связана с гипервоспалением, характеризующимся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (Sinha et al., 2020). Стойкие паразитарные реакции Th2 и Treg могут уравнивать сверхактивные ответы Th1, которые происходят при тяжелом течении COVID-19. Кроме того, изменения микробиома кишечника, вызванные паразитами, могут модулировать иммунный ответ хозяина (Wolday et al., 2021a). Таким образом, возможно, что паразитарные инфекции могут влиять на патогенез как посредством прямой модуляции иммунной системы, так и посредством косвенного баланса микробиома, управляемого паразитами (Wolday et al., 2021б).

4. Бессимптомное течение коинфекций

Латентное состояние вирусов герпеса. К числу бессимптомных коинфекций можно отнести вирусы герпеса человека. Большинство людей во всем мире заражаются в течение первого десятилетия жизни и являются носителями по крайней мере одного вида ВГЧ в латентной форме. Таким образом, вирусы этого семейства можно рассматривать как часть нормального микробиома, а также слизистой или кожной микрофлоры. За иммунный ответ на ВГЧ отвечают нетрадиционные субпопуляции $\gamma\delta$ Т-клеток, которые используют γ - и δ -клонотипические цепи Т-клеточного рецептора в сочетании с компонентами CD3 для формирования своих TCR. Эти клетки находятся на стыке врожденного и адаптивного иммунитета и имеют ограниченное разнообразие TCR из-за использования ими небольшого набора TCR-вариабельных генов. Это, в дополнение к способности некоторых из них приобретать эффекторный потенциал до антигенной стимуляции, позволяет им быстро реагировать на схожие инфекции (Martini, Champagne, 2021).

Заключение

Очевидно, что наиболее изучены коинфекции, которые либо возникают очень часто, либо являются закономерным следствием какой-либо моноинфекции. Такие коинфекции представляют особый интерес для медицины из-за частого возникновения осложнений и, в целом, более тяжелого течения, часто представляющего угрозу жизни больного. Хорошо изучены механизмы иммунного ответа на присутствие в организме одного патогена, а также описано межвидовое взаимодействие нескольких патогенов внутри организма-хозяина. Однако, исследований особенностей иммунного ответа на коинфекции всё ещё недостаточно. Подробно описаны лишь наиболее значимые для медицины коинфекции: ВИЧ и гепатит, сезонный грипп и бактериальная пневмония, инфекции при наличии в организме гельминтов.

Исследование иммунного ответа на коинфекции в лабораторных условиях является очень сложным из-за того, что реакция может быть разной в зависимости от индивидуальных показателей не только иммунной системы зараженных людей, но и от внешних факторов. Исследование коинфекций осложняется еще и тем, что некоторые лабораторные животные могут быть невосприимчивы для человеческих патогенов. Однако, по мере изучения иммунного ответа человека на моноинфекции, улучшается понимание взаимодействия некоторых инфекций друг с другом. Необходимы дальнейшие исследования в данной области для установления новых механизмов работы иммунитета при наличии нескольких инфекционных и инвазивных агентов в организме. Коинфекции с таким актуальным на сегодняшний день патогеном как вирус COVID-19 также требует более полного исследования.

Список использованных источников

1. Костинов М. П., Пахомов Д. В., Магаршак О. О. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе // Вопросы современной педиатрии, 2009. № 6. С. 131–134.

2. Лапшина И. С., Мякишева Т. В. Проблема коинфекции туберкулёз и ВИЧ в современных эпидемиологических условиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2021. № 20 (4). С. 144–150.
3. Рахимова В. Ш., Эгамова И. Н., Ярмухамедова Н. А. Особенности течения коинфекции ВИЧ и ВГС // Вопросы науки и образования, 2020. № 22 (106). С. 30–35.
4. Abdel-Hakeem M. S., Shoukry N. H. Protective Immunity Against Hepatitis C: Many Shades of Gray // *Frontiers in Immunology*, 2014. Vol. 5. P. 274. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00274>.
5. Ahmed N., French T., Rausch S., [et al.]. Toxoplasma Co-infection Prevents Th2 Differentiation and Leads to a Helminth-Specific Th1 Response // *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2017. Vol. 7. P. 341. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00341>.
6. Bakaletz L. O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract // *Current opinion in microbiology*, 2017. Vol. 35. P. 30–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>.
7. Binder B., Thimme R. CD4+ T Cell Responses in Human Viral Infection: Lessons From Hepatitis // *Journal of Clinical Investigation*, 2020. Vol. 130. P. 595–597. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI133222>.
8. Cepon-Robins T. J., Gildner T. E. Old friends meet a new foe: A potential role for immune-priming parasites in mitigating COVID-19 morbidity and mortality // *Evolution, medicine, and public health*, 2020. Vol. 1. P. 234–248. doi: <https://doi.org/10.1093/emph/eoaa037>.
9. Chen J. Y., Feeney E. R., Chung R. T. HCV and HIV Co-Infection: Mechanisms and Management // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014. Vol. 11. P. 362–371. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.17>.
10. Coomes S. M., Pelly V. S., Kannan Y., [et al.]. IFN γ and IL-12 Restrict Th2 Responses during Helminth/Plasmodium Co-Infection and Promote IFN γ from Th2 Cells // *PLoS pathogens*, 2015. Vol. 11 (7). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004994>.

11. Haeryfar S. M., DiPaolo R. J., Tschärke D. C., [et al.]. Regulatory T cells suppress CD8⁺ T cell responses induced by direct priming and cross-priming and moderate immunodominance disparities // *Journal of immunology*, 2005. Vol. 174 (6). P. 3344–3351. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3344>.
12. Hartmann W., Haben I., Fleischer B., Breloer M. Pathogenic nematodes suppress humoral responses to third-party antigens in vivo by IL-10-mediated interference with Th cell function // *Journal of immunology (Baltimore)*, 2011. Vol. 187 (8). P. 4088–4099. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004136>.
13. Keown K., Reid A., Moore J. E., [et al.]. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis // *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 2020. Vol. 29 (158). doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2020>.
14. Khorramdelazad H., Kazemi M. H., Najafi A., [et al.]. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of Co-infection // *Microbial pathogenesis*, 2021. Vol. 152 (104554). doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104554>.
15. Kwenti T. E. Malaria and HIV coinfection in sub-Saharan Africa: prevalence, impact, and treatment strategies // *Research and reports in tropical medicine*, 2018. Vol. 9. P. 123–136. doi: <https://doi.org/10.2147/RRTM.S154501>.
16. Li W., Moltedo B., Moran T. M. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of $\gamma\delta$ T cells // *Journal of virology*, 2012. Vol. 86 (22). P. 12304–12312. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01269-12>.
17. Mabbott N. A. The Influence of Parasite Infections on Host Immunity to Co-infection With Other Pathogens // *Frontiers in immunology*, 2018. Vol. 9. P. 2579. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02579>.
18. Maizels R. M., Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms // *Nature reviews Immunology*, 2003. Vol. 3 (9). P. 733–744. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1183>.

19. Martini F., Champagne E. The Contribution of Human Herpes Viruses to $\gamma\delta$ T Cell Mobilisation in Co-Infections // *Viruses*, 2021. Vol. 13 (12). P. 2372. doi: 10.3390/v13122372.
20. Matthews K., Ntsekhe M., Syed F., [et al.]. HIV-1 infection alters CD4+ memory T-cell phenotype at the site of disease in extrapulmonary tuberculosis // *European journal of immunology*, 2012. Vol. 42 (1). P. 147–157. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201141927>.
21. Mehta D., Petes C., Gee K., Basta S. The Role of Virus Infection in Deregulating the Cytokine Response to Secondary Bacterial Infection // *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 2015. Vol. 35 (12). P. 925–934. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2015.0072>.
22. Mercado-Reyes M., Acosta-Reyes J., Navarro-Lechuga E., [et al.]. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia // *Epidemiology and infection*, 2019. Vol. 147 doi: <https://doi.org/10.1017/S095026881800359X>.
23. Metenou S., Dembele B., Konate S., [et al.]. Filarial infection suppresses malaria-specific multifunctional Th1 and Th17 responses in malaria and filarial coinfections // *Journal of immunology (Baltimore)*, 2011. Vol. 186 (8). P. 4725–4733. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003778>.
24. Monin L., Griffiths K. L., Lam W. Y., [et al.]. Helminth-induced arginase-1 exacerbates lung inflammation and disease severity in tuberculosis // *The Journal of clinical investigation*, 2015. Vol. 125 (12). P. 4699–4713. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI77378>.
25. Morens D. M., Taubenberger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness // *The Journal of infectious diseases*, 2008. Vol. 198(7). P. 962–970. doi: <https://doi.org/10.1086/591708>.
26. Nakamura S., Davis K. M., Weiser J. N. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in

- mice // *The Journal of clinical investigation*, 2011. Vol. 121 (9). P. 3657–3665. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57762>.
27. Navarini A. A., Recher M., Lang K. S., [et al.]. Increased susceptibility to bacterial superinfection as a consequence of innate antiviral responses // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2006. Vol. 103 (42). P. 15535–15539.
28. Peltola V. T., McCullers J. A. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase // *The Pediatric infectious disease journal*, 2004. Vol. 23(1). P. 87–97. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000108197.81270.35>.
29. Peters B. M., Noverr M. C. *Candida albicans*-*Staphylococcus aureus* polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity // *Infection and Immunity*, 2013. Vol. 81 (6). P. 2178–2189. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00265-13>.
30. Potian J. A., Rafi W., Bhatt K., [et al.]. Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by engaging the IL-4 receptor pathway // *The Journal of experimental medicine*, 2011. Vol. 208 (9). P. 1863–1874. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20091473>.
31. Reynolds L. A., Redpath S. A., Yurist-Doutsch S., [et al.]. Enteric helminths promote *Salmonella* coinfection by altering the intestinal metabolome // *The Journal of Infectious Diseases*, 2017. Vol. 215. P. 1245–1254. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix141>
32. Shahangian A., Chow E. K., Tian X., [et al.]. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice // *The Journal of clinical investigation*, 2009. Vol. 119 (7). P. 1910–1920. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI35412>.
33. Singh K. P., Crane M., Audsley J., [et al.]. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment // *AIDS (London, England)*, 2017. Vol. 31(15). P. 2035–2052. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001574>.
34. Sinha P., Matthay M. A., Calfee C. S. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? // *JAMA internal medicine*, 2020. Vol. 180 (9). P. 1152–1154. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>.

35. Smith D. M., Richman D. D., Little S. J. HIV Superinfection // *The Journal of Infectious Diseases*, 2005. Vol. 192 (3). P. 438–444. doi: <https://doi.org/10.1086/431682>.
36. Tay W. H., Chong K. K., Kline K. A. Polymicrobial-Host Interactions during Infection // *Journal of molecular biology*, 2016. Vol. 428 (17). P. 3355–3371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.05.006>.
37. Whalen C., Horsburgh C. R., Hom D., [et al.]. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995. Vol. 151. P. 129–135.
38. White M., McManus C. M., Maizels R. M. Regulatory T-cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential // *Immunology*, 2020. Vol. 160 (3). P. 248–260. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13190>.
39. Wolday D., Gebrecherkos T., Arefaine Z. G., [et al.]. Effect of co-infection with intestinal parasites on COVID-19 severity: A prospective observational cohort study // *EClinicalMedicine*, 2021. Vol. 39 (101054). doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101054>.
40. Wolday D., Tasew G., Amogne W., [et al.]. Interrogating the Impact of Intestinal Parasite-Microbiome on Pathogenesis of COVID-19 in Sub-Saharan Africa // *Frontiers in microbiology*, 2021. Vol. 12 (614522). doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.614522>.

References

1. Kostinov M., Pakhomov D., Magarshak O. Prophylaxis of pneumococcal infection with vaccines for prevention of complications and death in patients with influenza // *Current Pediatrics*, 2010. Vol. 9(6). P. 131–134.
2. Lapshina I.S., Myakisheva T.V. The problem of tuberculosis and HIV co-infection in modern epidemiological conditions // *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2021. Vol. 20 (4). P. 144–150.

3. Rakhimova V. S., Egamova I. N., Yarmukhamedova N. A. Features of the course of co-infection with HIV and HCV // *Problems of Science and Education*, 2020. Vol. 22 (106). P. 30–35.
4. Abdel-Hakeem M. S., Shoukry N. H. Protective Immunity Against Hepatitis C: Many Shades of Gray // *Frontiers in Immunology*, 2014. Vol. 5. P. 274. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00274>.
5. Ahmed N., French T., Rausch S., [et al.]. Toxoplasma Co-infection Prevents Th2 Differentiation and Leads to a Helminth-Specific Th1 Response // *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2017. Vol. 7. P. 341. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00341>.
6. Bakaletz L. O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract // *Current opinion in microbiology*, 2017. Vol. 35. P. 30–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>
7. Binder B., Thimme R. CD4+ T Cell Responses in Human Viral Infection: Lessons From Hepatitis // *Journal of Clinical Investigation*, 2020. Vol. 130. P. 595–597. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI133222>.
8. Cepon-Robins T. J., Gildner T. E. Old friends meet a new foe: A potential role for immune-priming parasites in mitigating COVID-19 morbidity and mortality // *Evolution, medicine, and public health*, 2020. Vol. 1. P. 234–248. doi: <https://doi.org/10.1093/emph/eoaa037>.
9. Chen J. Y., Feeney E. R., Chung R. T. HCV and HIV Co-Infection: Mechanisms and Management // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014. Vol. 11. P. 362–371. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.17>.
10. Coomes S. M., Pelly V. S., Kannan Y., [et al.]. IFN γ and IL-12 Restrict Th2 Responses during Helminth/Plasmodium Co-Infection and Promote IFN γ from Th2 Cells // *PLoS pathogens*, 2015. Vol. 11 (7). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004994>.
11. Haeryfar S. M., DiPaolo R. J., Tschärke D. C., [et al.]. Regulatory T cells suppress CD8+ T cell responses induced by direct priming and cross-priming and moderate immunodominance disparities // *Journal of immunology*, 2005. Vol. 174 (6). P. 3344–3351. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3344>.

12. Hartmann W., Haben I., Fleischer B., Breloer M. Pathogenic nematodes suppress humoral responses to third-party antigens in vivo by IL-10-mediated interference with Th cell function // *Journal of immunology (Baltimore)*, 2011. Vol. 187 (8). P. 4088–4099. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004136>.
13. Keown K., Reid A., Moore J. E., [et al.]. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis // *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 2020. Vol. 29 (158). doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2020>
14. Khorramdelazad H., Kazemi M. H., Najafi A., [et al.]. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of Co-infection // *Microbial pathogenesis*, 2021. Vol. 152 (104554). doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104554>
15. Kwenti T. E. Malaria and HIV coinfection in sub-Saharan Africa: prevalence, impact, and treatment strategies // *Research and reports in tropical medicine*, 2018. Vol. 9. P. 123–136. doi: <https://doi.org/10.2147/RRTM.S154501>
16. Li W., Moltedo B., Moran T. M. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of $\gamma\delta$ T cells // *Journal of virology*, 2012. Vol. 86 (22). P. 12304–12312. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01269-12>.
17. Mabbott N. A. The Influence of Parasite Infections on Host Immunity to Co-infection With Other Pathogens // *Frontiers in immunology*, 2018. Vol. 9. P. 2579. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02579>.
18. Maizels R. M., Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms // *Nature reviews Immunology*, 2003. Vol. 3 (9). P. 733–744. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1183>.
19. Martini F., Champagne E. The Contribution of Human Herpes Viruses to $\gamma\delta$ T Cell Mobilisation in Co-Infections // *Viruses*, 2021. Vol. 13 (12). P. 2372. doi: [10.3390/v13122372](https://doi.org/10.3390/v13122372).
20. Matthews K., Ntsekhe M., Syed F., [et al.]. HIV-1 infection alters CD4+ memory T-cell phenotype at the site of disease in extrapulmonary tuberculosis // *European journal*

- of immunology, 2012. Vol. 42 (1). P. 147–157. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201141927>.
21. Mehta D., Petes C., Gee K., Basta S. The Role of Virus Infection in Deregulating the Cytokine Response to Secondary Bacterial Infection // *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 2015. Vol. 35 (12). P. 925–934. doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2015.0072>.
22. Mercado-Reyes M., Acosta-Reyes J., Navarro-Lechuga E., [et al.]. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia // *Epidemiology and infection*, 2019. Vol. 147 doi: <https://doi.org/10.1017/S095026881800359X>
23. Metenou S., Dembele B., Konate S., [et al.]. Filarial infection suppresses malaria-specific multifunctional Th1 and Th17 responses in malaria and filarial coinfections // *Journal of immunology (Baltimore)*, 2011. Vol. 186 (8). P. 4725–4733. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003778>.
24. Monin L., Griffiths K. L., Lam W. Y., [et al.]. Helminth-induced arginase-1 exacerbates lung inflammation and disease severity in tuberculosis // *The Journal of clinical investigation*, 2015. Vol. 125 (12). P. 4699–4713. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI77378>.
25. Morens D. M., Taubenberger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness // *The Journal of infectious diseases*, 2008. Vol. 198(7). P. 962–970. doi: <https://doi.org/10.1086/591708>.
26. Nakamura S., Davis K. M., Weiser J. N. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice // *The Journal of clinical investigation*, 2011. Vol. 121 (9). P. 3657–3665. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57762>.
27. Navarini A. A., Recher M., Lang K. S., [et al.]. Increased susceptibility to bacterial superinfection as a consequence of innate antiviral responses // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2006. Vol. 103 (42). P.15535–15539.

28. Peltola V. T., McCullers J. A. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase // *The Pediatric infectious disease journal*, 2004. Vol. 23(1). P. 87–97. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000108197.81270.35>
29. Peters B. M., Noverr M. C. Candida albicans-Staphylococcus aureus polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity // *Infection and Immunity*, 2013. Vol. 81 (6). P. 2178–2189. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00265-13>.
30. Potian J. A., Rafi W., Bhatt K., [et al.]. Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by engaging the IL-4 receptor pathway // *The Journal of experimental medicine*, 2011. Vol. 208 (9). P. 1863–1874. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20091473>.
31. Reynolds L. A., Redpath S. A., Yurist-Doutsch S., [et al.]. Enteric helminths promote Salmonella coinfection by altering the intestinal metabolome // *The Journal of Infectious Diseases*, 2017. Vol. 215. P. 1245–1254. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix141>
32. Shahangian A., Chow E. K., Tian X., [et al.]. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice // *The Journal of clinical investigation*, 2009. Vol. 119 (7). P. 1910–1920. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI35412>.
33. Singh K. P., Crane M., Audsley J., [et al.]. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment // *AIDS (London, England)*, 2017. Vol. 31(15). P. 2035–2052. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001574>.
34. Sinha P., Matthay M. A., Calfee C. S. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? // *JAMA internal medicine*, 2020. Vol. 180 (9). P. 1152–1154. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>.
35. Smith D. M., Richman D. D., Little S. J. HIV Superinfection // *The Journal of Infectious Diseases*, 2005. Vol. 192 (3). P. 438–444. doi: <https://doi.org/10.1086/431682>.
36. Tay W. H., Chong K. K., Kline K. A. Polymicrobial-Host Interactions during Infection // *Journal of molecular biology*, 2016. Vol. 428 (17). P. 3355–3371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.05.006>

37. Whalen C., Horsburgh C. R., Hom D., [et al.]. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995. Vol. 151. P. 129–135.
38. White M., McManus C. M., Maizels R. M. Regulatory T-cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential // *Immunology*, 2020. Vol. 160 (3). P. 248–260. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13190>.
39. Wolday D., Gebrecherkos T., Arefaine Z. G., [et al.]. Effect of co-infection with intestinal parasites on COVID-19 severity: A prospective observational cohort study // *EClinicalMedicine*, 2021. Vol. 39(101054). doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101054>
40. Wolday D., Tasew G., Amogne W., [et al.]. Interrogating the Impact of Intestinal Parasite-Microbiome on Pathogenesis of COVID-19 in Sub-Saharan Africa // *Frontiers in microbiology*, 2021. Vol. 12 (614522). doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.614522>.