

## PAR COVID-19 EPIDEMIOLOĢISKĀS DROŠĪBAS PASĀKUMIEM

Esmu Latvijas Republikas pilsonis. Pēc profesijas esmu jurists un neesmu ieguvis imunoloģijas, virusoloģijas, molekulārās bioloģijas zināšanas formālās izglītības ietvaros. Uzskatu par pamatotu kārtību, ka jebkurus un visus SARS-CoV-2 vīrusa un COVID-19 infekcijas izplatību ierobežojošus pasākumus ir jābalsta uz medicīniskiem argumentiem. Un tāpat uzskatu, ka šādiem argumentiem ir jābūt imunoloģiski un virusoloģiski pamatotiem gan individuālas personas, gan sabiedrības līmenī.

Jau no pirmajiem SARS-CoV-2 pandēmijas mēnešiem man radās bažas par Latvijā pieņemto vīrusa ierobežojošo pasākumu pamatojumu. Bažas par pieņemtiem lēmumiem mudināja mani intensīvi studēt minētās zinātņu jomas, īpaši pētījumus par un ap SARS-CoV-2 (vīrusu) un COVID-19 (vīrusa radītā infekcijas slimība). Pamatotus lēmumus valdība, parlaments, pārnacionālas un starptautiskas organizācijas par COVID-19 infekcijas izplatības ierobežošanu var pieņemt tikai, balstoties uz imunoloģiskiem, virusoloģiskiem un evolucionārās bioloģijas argumentiem. Tāpēc, lai juridiski aizstāvētu tiesiskas intereses COVID-19 infekcijas izplatību ierobežošanas sakarā, man bija jāapgūst zinātne par dažādu orgānu, šūnu un bioloģisku vielu kopumu, kas darbojas cilvēka organismā, ar mērķi pasargāt to no patogēniem. Mani galvenie zināšanu ieguves avoti par SARS-CoV-2 un COVID-19 aizvadīto 6 mēnešu laikā ir bijuši:

- 1) ASV Veselības un Cilvēkresursu departamenta, Nacionālā Veselības institūta uzturētā Nacionālā Medicīnas Bibliotēka - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=covid-19>, kas ir pasaules lielākā biomedicīnas bibliotēka;
- 2) Žurnāls "NATURE" (<https://www.nature.com>), kas ir vadošs starptautisks iknedēļas zinātnisks žurnāls, kurā publicēti nozīmīgi atklājumi par SARS-CoV-2 un COVID-19;
- 3) Žurnāls "CELL" (<https://www.cell.com/cell/home>), kas ir vadošs starptautisks žurnāls, kas publicē nozīmīgus atklājumus eksperimentālās šūnu bioloģijas, imunoloģijas, virusoloģijas un citās bioloģijas jomās.

Papildus minētajiem avotiem ir vērts pieminēt cenzūrai pakļautā beļģu zinātnieka Geert Vanden Bossche publikācijas (<https://www.geertvandenbossche.org>), ar kurām esmu iepazinies un kas zinātniskas intereses dēļ veicināja sagatavot šo rakstu.

Iesākumā šo rakstu nosūtīju Latvijas Republikas Imunizācijas valsts padomei, kuras kompetencē ir dot padomus Veselības ministram valsts imunizācijas politikas īstenošanai. Jau papildinātu rakstu nosūtīju Tiesībsargam, jo daudzas personas vērsās pie Tiesībsarga izvērtēt pieņemto ierobežojumu pamatotību. Un bija acīmredzams, ka Tiesībsargs savus publicētos skaidrojumus par COVID-19 bija pieņēmis, bez imunoloģijas, virusoloģijas un molekulārās epidemioloģijas zināšanām<sup>i</sup>. Tāpēc mans mērķis bija palīdzēt Tiesībsargam izvairīties no kļūdām. Bet pēc manas vēstules saņemšanas Tiesībsargs turpināja ignorēt imunoloģiju, virusoloģiju un molekulāro epidemioloģiju, jo vēl jo projām apgalvoja, ka nav alternatīvas cīņai pret vīrusu, kā tikai pārslimošana un vakcinācija ar pieejamām vakcīnām, apgalvoja, ka pārslimojušās personas netiek diskriminētas, paredzot tām 6 mēnešu termiņu sadarbības sertifikātam, apgalvoja, ka vakcinācija ir līdzeklis infekcijdrošas vides nodrošināšanai.<sup>ii</sup>

Man nebija iecere padarīt šo rakstu publiski pieejamu bez nozares ekspertu sākotnēja izvērtējuma, jo tas nemainītu Latvijā pieņemtos lēmumus COVID-19 izplatības sakarā. Latvija nebūs valsts, kura pirmā sāks izmantot efektīvus līdzekļus SARS-CoV-2 pandēmijas apkarošanai, jo ieviesto pasākumu mērķis nav pandēmijas apkarošana, bet lielākas publiskās varas kontroles īstenošana. Tāpēc izlēmu tomēr rakstu padarīt pieejamu sabiedrībai ar iespēju publiski norādīt uz rakstā iekļautajām atziņām. Jo juridiski valsts pārvaldes, starptautisko institūciju un organizāciju kļūdaini pieņemtie lēmumi ir tiesiski pamatoti, jo imunoloģija, virusoloģija, molekulārā epidemioloģija un evolucionārā bioloģija nav tiesību avoti pēc kā

vadīties. Nav atzīšanas noteikuma (*rule or recognition*), kas paredzētu vadīties pēc šo zinātņu jomu atziņām par pandēmijas apkarošanu. Jo tiesību sistēmas nav veidotas pandēmijas novēršanai, apkarošanai un kontrolei. Ir noteikumi epidēmijas novēršanai, apkarošanai un kontrolei, kurus attiecina pandēmijas apstākļiem un kuri var būt efektīvi. Vienīgā zināmā pandēmija bija 1918.-1920.gada Spānijas gripas uzliesmojums, kas nav devis regulējumu mūsdienu tiesību sistēmām vispārēja vīrusa izplatības ierobežošanai. Tāpēc vienīgais veids SARS-CoV-2 pandēmijas izbeigšanai ir atzīt pandēmijas esību un piemērot tās izbeigšanai atbilstošus risinājumus, ko iespējams pamatot ar imunoloģiskiem un virusoloģiskiem argumentiem, ko aprakstīšu turpmākajā izklāstā.

Šis raksta mērķis ir izklāstīt, kādēļ **esošos** apstākļos ne individuālas personas līmenī, ne sabiedrības līmenī, nav pamatoti kādam pieprasīt veikt vakcināciju pret COVID-19 ar šobrīd reģistrētajām vakcīnām. Uzreiz ir jāpiebilst, ka es neizslēdzu iespēju, ka pienāks brīdis, kad vakcinācija pret COVID-19 kādai riska grupai var būt pamatota (piemēram, politiķiem, jo ilgstoša atrašanās telpās, biežas tikšanās un virs 50 gadu vecums ir D vitamīna deficīta veicinoši apstākļi, tāpēc interferonu, dentrītisko šūnu un T šūnu dalīšanās, akumulācija un aktivitāte ir ierobežota, kas ir cēlonis COVID-19 komplikācijām). Bet tas, domājams, būs tad, kad būs pieejamas vakcīnas, kas ne tikai neitralizē, bet iznīcina vīrusu un tā inficētās šūnas, kas, pret SARS-CoV-2 iespējams ar klasisko, farmācijas industrijai dārgo un nedrošo – dzīva novājināta vīrusa tipa vakcīnu<sup>iii</sup>, jo sterilizējošo imunitāti radošas vakcīnas reģistrācija izmantošanai cilvēku populācijā pret SARS-CoV-2 tuvākā laikā nešķiet reāla. Tāpēc svarīgi saprast atšķirību starp vīrusu neitralizējošu vakcīnu, ko panāk ar antivielu palīdzību, un vīrusu iznīcinošu vakcīnu, ko panāk ar NK šūnu vai citotoksisko T limfocītu (CTL) palīdzību. Un pandēmijas apstākļos izmantojamas ir tikai NK un CTL, jo viss, kas pandēmijas apstākļos rada imūno spiedienu uz vīrusu, bet to nenogalina, veicina tā attīstību.

Savai argumentācijai par pieņemto politisko lēmumu kļūdainumu izmantošu divus loģiskus slēdzienus (silōģismus), ko personas individuāli izmanto par attaisnojumu vakcinēties un ko valdība izmanto, lai īstenotu vispārēju sabiedrības vakcināciju. Un es izskaidrošu, kādēļ esošie loģiskie slēdzieni ir kļūdaini, jo ignorē imūno sistēmu.

Individuālā līmenī personas attaisno potēšanos ar pieejamām antivielas radošajām vielām pret SARS-CoV-2 S proteīnu ar šādu slēdzienu:

- Vakcīnas aizsargā pret vīrusa infekcijām
- Comirnaty, COVID-19 Vaccine Janssen, Spikevax, Vaxzevria ir vakcīnas pret SARS-CoV-2 vīrusa infekciju
- Lai nodrošinātu aizsardzību pret SARS-CoV-2 vīrusa infekciju, es vakcinēšos ar Comirnaty, COVID-19 Vaccine Janssen, Spikevax, Vaxzevria vai arī Covishield, Sinopharm, Sinovac-CoronaVac vai citām COVID-19 vakcīnām.

Sabiedrības līmenī valdības attaisno potēšanu ar pieejamām antivielas radošajām vielām pret SARS-CoV-2 S proteīnu ar šādu slēdzienu:

- Vispārēja sabiedrības vakcinācija rada puļa imunitāti
- Ar Comirnaty, COVID-19 Vaccine Janssen, Spikevax, Vaxzevria ir iespējams nodrošināt vispārēju sabiedrības vakcināciju pret inficēšanos ar SARS-CoV-2;
- Lai nodrošinātu puļa imunitāti pret SARS-CoV-2 vīrusa infekciju, ir jāveic vispārēja sabiedrības vakcinācija ar Comirnaty, COVID-19 Vaccine Janssen, Spikevax, Vaxzevria vai citām COVID-19 vakcīnām.

Šie slēdzieni ir tipiski infektologa slēdzieni. Šādus slēdzienus izdara persona, kas redz simptomu un zina vielu, kā izslēgt, atturēt no simptomātikas. Tas ir ierasti personai, kas aplūko organismu orgānu līmeni un medikamentu – novērstā simptoma izpratnē; kas nepieredzētas pandēmijas apstākļos izmanto epidēmijas līdzekļus. Un jāatzīst, ka abu loģisko slēdzienu premisas ir aplamas. Un galvenais kļūdas cēlonis ir imunitātes un virusoloģijas

ignorēšana. Kļūdu iespējams novērst, aplūkojot organismu papildus šūnu un gēnu līmenī, ko ir grūti īstenot bez elektronmikroskopa, laboratorijas un jaudīgām datorsimulācijām. Kamēr imunitāte nebūs nostādīta galvenajā lomā cīņā pret SARS-CoV-2, tikmēr pastāvēs šādi slēdzieni, pēc kuriem vadās ne tikai politiķi, bet kurus atbalsta arī infektoloģijas jomas eksperti.

Lai izskaidrotu kļūdu, vienkāršotā veidā izskaidrošu imūnās sistēmas uzbūvi, funkcionēšanu, mijiedarbību ar SARS-CoV-2 un ar pieejamām antivielas radošajām vielām pret SARS-CoV-2 S proteīnu, un reakciju pret COVID-19. Tik kompleksu sistēmu, kā imūnā sistēma, ir grūti aprakstīt īsā veidā, tāpēc šeit uzsvērsu tikai būtiskos elementus, to funkcijas, lai saprastu imūno reakciju pret SARS-CoV-2 un tā izraisīto saslimšanu.

Imunoloģisks un virusoloģisks vērtējums SARS-CoV-2 sakarā ir nepieciešams, jo tas ir vienīgais veids, kā noskaidrot, vai vakcinācija ar šobrīd pieejamām 4 vakcīnām pret SARS-CoV-2 ir pieļaujama. Līdzšinējais tiesiskais regulējums par obligātu vakcināciju ir izstrādāts **epidēmijas** apstākļos, tāpēc pēc Eiropas Cilvēktiesību tiesas ieviestās prakses<sup>iv</sup> trūkst argumentu, kādēļ, lai **pandēmijas** apstākļos nepieprasītu obligātu vakcinēšanos ar reģistrētām (trešās fāzes klīniskos pētījumus noslēgušām) vakcīnām pret COVID-19.

## I Imūnā sistēma

Imūnā sistēma ir orgānu, audu, šūnu un gēnu kopums, kas kopīgi darbojas organismā, lai pasargātu organismu no patogēnu iedarbības. Patogēni, galvenokārt, ir mikrobi – sīki, infekciju radoši organismi, kā baktērijas, vīrusi, parazīti un sēnītes. Imūnā sistēma ir apbrīnojami kompleksa. Imūnā sistēma spēj atpazīt un atcerēties miljoniem dažādu patogēnu, un tā spēj radīt antivielas un šūnas, kas paredzētas specifiski apkarot katru no patogēniem, iznīcinot un izvadot no organisma. Imūnās sistēmas veiksmes atslēga ir detalizēti izveidotais un dinamiskais sistēmas elementu komunikācijas tīkls. Imūnā sistēma spēj veselīgi funkcionēt, jo tā spēj atšķirt paša organisma šūnas no citām šūnām. Normālos apstākļos organisma imūnā aizsardzība spēj mierīgi sadzīvot ar šūnām, kas satur paša organisma šūnu identitātes marķējuma molekulas. Kad imūnā sistēma sastop organismā šūnas vai organismus, kas satur svešo šūnu marķējuma molekulas, tad notiek imūnā reakcija. Jebkas, kas rada imūno reakciju, ir antigēns. Audi un šūnas no citas personas (izņemot identisko dvīni) arī nesatur paša organisma šūnu identitātes marķējuma molekulas, tāpēc orgānu transplantācija var būt neveiksmīga. Imūnā reakcija pret potenciāli nekaitīgu antigēnu var būt pārmērīga, tāpēc ir personas, kurām ir alerģiskas reakcijas pret antigēniem, kas citām personām neizraisa simptomātiku. Reizēm imūnā sistēma nespēj atšķirt savas šūnas no svešām šūnām un var sākt imūno reakciju pret savām šūnām, ko dēvē par autoimūnu saslimšanu artrīta, diabēta vai citā formā. Organisma šūnas attīstās, rodas no jauna un beidz pastāvēt. Šūnu sākotnējā attīstības posmā vēl paša organisma marķējuma molekulas var nebūt izveidojušās. Attīstības gaitā imūnās sistēma šūnas saglabā un atceras un glabā svešo šūnu marķējuma molekulas. Tāpēc imūnai sistēmai ir jāspēj adekvāti reaģēt pret savām šūnām, kas vēl nesatur pietiekami attīstītas identitātes marķējuma molekulas un pret šūnām, kas satur arī svešo šūnu atpazīšanas molekulas. Šo spēju dēvē par imūno toleranci. Imūnā tolerance ir imūnās sistēmas nereaģēšana uz šūnu vai audiem, kam ir spēja izraisīt imūno reakciju.<sup>v</sup>

Imūnās sistēmas orgāni ir izvietoti pa visu organismu. Šos orgānus dēvē par limfoīdiem orgāniem: limfmezgli, liesa, aizkrūtes dziedzeris jeb tīmuss, sarkanās kaula smadzenes un limfvadi, pa kuriem plūst baltie asinsķermenīši jeb limfocīti, kam ir būtiska nozīme imūnajā sistēmā. Sarkanās kaula smadzenes ir visu asinsķermenīšu avots, ieskaitot baltos asinsķermenīšus. Tīmuss ir orgāns, kas atrodas aiz krūškurvja; T limfocīti jeb T šūnas attīstās tīmusā. Liesa ir plakanveidīgs orgāns, kas atrodas vēdera dobuma kreisajā pusē. Liesā sakopojas liels daudzums T un B šūnu, un citas imūnās sistēmas šūnas. Liesa darbojas kā

asins filtrs – tiek ķertas un likvidētas vecas asins šūnas, kā arī asinīs cirkulējošas baktērijas vai "slimas" šūnas, kas pārklātas ar antivielām. Limfmezgli atrodas viscaur mūsu ķermenī, un tos savieno limfvadi. Limfmezglos uzturas T un B limfocīti, kas filtrē antigēnus, kas cirkulē limfā.<sup>vi</sup>

Imūnā sistēmā ir liels arsenāls ar šūnām. Tie ir ne tikai T un B limfocīti, bet arī NK limfocīti, šūnas aprijoši fagocīti un to radnieciskās šūnas. Dažas šūnas atrodas visā organismā, kamēr citas bāzējas konkrētā organisma daļā. Lai efektīvi sadarbotos, imūnās sistēmas šūnas komunicē tieša kontakta veidā, kā arī, izdalot ķīmiskus ziņotājus. Imūnā sistēma glabā tikai nedaudz dažādu šūnu veidu. Kad antigēns izraisa imūno reakciju, tad imūnās sistēma šūnas vairojas sadaloties, veidojot pilnu armiju imūnās reakcijas īstenošanai.

B un T šūnas ir galvenie limfocītu veidi. B šūnas galvenokārt darbojas, izdalot ķermeņa šķidrumsos vielas, ko sauc par antivielām. Antivielas uzbrūk antigēniem, kas atrodas asinsritē, bet antivielas nevar iekļūt šūnās, jo šūnas klāj membrāna. Katra B šūna ir programmēta, lai radītu vienu specifisku antivielu – substanci, kas bloķē kādu antigēnu. Kad B šūnas rodas kaula smadzenēs, tās nesatur antivielas. Šādas nenobriedušas B šūnas dēvē par naivām B šūnām. Kad organisms saskaras ar antigēnu, tad B šūna nobriest, radot:

- a) atmiņas B šūnu, kas satur informāciju par antigēnu un spēj šo informāciju nodot citām šūnām, un
- b) efektorā jeb plazmas šūnu, kas ir liela šūna, kas ražo un izdala antivielas.

T šūnas neatpazīst brīvi plūstošus antigēnus. T šūnu virsmā ir izvietoti speciāli antivielu receptori, kas atpazīst antigēna fragmentus inficētajās šūnās. T šūnas izpilda divas funkcijas: (i) uzsāk un vada imūno reakciju un (ii) tieši uzbrūk inficētajai šūnai. Tāpēc izšķir T līdzētājšūnas jeb Th (arī CD4<sup>+</sup> T) šūnas un nomācējšūnas T jeb citotoksiskās T (arī CD8<sup>+</sup> T) šūnas. T palīdzētājās šūnas uzsāk un koordinē imūno reakciju vairākos veidos: stimulē apkārtējās B šūnas radīt antivielas, sauc palīgā mikrobus aprijošās šūnas – fagocītus, kamēr citas aktivizē citas T šūnas. Citotoksiskās T šūnas iznīcina citas šūnas, kuru virsmā ir netipiskas molekulas vai svešas molekulas. CD8<sup>+</sup> T ir īpaši būtiskas cīņā ar vīrusiem, jo vīrusi slēpjas no pārējās imūnās sistēmas organisma šūnā, līdz attīstās un savairojas. CD8<sup>+</sup> T šūnas atpazīst vīrusa fragmentus, kas lien ārā no šūnas membrānas un uzbrūk inficētajai šūnai.<sup>vii</sup>

Antivielas ir speciāli proteīni, kas izveidoti nobloķē specifiskus antigēnus. Antivielas ir daļa no lielākas bioķīmisku vielu klases, ko dēvē par imunoglobulīniem, kam ir dažādas funkcijas imūnās reakcijas īstenošanai:

- Immunoglobulīns G jeb IgG iezīmē mikrobus, lai pārējās imūnās sistēmas šūnas varētu tos atpazīt un attiecīgi rīkoties
- IgM ir eksperts baktēriju iznīcināšanā
- IgA atrodas organisma šķidrumsos, piemēram, asarās un siekalās, kur tas nodrošina aizsardzību ķermeņa atverēs
- IgE aizsargā pret parazītiem un arī rada alerģiskas reakcijas;
- IgD saistās ar B limfocītiem, palīdzot tiem uzsākt imūno reakciju.

Antivielas aptver un nobloķē antigēnu, bet neiznīcina to. Iznīcināšanu veic citas šūnas, piemēram, fagocīti. Šīs 5 galvenās antivielas rada B šūnas<sup>viii</sup>.

Lai T šūnas spētu identificēt antigēna klātbūtni šūnā, uz šūnu membrānas T šūna meklē galveno audu saderības kompleksa (MHC) molekulas, kuras uzrāda vai šūna satur sava organisma paša šūnu vai svešas šūnas. Kā jau iepriekš bija norādīts, tad MHC molekulas var marķēt šūnu, kura nav paša organisma šūna, tādējādi norādot uz antigēna klātbūtni, bet orgānu transplantācijā MHC molekulu klātbūtne var traucēt veiksmīgai transplantācijai. Praktiski visas šūnas organismā ir marķētas ar MHC proteīniem. Cilvēka MHC atrodas 6.hromosomas īsajā plecā. MHC ir poligēns, tas ir, satur vairākus dažādus MHC I un II klases gēnus. MHC ir arī polimorfs, tas ir, cilvēku populācijā tam ir vairāki varianti, pie tam tas ir

viens no polimorfākiem gēniem visā cilvēka genomā. Katram cilvēkam vienādā pakāpē ir ekspresētas mātes un tēva MHC gēnu alēles, kas ļauj palielināt MHC molekulu skaitu nepieciešamo peptīdu piesaistei un prezentēšanai T šūnām. MHC I klases molekulas veic divas galvenās funkcijas: (i) piesaista citoplazmā degradētos antigēnus (vīrusu proteīnus) un (ii) prezentē peptīdus CD8<sup>+</sup> T šūnām. MHC II klases molekulas arī pilda 2 būtiskas funkcijas: (i) piesaista endocitiskajos pūslīšos degradētos peptīdus un (ii) prezentē peptīdus CD4<sup>+</sup> T šūnām imūnās reakcijas uzsākšanai.<sup>ix</sup>

Vēl viena būtisku šūnu grupa imūnajā sistēmā ir dabiskās slepkavas šūnas jeb NK šūnas. Tāpat kā CD8<sup>+</sup> T šūnas, NK šūnas ir bruņotas ar granulām, kas pildītas ar spēcīgām ķīmiskām vielām. Bet kamēr T šūnas meklē antigēnu fragmentus, kas pieķērušies savām organisma MHC molekulām, NK šūnas atpazīt šūnas, kurām trūkst paša organisma MHC molekulas. Tādā veidā NK šūnām ir potenciāls uzbrukt dažāda tipa svešām šūnām. NK šūnas ir iedzimtās imunitātes efektoru limfocīti, kas iznīcina vīrusu inficētas šūnas. Otra funkcija NK šūnām ir palīdzība adaptīvai imunitātei cīņā ar vīrusu, ko NK šūnas īsteno, regulējot (ierobežojot) efektoru B šūnu imūno reakciju samazinātu antigēn-specifisku plazmas šūnu veidā un veicina CD4<sup>+</sup> T šūnu ģenerāciju.

Fagocīti ir lieli baltie asinsķermenīši, kas var norīt un sagremot mikrobus un citus patogēnus. Fagocītus iedala trīs grupās: monocīti, dendrītiskās šūnas un makrofāgi. Ņemot vērā, ka fagocītu grupas pēc to funkcijām pārklājas, fagocītu savstarpējo sadarbības sistēmu dēvē par mononukleāro fagocītu sistēmu. Makrofāgi ir lielas staipīgas šūnas, kas veic šūnu atlieku un patogēnu izvadīšanu. Dendrītiskās šūnas jeb DC parasti atpazīst pēc zvaigznes morfoloģijas, un DC šūnas atpazīst antigēnus uz MHC molekulām, aktivizējot T šūnas. Monocīti ir lielākie leukocīti, kuriem ir amēbveida forma. Vairums monocītu koncentrējās liesā. To galvenā funkcija imunitātes nodrošināšanā ir pārveidošanās par makrofāgiem un dendrītiskajām šūnām iekaisuma novēršanai.

Šī skaidrojuma ietvaros detalizētāk nav raksturoti citi imūnās sistēmas elementi, kā mastocīti, granulocīti, neitrofili, bazofili, citokīni, limfokīni, komplementa sistēmas. Vienīgie proteīni, kurus ir jāuzsver šajā skaidrojumā, ir 1. un 3. tipa interferoni. Par interferoniem dēvē citokīnu grupas proteīnus, kas rodas organisma šūnā, lai aktivizētu imūno reakciju. Nosaukums šiem proteīniem ir radies no termina “interfere” jeb iejaukties, jo šiem proteīniem ir spēja iejaukties vīrusa dalīšanās procesā. Interferoni ir signalizējošie proteīni, ko organisma šūna izdala patogēna klātbūtnes brīdī, lai signalizētu kaimiņu neinficētajām šūnām aktivizēt atbilstošu šūnu aizsardzības mehānismu. 1. tipa interferonam ir trīs galvenās funkcijas:

- (i) Ierosināt šūnu iekšējos pretmikrobu apstākļus inficētajā un kaimiņu šūnās;
- (ii) Līdzsvaro iedzimto imūno reakciju, prezentējot antigēna klātbūtni un NK šūnu aktivitāti, vienlaikus ierobežojot iekaisumu veicinošus apstākļus un citokīnu izdalīšanos;
- (iii) Aktivizē adaptīvo sistēmu, veicinot antigēnspecifisku T un B šūnu reakciju un imūnās atmiņas veidošanos.<sup>x</sup>

3. tipa interferons izpilda (ii) un (iii) tipa funkcijas, bet atšķirīga ir (i) funkcija – 3. klases interferons nevis signalizē kaimiņu šūnām vai nevis aktivizē kopīgos inficētās šūnas pretmikrobo stāvokli, bet iedarbojas uz vīrusu, neļaujot tam replicēties.<sup>xi</sup>

SARS-CoV-2 un tā izraisītās vīrus infekcijas – COVID-19 ietekmes izskaidrošanai vēl nepieciešams izskaidrot iepriekš minēto imūnās sistēmas struktūru un evolūciju.

Izšķir iedzimto imunitāti un iegūto jeb adaptīvo imunitāti. Iedzimtā imunitāte ir kopš dzimšanas un tā ir nespecifiska pret dažādiem patogēniem, jo tā vērsta pret dažādiem antigēniem un pēc atkārtotas antigēna atpazīšanas imūnā reakcija nav pastiprināta un tai nav atmiņas, tā darbojas vietēji un iedarbojas uz daudzveidīgiem patogēniem. Galvenie iedzimtās imunitātes elementi ir NK šūnas un fagocīti. Adaptīvā imunitāte attīstās, organismam

saskaroties ar antigēnu. Adaptīvā imunitāte ir specifiska, un katra šūna iedarbojas uz specifisku antigēnu. Adaptīvai imunitātei ir atmiņa un tā ir individuāla katram organismam. Pēc antigēna atpazīšanas adaptīvā imunitāte aktivizējas (rodas papildus specifiskās šūnas) un pēc antigēna iznīcināšanas adaptīvās imunitātes šūnu skaits samazinās. Adaptīvās imunitātes galvenie elementi ir B un T šūnas. Adaptīvā imūnsistēma ir vērsta uz to, lai organisma aizsardzības mehānismi vispārīgi neietekmētu, nebojātu organisma vitālos procesus, antigēna skarto šūnu reģionu, bet iedarbotos uz antigēnu specifiski un pietiekami, neradot imunopatoloģiju antigēna skartajā šūnu reģionā.

Cilvēkam piedzimstot, ir liels skaits naivo T un B šūnu, kas nav specifiskas. Bērniem arī ir lielāks skaits NK šūnu, nekā veselam pieaugušajam, lielāks skaits dabisko IgM par pieaugošo. Tāpēc bērnu imūnsistēma ir spējīga labāk atšķirt savas šūnas no svešām vai pārveidotām paša šūnām. Bet tā kā iedzimtā imunitāte ir lokāla, tā nespēj koncentrēties antigēna aktīvās organisma vietās, un gadījumos, kad antigēna neitralizācijai nepietiek ar lokālajām iedzimtās imunitātes šūnām un antivielām, tad sākas saslimšana, ko efektīvi var novērst ar adaptīvo imūnsistēmu, jo T un B šūnas spēj vairoties un koncentrēties antigēna skartajās vietās pietiekami, lai efektīvi novērstu antigēna ietekmi.

Adaptīvo imunitāti mēdz iedalīt dabīgajā un mākslīgajā, ko iedala arī aktīvajā un pasīvajā. Aktīvā ir paša organisma radīta un ir ilgtermiņa. Pasīvā ir iegūta zīdainim no mātes vai cilvēkam injicējot jau gatavas antivielas. Dabīgā aktīvā imunitāte veidojas pēc pārslimošanas, savukārt mākslīgā aktīvā – pēc vakcinācijas.

Vēl imunitāti strukturē humorālajā un celulārajā. Celulārā imunitāte ir imūnās sistēmas reakcija, kas norit šūnā, kamēr humorālā imunitāte ir imūnās sistēmas reakcija, kas norit ārpus šūnas. Humorālo imunitāti mēdz dēvēt par antivielu imunitāti. Ar CD4<sup>+</sup> T un B plazmas šūnu palīdzību tiek radītas antivielas pret specifisku antigēnu, kas atrodas ārpus organisma šūnām. Antivielas neitralizē antigēnu un fagocīti to norij un iznīcina. Celulārā imunitāte norit šūnā, ko īsteno T šūnas. Patogēna klātbūtnes molekulas ir ekspresētas uz šūnas virsmas vai uz antigēnu uzrādošas šūnas. CD4<sup>+</sup> T šūnas izdala citokīnus, kas palīdz aktivizētām T šūnām savienoties ar inficētās šūnas MHC-antigēna kompleksu un pārveidot naivo T šūnu CD8<sup>+</sup> T šūnā, kas uzbrūk un iznīcina inficēto šūnu.

Līdzšinējais apraksts ir pietiekams pamats, lai tālāk jau specifiski aprakstītu imūno reakciju pret SARS-CoV-2 un tā izraisīto slimību – COVID-19. Bet pirms izklāsta par cilvēka (gan bērna, gan pieaugušā) imūno reakciju pret vīrusu, ir nepieciešams īsi raksturot SARS-CoV-2 vīrusu.

Cilvēku imūnsistēma ir izveidota, lai tiktu galā ar vīrusiem bez papildus palīdzības. Tāpēc par neskaitāmiem vīrusiem un citiem patogēniem mēs pat nezinām un nerunājam, jo tie nespēj organismam neko sliktu nodarīt mūsu imūnsistēmas aizsardzības rezultātā. Lai vīruss spētu cilvēka organismu ietekmēt, tam jāpiemīt kādam “trikam”, kas apmāna mūsu imūno sistēmu. Ar “trika” palīdzību vīruss apiet mūsu imūnās sistēmas aizsardzību un rada lielāku vai mazāku kaitējumu. Atklāt šo vīrusa “triku” ir būtiski, lai saprastu vīrusa patoģenēzi un izaicinājumus, ar ko saskaras adaptīvā imūnsistēma un potenciālie vakcīnu kandidāti. Tāpēc centīšos izskaidrot SARS-CoV-2 “trikus”, kas padara to tik ietekmīgu cilvēku sabiedrībā.

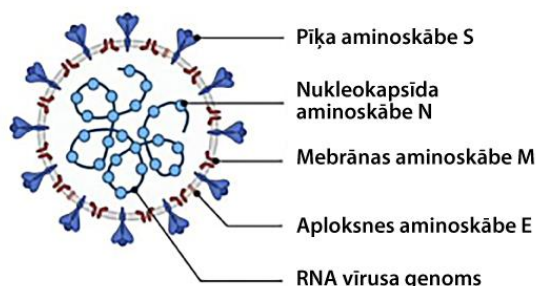
## II SARS-CoV-2

Cilvēka korona vīrusus pirmo reizi atklāja 1960-os gados. Šāds nosaukums vīrusam dots pīķa proteīna kroņa struktūras dēļ uz vīrusa virsmas. Līdz 2019.gadam pieejamo genomu sekvenču datubāzē visu cilvēka korona vīrusu izcelsme ir izpētīta līdz dzīvniekiem. Cilvēku endēmiskie korona vīrusi jeb HCoV ir četri: (i) HCoV-229E (alfa koronovīruss), (ii) HCoV-OC43 (beta koronovīruss), (iii) HCoV-NL63 (alfa koronovīruss) un (iv) HCoV-HKU1 (beta koronovīruss). Cilvēka koronovīrusi izraisa vieglus respiratorus simptomus, ko parasti dēvē par saaukstēšanos. Daudz lipīgāki un bīstamāki beta koronovīrusu veidi ir 2002.gadā Ķīnas

dienvidā atklātais smagais akūtais respiratorais sindroma koronavīruss (SARS-CoV) un 2012.gadā Saūda Arābijā atklātais Tuvo Austrumu respiratorā sindroma koronavīruss (MERS-CoV).<sup>xii</sup>

Jaunais koronavīruss – SARS-CoV-2, oficiāli tika atzīts par cirkulējošu cilvēku populācijā 2019.gada decembrī pēc pirmā uzliesmojuma Vuhaņā, Ķīnā. SARS-CoV-2 ģenētiskā sekvenca bija pieejama dažas nedēļas pēc tā atklāšanas, kad 2020.gada 11. un 12.janvārī Ķīnas valdības pārstāvji padarīja pieejamu pilnu vīrusa genoma sekveni. 2020.gada 28.janvārī Pastēra Institūts Francijā bija pabeidzis pirmo vīrusa genoma sekvenču izpēti Eiropā. SARS-CoV-2 ir 87.99% sekvenču līdzība ar sikspārņa vīrusu – bat-SL-CoVZC45, 87.23% līdzība ar bat-SL-CoVZXC2, 79,6% līdzība ar SARS-CoV un aptuveni 50% līdzība ar MERS-CoV.<sup>xiii</sup>

SARS-CoV2 ir aplokšņveida vienpavediena (single stranded jeb ss) ribonukleīnskābes (ssRNS) vīruss ar piķiem līdzīgiem glikoproteīniem, kas atrodas uz vīrusa virsmas kroņa veidā. SARS-CoV-2 sastāv no 4 būtiskiem proteīniem. S piķa proteīns ļauj SARS-CoV-2 pieķerties un ieiet organisma šūnā. Membrānas proteīns M vīrusa membrānas stabilizējoša sastāvdaļa. Neukleokapsīda proteīns N ir piesaistīts vīrusa RNA un nodrošina nukleokapsīda veidošanos, palīdz vīrusa veidošanā, RNA un mRNA replikācijā. Aplokšnes proteīns E atbalsta vīrusa pieķeršanos organisma šūnai, RNA izdalīšanā un patoģenēzē. Papildus minētajiem 4 strukturālajiem proteīniem vīrusu veido nestrukturālie proteīni un dažādi ogļhidrāti (glikāni), kas nosedz strukturālos glikoproteīnus. Nestrukturālie proteīni un glikāni parasti ir ignorēti pētījumos par SARS-CoV-2, bet tie ir primārie instrumenti vīrusa iedarbībai uz cilvēka imūno sistēmu.



Organismam ideālā gadījumā, kad vīruss nokļūst respiratorā traktā, iedzimtās imūnās sistēmas citokīni un fagocīti atpazīst patogēnu, kā organismam nepiederošu antigēnu un sāk “zvanīt trauksmes zvanus” 1. tipa interferona un attiecīgo molekulu izdalīšanās veidā. Šī sākotnējā reakcija notiek dažu stundu laikā pēc antigēna saskares ar organisma epitēlijšūnām. 1. tipa interferoni ierobežo vīrusa izplatīšanos uz blakus šūnām, radot pretmikrobu stāvokli inficētajā šūnā un iedarbinot adaptīvo imūno sistēmu, makrofāgiem prezentējot antigēnu T šūnām. Sākotnēji vīrusa izplatīšana tiek ierobežota ar iedzimto imūno sistēmu un ar adaptīvo imūno sistēmu vīrusa infekcija tiek likvidēta. Vairumā gadījumu iedzimtā imūnā sistēma ar makrofāgiem, B plazmas šūnām un NK šūnām humorāli likvidē patogēnu pirms tas spējis ieiet organisma šūnā. Adaptīvās imūnās sistēmas reakcija prasa laiku, jo ir nepieciešams no lielā skaita liesā atrodošo naīvo B limfocītu skaita un tīmusā radīto naīvo T limfocītu skaita sekvencēt specifiskas molekulārās struktūras konkrēta patogēna novēršanai. Parasti tās ir 5-7 dienas līdz atbilstošās efektora T (CD4<sup>+</sup> T un CD8<sup>+</sup> T) šūnas un efektora B (antivielas radošas plazmas šūnas) ir sadalījušās un izplatījušās, lai ļoti strauji likvidētu inficētās šūnas un cirkulējošo vīrusu.

Vairumam bērnu SARS-CoV-2 vīruss dabiskā veidā tik likvidēts jau humorāli vai piepildās ideālais vīrusa iznīcināšanas scenārijs, kad pietiek ar 7 dienu periodu, lai imūnsistēma būtu

likvidējusi vīrusu un būtu iegūta gadiem ilga imunitāte pret vīrusu<sup>xiv</sup>. Bērnu labāka imūnā reakcija pret šo vīrusu ir paradoksāls novērojums, ņemot vērā faktu, ka bērni vairāk par pieaugušajiem slimo ar citiem adenovīrusiem. Bet skaidrojums ir tādēļ, ka bērniem ir lielāks ACE2 skaits, vairāk limfocītu, NK šūnu un trenēta imunitāte, jo nemitīgi saskaras ar jauniem izaicinājumiem<sup>xv</sup>. Bet jautājums paliek: kādēļ vīruss tik plaši izplatās un vīrusa infekcija var beigties letāli?

Vīrusa S proteīns sasaistās ar angiotensīnu konvertējošā enzīma 2 (ACE2) receptoru organisma šūnas virsmā un tālāk ar membrānas saistīta proteāzes 2 gēna (TMPRSS2) palīdzību sašķeļ S proteīnu divās daļās S1 un S2, lai ievadītu vīrusu šūnā membrānu apvienošanās brīdī. Ir pētījumi, kas norāda uz citiem receptoriem organisma šūnu virsmā (CD-147, CD26), kam vīrusa S proteīns pieķeras, lai nodrošinātu ieiešanu organisma šūnā. Vīrusa S proteīna S1 apakšvienība satur receptoru saistošā lauka (RBD) veicinošu stāvokli, kas ir atbildīgs par saistīšanos ar ACE2, savukārt S2 apakšvienība satur šķelšanās vietu, kas ir kritiska vīrusa un organisma šūnas membrānu saplūšanai. Atšķirībā no SARS-CoV un MERS-CoV pīķa proteīna S, SARS-CoV-2 pīķa proteīns demonstrē 20 reizes augstāku pieķeršanās spēju, kas arī izskaidro šī vīrusa tālāknodošanas spēju.<sup>xvi</sup> Gan SARS-CoV gan SARS-CoV-2 pīķa proteīns S inducē saplūšanu starp inficētajām un neinficētajām šūnām, ļaujot vīrusam izplatīties starp šūnām, liedzot neitralizējošām antivielām piekļuvi starpšūnu telpai.

Pirmais SARS-CoV-2 “triks”, ko ir vērts atzīmēt ir tā spēja izplatīties aerosola veidā, bez pieķeršanās gaisa pilieniem. Ja N95 standarta maskas filtrēšanas efektivitāte ir lielāka par 95% daļiņām ar aerodinamisko diametru  $\geq 0.3 \mu\text{m}$ , tad pētījumi liecina, ka maska ir tikai viena barjera tūlītējai vīrusa izplatībai. SARS-CoV-2 nenosēžas uz zemes, bet aerosolu veidā spēj palikt gaisā vairākas stundas, šajā laikā mitrumam no vīrusa iztvaikojot un aktīva vīrusa daļiņai kļūstot mazākai. Tādā veidā, minimālais vīrusa lielums aerosola veidā var kļūt līdz  $0.09 \mu\text{m}$ <sup>xvii</sup>. Tāpēc ar atbilstošu masku pareizu lietošanu, bet bez telpu pienācīgas ventilācijas, vēdināšanas un dezinfekcijas vīrusa pārnese notiek uz personām, kuras nekad nav bijušas ilgāk kā 15 minūtes 2 metru tuvumā.

Būtisks SARS-CoV-2 “triks” ir tā spēja apiet vai aizkavēt humorālo imūno reakciju, ko nodrošina 1. un 3. tipa interferoni<sup>xviii</sup>. Bez šiem sākotnējiem “trauksmes cēlājiem” vīruss spēj iekļūt šūnā un jau sākt vairoties pirms imūnā reakcija sāk iedarboties uz vīrusu. Šī iemesla dēļ vairumam cilvēku saskarsme ar SARS-CoV-2 rada inficēšanos un ne tikai humorālu imūno reakciju, bet arī adaptīvo imūno reakciju efektoru T šūnu veidā. Šo “triku” vīruss īsteno ar nestrukturālā proteīna – NSP1 un ORF8 palīdzību. NSP1 ir galvenais proteīns, kas noslāpē 1. tipa interferonu aktivitāti un veicina vīrusa vairošanos, kamēr ORF8 ir pazīstams kā imūnās izvairīšanās proteīns, jo nomāc imūnās sistēmas šūnu MHC-I molekulu spēju uztvert antigēnu organismā.<sup>xix</sup> Un neviena no pieejamām vakcīnām nenovērš šo vīrusa “triku”, bet veicina vīrusa spēju attīstīt šo triku līdz pilnībai – pilnīgai imūnai izvairīšanās.

Tā kā vecākiem cilvēkiem ir mazāks naivo T šūnu skaits, kuras var pārveidoties efektora šūnās cīņai ar specifisku vīrusu, tad SARS-CoV-2 inficēšanās var būt ar smagākām sekām tieši vecākiem cilvēkiem. Dati liecina, ka SARS-CoV-2 neitralizējošas antivielas rodas no naivajām B šūnām, nevis iepriekšpastāvošām krusteniski reaģējošām atmiņas B šūnām. Bet katrā ziņā krusteniski reaģējošas B un T šūnas, ko adaptīvā imūnā sistēma radījusi saskarsmē ar citiem cilvēku koronavīrusiem, ir novērotas ap 50% SARS-CoV-2<sup>xx</sup> seronegatīvu indivīdu (matemātiskās modelācijās šis skaits ir pat 80%<sup>xxi</sup>). Bet ir jāatzīst, ka krusteniskā reakcija nenozīmē krustenisku aizsardzību un attiecībā pret SARS-CoV-2 ir tieši gadījums par krusteniskā reakcijas neaizsargāšanu pret inficēšanos ar SARS-CoV-2.<sup>xxii</sup>

Neitralizējošās antivielas rodas strauji un pietiekami viegli vairumam ar SARS-CoV-2 inficēto cilvēku, paralēli serokonversijai. Pie tam IgM parādās pirms IgG, un antivielas



iedarbojas uz visiem vīrusa proteīniem, ne tikai pīķa proteīnu S. Neitralizējošos epitopus uz SARS-CoV-2 RBD (receptoru saistošā vieta), īpaši tos, kas saistās ar ACE2, antivielām ir viegli identificēt. Un S proteīns faktiski ir vienīgais strukturālais proteīns, kura epitopi ir ekspresēti imūnās sistēmai, jo pārējos proteīnus. Problēma ir ar radušos antivielu koncentrāciju. Dati liecina, ka lielākam vai mazākam antivielu skaitam nav tiešas korelācijas ar COVID-19 smagumu<sup>xxiii</sup>. Un parasti SARS-CoV-2 neitralizējošo antivielu titrs ir relatīvi zems, kas norāda uz antivielu potences jeb seruma koncentrācijas esību zem optimālā.

Ja spēja apiet interferonus un spēja savienot inficētās šūnas, lai antivielas netiktu klāt vīrusam, vairojoties starp šūnām, būtu vienīgais “triks”, kas piemīt SARS-CoV-2, tad ar adaptīvās imūnās reakcijas palīdzību un T šūnu palīdzību būtu iespējams atrisināt vīrusa nelabvēlīgo iespaidu. Bet SARS-CoV-2 spēj pielietot vēl papildus “trikus”, kas padara to par nelāgu patogēnu cilvēka imūnai sistēmai. Tāpēc vēl detalizētāk jāaplūko, kas notiek ar adaptīvo imūno reakciju pret SARS-CoV-2.

1-2 dienu laikā pēc inficēšanās SARS-CoV-2, apejot iedzimtās imūnās sistēmas trauksmes mehānismus, vīruss vairojas un parasti to var konstatēt ar RT-PCR deguna uztriepi, kas gan ir neprecīzākais, bet ātrākais un lētākais vīrusa diagnostikas veids, salīdzinot ar datortomogrāfijas, seroloģiskajām vai T šūnu analizēm. Daudzi inficētie šajā periodā var būt asimptomātiski, bet ir ļoti infekciozi. Līdz 40% inficēto COVID-19 beidzas asimptomātiski.<sup>xxiv</sup> Sekojošajās 3-7 dienās SARS-CoV-2 paliek koncentrēts augšējos respiratorajos elpceļos, ko iespējams vieglu simptomu veidā novērot vairumam pacientu bez hospitalizācijas, nodrošinot atveseļošanos mājās. Ļoti būtiska ir 4 un sekojošās dienas<sup>xxv</sup>. Ap 4 dienu jeb 2-4 dienas pēc simptomu parādīšanās pieaugušajiem ir ļoti nozīmīgas, jo šajā laikā rodas efektorās T šūnas (CD4<sup>+</sup> T). Un pastāv visciešākā korelācijas starp CD4<sup>+</sup> T rašanos un COVID-19 slimības smagumu, ja to pašu salīdzina ar antivielām un CD8<sup>+</sup> T. Liels antivielu vai CD8<sup>+</sup> T nav noteicošs COVID-19 mazināšanā, bet var liecināt par infekcijas smagāku gaitu, jo CD8<sup>+</sup> T citokīni var radīt smagāku imunopatoloģiju. Pētījumi liecina ka tikai ar CD4<sup>+</sup> T šūnu palīdzību, kuras kopā ar makrofāgiem nobloķē un NK šūnām iznīcina vīrusu bez B šūnu antivielu izdalīšanas, ir iespējams likvidēt SARS-CoV-2 infekciju bez CD8<sup>+</sup> T radišanas.<sup>xxvi</sup>

Trešais SARS-CoV-2 “triks”, kas ir padarījis šo vīrusu par nelāgu patogēnu cilvēka organismam, ir tā mijiedarbība ar ACE2. Tāpēc detalizētāk jāizklāsta šī proteīna loma. ACE2 atklāja 2000. gadā. Tas ir I tipa transmembrānas proteīns, kas sastāv no 805 aminoskābēm ar ārpusšūnas N-terminālo vietu un īsu C-terminālo astīti šūnā. ACE2 ir izvietots uz šūnu virsmām un maz lokalizēts citoplazmā. ACE2 ir plaši izplatīta deguna epitēlijā, plaušās, sirdī, nierēs un zarnās, bet reti izpaužas uz imūnajām šūnām. ACE2 ir lielākā skaitā bērnu šūnām, nekā pieaugušajiem. Bet bērnu ACE2 ir ar zemāku afinitāti (piķeršanās spēju), nekā pieaugušajiem<sup>xxvii</sup>. ACE2 ir pretiekaisuma un asinsspiediena regulējoša funkcija. Kad SARS-CoV-2 sasaistās ar ACE2, tas traucē veikt šim proteīnam galveno funkciju, un organismā palielinās iekaisuma stimulatori un palielinās miokardiālās fibrozes un kardiovaskulāro slimību riski. Un imūnai sistēmai ir jātiek galā ne tikai ar SARS-CoV-2 radīto infekciju, bet ACE2 funkcijas zuduma rezultātā radušos iekaisumu un šūnu disfunkciju<sup>xxviii</sup>.

SARS-CoV-2 aploksnes veids un SARS-CoV-2 labā sasaiste ar ACE2 rada reakciju, ko var raksturot kā imūno toleranci. Ļoti iespējams, ka ACE2 piesaistītu mikroelementu un organisku vielu vēsturiskā atmiņa attur imūno sistēmu no tūlītējas reakcijas, kad SARS-CoV-2 sasaistās ar šūnas ACE2.

ACE2 proteīns nav sastopams tikai cilvēku populācijā. Šis transmembrānas proteīns sastopams arī vairāku dzīvnieku sugu respiratorās sistēmas epitēlijšūnās. Tāpēc visas šīs sugas ir pakļautas inficēšanās riskam ar SARS-CoV-2. Un cilvēkam visciešāk esošās sugas ir pakļautas šim riskam, jo gan suņi, kaķi, žurkas, peles, kāmjē, truši, aitas, govīs, cūkas, seski, ūdeles, un citi mājlopi un mājdzīvnieki, kā arī savvaļas dzīvnieki. Pie tam vairumam

dzīvnieku, piemēram, kaķiem inficēšanās ar SARS-CoV-2 var noritēt bez simptomiem, bet ļoti infekciozā veidā.<sup>xxxix</sup> Mājdzīvnieku un mājlopu rezervuārs, kā SARS-CoV-2 izplatīšanās un vairošanās vieta ir kārtējais būtiskais triks, ko valstu valdības pagaidām ignorē. Bet pienāks brīdis, kad epidemioloģiskā situācija piespiedīs risināt arī šo SARS-CoV-2 inficēšanās avotu, jo vīruss nekur nepazudīs, kamēr tam ir izplatīšanās rezervuārs.

Ceturtais nozīmīgais “triks”, kas piemīt SARS-CoV-2, ir spēja inficēt un aplāpēt dendrītisko šūnu aktivitāti<sup>xxx</sup>. Kā iepriekš bija norādīts, tad dendrītiskā šūnas (DCs) aptver antigēnu un prezentē antigēna MHC molekulas efektorām T šūnām, kuras aktivizē B šūnas, un iznīcina vīrusu. Tāpat DCs migrē uz limfu, kur apmāca naivās T šūnas. Tā kā SARS-CoV-2 traucē DCs nodot datus par antigēna klātbūtni T šūnām, tad nav arī T palīdzētājšūnas, kas aktivizē B šūnas specifisku antivielu radīšanai pret SARS-CoV-2.

Efektoro T šūnu trūkums ir skaidrojams arī ar oriģinālā antigēnā grēka efektu. Tas iestājas, ja pēc jaunas inficēšanās ar līdzīgu patogēnu imūnā reakcija ģenerē, nevis jaunas efektorā T un B šūnas, bet izmantot iepriekšējās infekcijas laikā (piemēram, ar citu cilvēka koronavīrusu, parasti β tipa) radušās efektorās T un B šūnas, nevis neitralizējot, bet vienīgi reaģējot uz infekciju<sup>xxxi</sup>. Tāpēc COVID-19 saslimšanu gadījumā bieži ir novērota T un B šūnu krusteniska reakcija, kas aizgūta no iepriekš pārslimotajiem cilvēka koronavīrusiem. Bet šī krusteniskā reakcija nenodrošina aizsardzību, jo nav antigēnspecifiska. Iepriekš pastāvošas, ne-neitralizējošas antivielas var saistīties ar vīrusu, kas pēc tam var iekļūt makrofāgos un granulolītiskās šūnās. Šādu ar ne-neitralizējošām antivielām aptvertu vīrusa vidi sauc par antivielu atkarīgu pastiprināšanos. Augstāks ne-neitralizējošo, krusteniski reaģējošo HCoV antivielu skaits arī var daļēji izskaidrot, kādēļ vecāka gada gājuma ļaudis<sup>xxxii</sup> daudz smagāk slimo ar COVID-19<sup>xxxiii</sup>.

Dendrītisko šūnu mazā aktivitāte un T šūnu laicīga nerašanās ir galvenais smagas COVID-19 gaitas vēstnesis<sup>xxxiv</sup>. Pirmās autopsijas COVID-19 pacientiem apstiprināja mononukleāro monocītu un T šūnu akumulāciju plaušās, kā arī mazu vīrus-specifisko T šūnu skaitu pret SARS-CoV-2<sup>xxxv</sup>. Vairumam COVID-19 pacientu dendrītisko šūnu un T šūnu aktivitāte ir tikai novēlota, bet ne mazināta. Tāpēc SARS-CoV-2 nespēj virzīties dziļāk respiratorajā sistēmā un izraisīt plašāku alveolu infekciju, jo organisma adaptīvā imūnā reakcija ir aktivizēta pietiekami, lai novērstu vīrusa infekciju līdz 14 dienai pēc sākotnējās inficēšanās.

Piektais “triks” jeb drīzāk SARS-CoV-2 īpašība ir tā spēja mutēt. Spēja mutēt izriet no vīrusa genoma uzbūves. SARS-CoV-2 genoms, tāpat kā citi koronavīrusi, sastāv no 6 atvērtajiem lasīšanas ietvariem (ORFs)<sup>xxxvi</sup>, no kuriem divi ir vadošie: ORF1a un ORF1b, kas attiecīgi kodē pp1a un pp1b olbaltumvielas<sup>xxxvii</sup>. Kodēšanas laikā ribosomas var pārslēgties no ORF1a uz ORF1b līdz ko tās saskaras ar nestabilo sekvenci. Lai gan SARS-CoV-2 N proteīns uzrāda daudz lielāku spēju mutēt par S proteīnu<sup>xxxviii</sup>, tas rada risku, ka pieejamās vakcīnas radīs imūno spiedienu uz SARS-CoV-2, veicinot tā ātrāku mutāciju un spēju izbēgt no antivielu neitralizējošās reakcijas ar reģistrētajām vakcīnām<sup>xxxix</sup>. Tādā veidā vakcīna ne tikai nenodrošinās vīrusa neitralizāciju, bet radīs arī antivielu atkarīgu pastiprināšanos un sekojošas pulmonālas saslimšanas, kā arī notika ar vakcīnu kandidātiem pret SARS-CoV<sup>xl</sup>.

Valstu valdības ir īpaši pievērsušas uzmanību vīrusa mutācijām un rūpīgi seko līdzi visām izmaiņām un to ietekmi uz pielietoto preventīvo vakcīnu radītās imūnās reakcijas efektu. Un galvenā uzmanība ir pievērsta S proteīnam, kā arī citiem strukturālajiem proteīniem. Bet atkal tiek ignorēti sīkumi, kas ir būtiskākie mutāciju sakarā, proti, uzmanība ir pievērsta strukturālo proteīnu izmaiņām, nevis nestrukturālo proteīnu un glikānu izmaiņām. Bet tieši nestrukturālo proteīnu (NSP1, ORF8, u.c.) un glikānu izmaiņas nosaka, cik efektīva būs esošo preventīvo vakcīnu izraisītā imūnā reakcija. Un dati liecina, ka glikāni uz S proteīna ļoti sekmīgi neitralizē antivielu spēju pieķerties S proteīna epitopam, kas parasti ir RBD. Glikāni uz S proteīna nomaskē “svešos” vīrusa peptīdus ar “paša organisma šūnu glikāniem”, tāpēc nenestrādā imūnās sistēmas MHC sistēma, dendrītiskā šūnas un antivielas, jo glikāna

vairogi tos sekmīgi apmāna.<sup>xli</sup> Esošās preventīvās vakcīnas nerisina glikāna vairogu problēmu, bet ļauj vīrusam trenēties, lai apietu esošo preventīvo vakcīnu radīto imūno aizsardzību. Kamēr nebūs pieejamās vakcīnas, kas vismaz pielietotu glikoinženierijas metodi<sup>xlii</sup>, tikmēr S proteīnam pat nebūs nepieciešamības īpaši mutēt, lai apietu cilvēku imūno reakciju ar glikāna vairogu palīdzību.

Pēdējais SARS-CoV-2 triks, ko ir vērts atzīmēt ir tā ietekme uz organisma šūnu un audu virsmām. Vīrusam ieejot elpceļos, notiek vīrusa pieķeršanās šūnu un audu virsmām ar mērķi savienoties ar šūnas membrānu, ACE2 proteīnu, neurofīzīnu NRP1 un NRP2, glikoproteīnu CD147 vai citiem pieķeršanās veidiem<sup>xliii</sup>. Šūnu un audu virsmas ir klātas ar sialīnskābi, kas ir daudzveidīga cukura vienību saime ar deviņu oglekļa mugurkaulu, kas parasti ir piestiprināta pie ogļhidrātu ķēžu attālākajiem galiem. Ņemot vērā to atrašanās vietu un visuresošo izplatību, sialīnskābes var būt par starpnieku vai modulēt dažādus fizioloģiskus un patoloģiskus procesus. Šūnas un audus, kas klāti ar sialīnskābi, imūnā sistēma atpazīst kā “savas” šūnas un audus. SARS-Cov-2 glikoproteīniem, meklējot pieķeršanās organisma šūnām, silīnskābe uz šūnu un audu virsmām tiek zaudēta receptoru iznīcinošā enzīma ietekmē<sup>xliiv</sup>. Šādas šūnas un audus imūnā sistēma atpazīst kā “svešas” šūnas un audus. Imūnā sistēma tāpēc uzbrūk šādām sialīnskābes neesošām šūnām, un arī 1. tipa interferonu molekulām. Šīs antivielas ir iedzīmtās sistēmas šūnas, jo pastāv jau pirms SARS-CoV-2 infekcijas. Neesot 1. tipa interferoniem, kas normālā situācijā palīdz regulēt imūno reakciju, organismā rodas autoimūna reakcija.<sup>xliv</sup> Šāda autoimūna reakcija, kas turpinās pēc vīrusa iznīcināšanās, var ilgt no vairākām nedēļām līdz mēnešiem, ko mēdz dēvēt par ilgo COVID-19. Autoimūna reakcija turpinās līdz ir atjaunots sialīnskābes pārklājums vai līdz bojātās šūnas un audi ir iznīcināti un izvadīti no organisma.<sup>xlvi</sup>

Līdzšinējā izklāstā ir iepazīti 7 SARS-CoV-2 “triki”, ko tas pielieto, lai kļūtu par tik ievērojamu vīrusu cilvēces vēsturē. Bet, apzinoties šos “trikus”, ir iespējams imūnai sistēmai palīdzēt pārvarēt šo “maģiju”, lai laikus tiktu galā ar vīrusa ietekmi. Un šeit ir būtiski apzināties, ka labākais cīnītājs ar SARS-CoV-2, ir veselīga imūnsistēma. Kā ir iespējams uzlabot imūno atbildes reakciju, kas ir nepilnīga un novēlota SARS-CoV-2 “triku apburta”, to izskaidrošu nākamajā paragrāfā, aprobežojoties vienīgi ar vispārpieejamu mikroelementu aprakstu, bez attiecīgu profilaktisko, imūnterapeitisko, pretvīrusa un pretiekaisuma medikamentu apraksta, kas ir pieejami, efektīvi un droši pret SARS-CoV-2 un COVID-19.<sup>xlvii</sup>

### III Efektīva imūnā sistēma

Vakcinēšana ir efektīva vīrusu infekciju apkarošanas metode. Ar vakcīnu tiek ierosināta imūnā reakcija un organisms apmācīts cīņai pret vīrusu pirms reālas vīrusa iedarbības. Ideāla vakcīna ir tāda, kas vienlaikus rada humorālo un celulāro imunitāti, tas ir, vakcīna reaģē pret imūno sistēmu veidā, kas stimulē to pret vakcīnā esošo antigēnu radīt humorālo imunitāti nodrošinošas B šūnas, kas rada neitralizējošas antivielas pret šo antigēnu un un kas stimulē radīt celulāro imunitāti nodrošinošas efektora un atmiņas T šūnas. Pie tam šādu imūno reakciju ideālā gadījumā vakcīna ierosina bez īstermiņa un ilgtermiņa negatīvām blakus parādībām, piemēram, antivielu atkarīgas pastiprināšanās.

Vakcīna ir tikai otrās lomas spēlētājs imunitātes iegūšanai. Imūnā sistēma ir tā, kas iemācās uzveikt vīrusu, jo ir apguvusi to ar vakcīnas palīdzību. Vakcīna nav terapeitisks medikaments, kas paralēli imūnais sistēmai apkaro vīrusu vai tā infekciju, kā, piemēram, pretvīrusa zāles vai pretiekaisuma medikamenti. Vakcīna ir tikai imūno sistēmu stimulējošs līdzeklis, lai sagatavotu imūno sistēmu cīņai ar vīrusu. Tāpēc nav pareizi argumentēt, ka vakcīna aizsargā pret vīrusa infekcijām. Vakcīna parasti satur vīrusa elementu (antigēnu), kas organismā rada imūno reakciju, sagatavojot organismu cīņai pret reālu vīrusu. Imūnā sistēma ir tā, ko ar vakcīnu sagatavo cīņai ar vīrusu. Bet vakcīna nav vienīgais palīg līdzeklis,

kas sagatavo šai cīņai. Veselīgas imūnās sistēma funkcionēšanai ir citi līdzekļi, bez kuriem arī izcili efektīva un droša vakcīna nespēs aizsargāt vīrusa ietekmētu organismu. Šajā aprakstā ir jāuzsver tos līdzekļus, kas palīdz organisma cīņai ar SARS-CoV-2.

Ir novērota tieša korelācija COVID-19 smagumam ar D vitamīna līmeni organismā. Pacientiem ar smagu COVID-19 gaitu ir novērots pazemināts D vitamīna līmenis organismā.<sup>xlvi</sup> D vitamīns mazina interferonu novēlotu reakciju pie SARS-CoV-2<sup>xlvi</sup>, mazina ACE2 proteīna funkcijas zuduma rezultātā pieaugoša angiotensīna II koncentrāciju<sup>l</sup>, veicina dentrītisko šūnu aktivitāti un T šūnu rašanos<sup>li</sup>, aktivitāti un dalīšanos. Kad T šūna tiek pakļauta svešam patogēnam, tā izpleš signālierīci vai “antenu”, kas pazīstama kā D vitamīna receptors, ar kuru tā meklē D vitamīnu. Un, ja organismā ir nepietiekams D vitamīna daudzums, tad T šūna pat nesāk mobilizēties. Citiem vārdiem sakot, pietiekams D vitamīns ir kritiski svarīgs T-šūnu aktivizēšanai no to neaktīvā naivā stāvokļa<sup>lii</sup>.

Apzinoties D vitamīna nozīmi organismā, var saprast, ka iepriekš minētie SARS-CoV-2 “triki” nav kādas neuzveicamas, maģiskas vīrusa īpašības, ko organisms nevarētu pārvarēt. Izrādās, ka nepietiekama un novēlota interferonu, dentrītisko šūnu un T šūnu darbība ir adekvāta imūnās sistēmas reakcija uz D vitamīna trūkumu organismā, kas liedz laicīgi un adekvāti reaģēt uz SARS-CoV-2 iekļūšanu organismā. Tāpēc, nodrošinot pietiekamu D vitamīna līmeni organismā, bez kādām blakus parādībām ir iespējams palielināt imūnās reakcijas efektivitāti pret SARS-CoV-2.

Vēl viens mikroelements, kas ļauj novērst SARS-CoV-2 “trikus”, ir cinks. Cinks ietekmē daudzus imūnās sistēmas aspektus. Pirmkārt, cinks ir nepieciešams normālai tīmusa attīstībai un sekojošai T šūnu ģenerācijai. Samazināts cinka līmenis rada tīmusa samazināšanos un ātrāku atrofiju<sup>liii</sup>. Otrkārt, samazināts cinka līmenis mazina NK šūnu aktivitāti un iedzimtās imūnsistēmas efektivitāti. Samazināts cinka daudzums organismā, traucēja NK šūnu citotoksisko ietekmi un spēju ietekmēt antigēnu<sup>liv</sup>. Treškārt, cinka trūkums rada T un B šūnu samazināšanos. Papildus pie cinka trūkuma ir novērota samazināta T limfocītu proliferācija, T šūnu imunoloģiskā atmiņa un citotoksiskās īpašības. B šūnu proliferācija ir mazāk traucēta cinka deficīta apstākļos. Ir novērota plazmas šūnu antivielu atsaukšana gan vakcinētiem, gan nevakcinētiem cilvēkiem, kas norāda uz imunoloģiskās atmiņas ietekmēšanu cinka deficīta apstākļos<sup>lv</sup>. Ceturtkārt, cinkam ir pretvīrusa ietekme pret konkrētiem vīrusiem, tai skaitā pret koronavīrusiem, intercelulārā veidā<sup>lvi</sup>.

Papildus ir atzīmējama C vitamīna, magnija<sup>lvii</sup> un regulāru aerobo aktivitāšu pozitīvā ietekme uz imūnās sistēmas darbību. Kopā ar iepriekš minētajiem mikroelementiem (vitamīnu D un cinku) tie ir profilaktiski līdzekļi imūnās sistēmas sagatavošanai cīņā ar reālu vīrusu, piemēram, SARS-CoV-2. Bez minētajiem mikroelementiem atbilstošā līmenī arī izcili efektīva un droša vakcīna nespēs aizsargāt cilvēku pret SARS-CoV-2.

Latvijā pieejamās vakcīnas: Comirnaty, COVID-19 Vaccine Janssen, Spikevax, Vaxzevria, ir demonstrējušas tūlītēju B šūnu ģenerāciju un attiecīgu antivielu rašanos pret vīrusa S proteīnu. Tāpat vairākas vakcīnas uzrāda S specifisko citotoksisko T šūnu rašanos<sup>lviii</sup>. Bet pieejamās vakcīnas nenovērš novēlotas un suboptimālas B un T šūnu atbildes reakcijas, un pieejamo vakcīnu imūnā reakcija ir humorāla pret SARS-CoV-2. Pieejamo vakcīnu rezultātā nav novērsts antivielu atkarīgais pastiprināšanās risks, kas gan īstermiņā nav augsts<sup>lix</sup>, bet SARS-CoV-2 vakcīnu kandidātiem ilgtermiņā izrādījās klušanas akmens, radot pulmonāras imunopatoloģijas<sup>lx</sup>, un kas jau ir novērots SARS-CoV-2 vakcīnu kandidātiem, jo vīrusa mutācijas apiet neitralizējošo antivielu ietekmi<sup>lxi</sup>.

Civilizēti epidemioloģiskās drošības pasākumi neizslēdz iespēju piedāvāt personām reģistrāciju ieguvušas vakcīnas. Pie tam šādas reģistrētas vakcīnas izmantošana ir pieļaujama, pienācīgi informējot vakcinējamo par iespējamo imūno reakciju, blaknēm un ilgtermiņa sekām. Jebkāda diskriminācija pret personu, kas neveic vakcināciju, var būt skaidrojama vienīgi ar nepietiekamu izpratni par imunoloģiju un virusoloģiju, kā arī

cilvēktiesību standartu ignorēšana<sup>lxiii</sup>. Kamēr mediķim ir jāievēro turpmāk minēti postulāti, tikmēr obligāta vakcinācija ar pieejamām vakcīnām pret SARS-CoV-2 nav pamatota:

- 1) Darīt labu
- 2) Nenodarīt kaitējumu
- 3) Ārstēt vienlīdzīgi
- 4) Ārstēt informētas piekrišanas apstākļos.

Pieejamās vakcīnas tikai īstermiņā (līdz tuvojošās gripas sezonas sākumam) novērsīs nepietiekamu interferonu, dentītisko šūnu un T šūnu aktivitāti pret vīrusa vienu antigēnu. Apzinoties, ka līdz vīrusa aktīvās sezonas sākumam vakcīnas inducētās imūnā reakcijas laikā radušos šūnu skaits būs jau ievērojami samazinājies, jo imūnā sistēma balstīsies uz atmiņas B šūnu un  $T_h$  šūnu dalīšanās potenciālu, bet personām vēl jo projām būs nepietiekams to mikroelementu koncentrācija organismā, kuri veicina interferonu, dendrītisko šūnu, B un T šūnu aktivitāti, tad ir grūti nepārmest mediķim kaitniecisku darbību, ja mediķis rekomendē vakcinēšanos, noklusējot drošus un efektīvus imūnās sistēmas stiprināšanas līdzekļus. Apzinoties, ka pieejamo vakcīnu mērķis ir S specifisku antivielu radīšana, bet lielākam vai mazākam antivielu skaitam nav tiešas korelācijas ar COVID-19 smagumu, jo galvenie ieroči cīņā ar SARS-CoV-2 ir interferoni, dentrītiskās šūnas un T šūnas, tāpat ir grūti nepārmest mediķim kaitniecisku rīcību, ja mediķis rekomendē vakcinēšanos un noklusē D un C vitamīna, cinka un magnija nozīmi cīņā pret SARS-CoV-2. Apzinoties, ka pieejamās vakcīnas rada S proteīnspecifiskas  $CD8^+$  T šūnas, bet lielāks  $CD8^+$  T skaits rada smagāku COVID-19 gaitu, jo trūkst citokīnu vētru ierobežojošo un citokīnu koordinējošo interferonu, dentrītisko šūnu un T šūnu, tad ir grūti nepārmest mediķim kaitniecisku rīcību, ja mediķis rekomendē vakcinēšanos un noklusē D un C vitamīna, cinka un magnija nozīmi veselīgas imūnās reakcijas nodrošināšanai. Apzinoties, ka pastāv efektīvi, droši un pārbaudīti pretvīrusa (remdesivīrs, hidroksihlorokīns ar cinku, ivermektīns, azitromicīns, u.c.) un pretiekaisuma preparāti (glukokortikoīds, u.c.) pret SARS-CoV-2 infekciju, kuru lietošana pie sākotnējās inficēšanās statistiski ievērojamos apmēros novērš hospitalizāciju un smagu COVID-19 slimības gaitu<sup>lxiii</sup>, ir nesaprotami, ka obligātu vakcināciju uzskata par gābiņu no vīrusa. Tāpēc SARS-CoV-2 RT-PCR testēšanas neapvienošana ar agrīno ārstēšanu: D un C vitamīna, cinka un magnija kursa rekomendēšana asimptomātiskām testējamām personām un, piemēram, hidroksihlorokīna un cinka kursa rekomendēšana simptomātiskām testējamām personām, ir vīrusa izplatību un smagu saslimstību veicinoša politika.

Pūļa imunitāti ir iespējams sasniegt, ja pietiekami liels skaits personu sabiedrībā ir ieguvuši imunitāti pret patogēnu, tādā veidā nodrošinot netiešu aizsardzību personām, kuras vēl nav ieguvušas šādu imunitāti. Netiešā aizsardzība tiek nodrošināta, jo nenotiek vīrusa vairošanās un sekojoša tālāka nodošana no imunitāti ieguvušā imunitāti neieguvušajam. Ar imunitāti saprot humorālās un celulārās imūnās reakcijas kopumu, kas nodrošina ar antivielām ārpus šūnām vīrusa neitralizāciju un ar citolītiskajām T šūnām inficēto šūnu likvidāciju. Pieejamās vakcīnas, piemēram, BNT162b1<sup>lxiv</sup>, BNT162b2<sup>lxv</sup>, mRNA-1273<sup>lxvi</sup>, AZD1222<sup>lxvii</sup>, Ad26.COV2.S<sup>lxviii</sup>, lai gan suboptimāli, tomēr rada citolītiskās šūnas. Bet šādas S proteīna specifiskas  $CD8^+$  T šūnas neiznīcina ar SARS-CoV-2 inficētas šūnas un nenovērš vīrusa vairošanos un izplatīšanos celulāri lokālā veidā, kas šūnām saplūstot var notikt bez pīķa proteīna izpaušanās uz inficēto šūnu virsmām. Inficēto šūnu iznīcināšanu vienalga veiks neatkarīgi no vakcinācijas radītas efektorās T šūnas, kuru rašanās ātrums un seroloģiskā koncentrācija būs atkarīga no D vitamīna, cinka un magnija koncentrācijas organismā. Ja ir saprotams, ka arī seropozitivitāti vakcinācijas ceļā ieguvušām personām atbilstošo S specifisko antivielu un  $CD8^+$  T rašanās pēc vairākiem mēnešiem pēc vakcinācijas (vīrusa aktīvākajā sezonā) būs novēlota un nepietiekama, lai novērstu sākotnēji asimptomātisku infekcijas tālāku izplatīšanu un vēlāku COVID-19 saslimšanu D vitamīna un cinka deficīta apstākļos, tad ir skaidrs, ka ar pieejamām vakcīnām nav iespējams stimulēt imūno sistēmu sabiedrības indivīdiem, lai rastos ilgtermiņa aizsardzība pret vīrusu. Pūļa imunitāti

pandēmijas apstākļos ir iespējams sasniegt, ja vīrus tiek iznīcināts organismā līdz tas radījis simptomātiku. To iespējams īstenot gan ar dabiskajām antivielām kopā ar NK šūnām, gan efektorām T šūnām, kuras laicīgi aktivizē B plazmas šūnas. Pieejamās vakcīnas ir teicams sasniegums līdzšinējā vakcīnu izstrādes praksē, bet tās būs neefektīvas pandēmijas apstākļos. Bieži vakcinēšana ir ļoti efektīvs veids, lai nostiprinātu sabiedrības indivīdu imūno sistēmu un sasniegtu puļa imunitāti. Bet ir jāapzinās imūnās sistēmas vājie elementi, ko nepieciešams stiprināt, pirms tiek pielietota attiecīgā stiprināšanas programma. Vakcīnai nav jācīnās ar vīrusu. Imūnai sistēmai ir jācīnās ar vīrusu. Pieejamās vakcīnas pret SARS-CoV-2 nestiprina imūnās sistēmas vājos elementus cīņā pret šo vīrusu. Pieejamās vakcīnas tikai īstermiņā nodrošinās vakcinētā zināmu aizsardzību, bet nepaturēs vakcinētā īstenotu infekcijas izplatīšanu un vīrusa tālāku attīstību<sup>lxix</sup>. Pieejamās vakcīnas tikai atklāj vīrusam cilvēka organismam pieejamo arsenālu cīņai pret to. Pandēmijas apstākļos arī efektīga vakcīna vienā populācijas daļā ir tikai treniņa poligons vīrusa tālākai attīstībai. Pieejamās vakcīnas apmāca vīrusu ar jaunām mutācijām apiet imūnās sistēmas barjeras, veicinot SARS-CoV-2 kļūšanu no pandēmiska vīrusa par endēmisku.

#### IV Epidemioloģiskās politikas trūkumi

Līdzšinējā aprakstā ir atklāta imūnās sistēmas uzbūve un mijiedarbība ar SARS-CoV-2. Ir aprakstīts, ka pieejamās vakcīnas ir tikai palīg līdzeklis imūnai sistēmai cīņā pret SARS-CoV-2. Pieejamās vakcīnas tikai īstermiņā sniedz zināmu aizsardzību personām, tāpēc ir atļauta to lietošana. Bet pieejamās vakcīnas neapturēs turpmāku vīrusa izplatīšanos un mutācijas, bet kopā ar epidemioloģisko ierobežojumu atvieglošanu tikai veicinās SARS-CoV-2 kļūšanu par endēmisku vīrusu. Bet šie nav vienīgie pasākumi, kuriem nav iespējams rast imunoloģisku, virusoloģisku pamatojumu. Traģiski ir tas, ka pastāv efektīvi līdzekļi, lai vairāk par 69% mazinātu COVID-19 hospitalizāciju un letālu iznākumu. Cilvēkiem Latvijā nebūtu jāiet bojā no COVID-19 tikai tādēļ, ka valsts pārvalde liedz mediķiem darīt savu darbu. Turpmākajā tabulā ir apkopoti vēl vairāki:

| <b>Nr.p.k.</b> | <b><u>Epidemioloģiskās politikas regulējums</u></b>                     | <b><u>Imunoloģisks vērtējums</u></b>   |
|----------------|---|--|
| 1.             | Agrīnās ārstēšanas protokolu nepielietošana primārajā veselības aprūpē. | Agrīna multimedikamentu pielietošana <sup>lxx</sup> ir efektīvs līdzeklis un ievērojamā apmērā novērš COVID-19 pacientu hospitalizāciju un smagu slimības gaitu, ievērojot, ka ir svarīga atbilstoša to pielietošana.  |
| 2.             | RT-PCR testēšanas neapvienošana ar agrīno ārstēšanu                     | Pienācīga vitamīna D un C, cinka un magnija koncentrācija samazina COVID-19 inficēšanās risku un smagumu. Laicīga un atbilstoša multimedikamentu protokola pielietošana ievērojami novērš COVID-19 pacientu hospitalizāciju un smagu slimības gaitu. SARS-CoV-2 testēšanas centri ir efektīva vieta, kad rekomendēt šīs metodes: mikroelementu kursu asimptomātiskiem, bet medikamentu kursu simptomātiskiem testējamiem |
| 3.             | Vispārēja cilvēku populācijas vakcinēšana, lai sasniegtu puļa imunitāti | Cilvēku populācija nav vienīgais rezervuārs SARS-CoV-2 inkubācijai. Mājdzīvnieki un mājlopi ir inficējušies no cilvēkiem un bez dzīvnieku rezervuāra imunizācijas pandēmijas pāreja epidēmijas fāzē cilvēku populācijā būs kavēta  |
| 4.             | COVID-19 sertifikāta derīguma termiņš 6                                 | Pēc COVID-19 simptomātiskas pārslimošanas ir iegūta ilgtermiņa imunitāte, kas mērāma gadu desmitos, uz ko norāda SARS-CoV imūnās atmiņas   |

|    |  |  |
|----|--|--|
|    | mēneši pēc COVID-19 pārslimošanas  | ilgums 17 gadus pēc inficēšanās un pētījumi par SARS-CoV-2 imūnās atmiņas ilgumu konstatē pēc vairāk par 13 mēnešiem   |
| 5. | Vispārējas vakcinācijas apvienošana ar pulcēšanās ierobežojumu atcelšanu                               | Vakcinācija ar pieejamām antivielas radošajām vielām pret SARS-CoV-2 S proteīnu neaptur, bet tikai īslaicīgi mazina vakcinēto personu īstenotu vīrusa izplatīšanu  |
| 6. | Pulcēšanās tiesību pieļaušana vakcinētai personai  | Persona, kas vakcinēta ar esošajām vakcīnām izplata infekciju un veicina vīrusa mutāciju, jo rada suboptimālu imūno spiedienu, lai iznīcinātu vīrusu   |
| 7. | Vispārēja vakcinācija ar profilaktisku, suboptimālu līdzekli pandēmijas apstākļos                      | Pandēmiju var izbeigt un pūļa imunitāti pret adaptīvu vīrusu iespējams sasniegt tikai ar ārkārtīgu spēcīgu imūno spiedienu. Tas ir, vīrusa iznīcināšanu organismā līdz tas sācis izraisīt simptomātiku. To iespējams īstenot ar trenētu humorālu un celulāru imūno reakciju. Esošas vakcīnas nerada trenētu humorālo un celulāro reakciju pret SARS-CoV-2  |
| 8. | Epidemiologu fokusēšanās uz SARS-CoV-2 strukturālo proteīnu mutācijām vakcīnu efektivitātes vērtēšanai | Būtiskākie SARS-CoV-2 ieroči cilvēku imūnās reakcijas nomākšanai un kavēšanai ir nestrukturālie proteīni NSP1, ORF8, kā arī glikāna vairogē. Nemainoties S proteīnam, kas faktiski ir vienīgais mērķa epitopus saturošs proteīns vakcīnu inducētas imūnās reakcijas radīšanai, vīruss var mutēt tikai nestrukturālajos proteīnos un glikānu struktūrā, lai izbēgtu vakcīnu radīto imūno reakciju |

- <sup>i</sup> Tiesībsargs atbild: Par NBS obligāto vakcināciju pret COVID-19. <https://www.tiesibsargs.lv/news/lv/tiesibsargs-atbild-par-nbs-obligato-vakcinaciju-pret-covid-19>
- <sup>ii</sup> Tiesībsargs atbild: Par studiju procesu drošā vidē. <https://www.tiesibsargs.lv/news/lv/tiesibsargs-atbild-par-studiju-procesu-drosa-vidē>
- <sup>iii</sup> Duduzile Ndwandwe, Charles S Wiysonge, COVID-19 vaccines, *Current Opinion in Immunology*, 2021, ISSN 0952-7915, <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.003>.
- <sup>iv</sup> Eiropas Cilvēktiesību tiesas 2021.gada 8.aprīļa spriedumu lietā “Vavrička un citi pret Čehiju” (iesniegumi Nrs.47621/13, 3867/14, 73094/14 un citi. Pieejams: <http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-209039>
- <sup>v</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases (U.S.), & National Cancer Institute (U.S.) (2003). Understanding the immune system and how it works. Retrieved November 20, 2006, from National Institute of Allergy and Infectious Diseases web site: [http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/ImmuneSystem/UK/the\\_immune\\_system.pdf](http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/ImmuneSystem/UK/the_immune_system.pdf)
- <sup>vi</sup> Ibid.
- <sup>vii</sup> Introduction to helper T cells and their role in activating B cells. Created by Sal Khan. <https://www.youtube.com/watch?v=uwMYpTYsNZM>
- <sup>viii</sup> Marshall, J.S., Warrington, R., Watson, W. et al. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 49 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- <sup>ix</sup> Mandrika I., Galvenais audu saderības komplekss. <https://slideplayer.gr/slide/14279307/>
- <sup>x</sup> Ivashkiv, L., Donlin, L. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* 14, 36–49 (2014). <https://doi.org/10.1038/nri3581>
- <sup>xi</sup> Zhou JH, Wang YN, Chang QY, Ma P, Hu Y, Cao X. Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(1):173-185. doi: 10.1159/000495172. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30439714.
- <sup>xii</sup> Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:1-25. doi:10.1016/j.addr.2020.12.011
- <sup>xiii</sup> Wang H, Li X, Li T, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(9):1629-1635. doi:10.1007/s10096-020-03899-4
- <sup>xiv</sup> Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E. et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 595, 421–425 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4>
- <sup>xv</sup> Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma; Luca Cristiani, Enrica Mancino, Luigi Matera, Raffaella Nenna, Alessandra Pierangeli, Carolina Scagnolari, Fabio Midulla *European Respiratory Journal* Apr 2020, 55 (4) 2000749; DOI: 10.1183/13993003.00749-2020
- <sup>xvi</sup> Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Mar;170:1-25. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359141; PMCID: PMC7759095.
- <sup>xvii</sup> Lee BU. Minimum sizes of respiratory particles carrying SARS-CoV-2 and the possibility of aerosol generation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;
- <sup>xviii</sup> Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 20, 615–632 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
- <sup>xix</sup> Khateeb, J., Li, Y. & Zhang, H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. *Crit Care* 25, 244 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03662-x>
- <sup>xx</sup> Doshi P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? *BMJ* 2020; 370 :m3563 doi:10.1136/bmj.m3563
- <sup>xxi</sup> <https://unherd.com/2020/06/karl-friston-up-to-80-not-even-susceptible-to-covid-19/>
- <sup>xxii</sup> Elizabeth M. Anderson, Eileen C. Goodwin, Anurag Verma, Claudia P. Arevalo, Marcus J. Bolton, Madison E. Weirick, Sigrid Gouma, Christopher M. McAllister, Shannon R. Christensen, JoEllen Weaver, Philip Hicks, Tomaz B. Manzoni, Oluwatosin Oniyide, Holly Ramage, Divij Mathew, Amy E. Baxter, Derek A. Oldridge, Allison R. Greenplate, Jennifer E. Wu, Cécile Alanio, Kurt D’Andrea, Oliva Kuthuru, Jeanette Dougherty, Ajinkya Pattekar, Justin Kim, Nicholas Han, Sokratis A. Apostolidis, Alex C. Huang, Laura A. Vella, Leticia Kuri-Cervantes, M. Betina Pampena, Michael R. Betts, E. John Wherry, Nuala J. Meyer, Sara Cherry, Paul Bates, Daniel J. Rader, Scott E. Hensley, Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection, *Cell*, Volume 184, Issue 7, 2021, Pages 1858-1864.e10, ISSN 0092-8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.010>.
- <sup>xxiii</sup> Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021 Feb 18;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33497610; PMCID: PMC7803150.
- <sup>xxiv</sup> Ibid
- <sup>xxv</sup> Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Mar;170:1-25. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359141; PMCID: PMC7759095.



- <sup>xxvi</sup> SARS-CoV-2 responsive T cell numbers are associated with protection from COVID-19: A prospective cohort study in keyworkers. David Wyllie, Ranya Mulchandani, Hayley E Jones, Sian Taylor-Phillips, Tim Brooks, Andre Charlett, Anthony E Ades, EDSAB-HOME investigators, Andrew Makin, Isabel Oliver, Philippa Moore, John Boyes, Anil Hormis, Neil Todd, Ian Reckless. medRxiv 2020.11.02.20222778; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20222778>
- <sup>xxvii</sup> Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*. 2020 Dec 1;archdischild-2020-320338. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338. Epub ahead of print. PMID: 33262177.
- <sup>xxviii</sup> Bian J, Li Z. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharm Sin B*. 2021 Jan;11(1):1-12. doi: 10.1016/j.apsb.2020.10.006. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33072500; PMID: PMC7553008.
- <sup>xxix</sup> Khan Sharun, AbdulRahman A. Saied, Ruchi Tiwari, Kuldeep Dhama. (2021) SARS-CoV-2 infection in domestic and feral cats: Current evidence and implications. *Veterinary Quarterly* 0:ja, pages 1-7.
- <sup>xxx</sup> Runhong Zhou, Kelvin Kai-Wang To, Yik-Chun Wong, Li Liu, Biao Zhou, Xin Li, Haode Huang, Yufei Mo, Tsz-Yat Luk, Thomas Tsz-Kan Lau, Pauline Yeung, Wai-Ming Chan, Alan Ka-Lun Wu, Kwok-Cheung Lung, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, Ivan Fan-Ngai Hung, Kwok-Yung Yuen, Zhiwei Chen; Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses, *Immunity*, Volume 53, Issue 4, 2020, Pages 864-877.e5, ISSN 1074-7613, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.026>.
- <sup>xxxi</sup> Noori M, Nejadghaderi SA, Rezaei N. "Original antigenic sin": A potential threat beyond the development of booster vaccination against novel SARS-CoV-2 variants [published online ahead of print, 2021 May 3]. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;1-2. doi:10.1017/ice.2021.199
- <sup>xxxii</sup> Iwasaki, A., Yang, Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20, 339–341 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>
- <sup>xxxiii</sup> Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. *J Med Virol* 2020;92:512–7
- <sup>xxxiv</sup> Buttenschön, J., Mattner, J. The interplay between dendritic cells and CD8 T lymphocytes is a crucial component of SARS-CoV-2 immunity. *Cell Mol Immunol* 18, 247–249 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00624-1>
- <sup>xxxv</sup> M. Merad, J.C. Martin, Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages, *Nat. Rev. Immunol.* 20 (2020) 355–362.
- <sup>xxxvi</sup> Jungreis I, Sealfon R, Kellis M. Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.06.02.130955. Published 2020 Jun 3. doi:10.1101/2020.06.02.130955
- <sup>xxxvii</sup> Russell RL, Pelka P, Mark BL. Frontrunners in the race to develop a SARS-CoV-2 vaccine. *Can J Microbiol*. 2021 Mar;67(3):189-212. doi: 10.1139/cjm-2020-0465. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264067.
- <sup>xxxviii</sup> Jungreis I, Sealfon R, Kellis M. Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.06.02.130955. Published 2020 Jun 3. doi:10.1101/2020.06.02.130955
- <sup>xxxix</sup> Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. SA Kemp, DA Collier, R Datir, IATM Ferreira, S Gayed, A Jahun, M Hosmillo, C Rees-Spear, P Mlcochova, Ines Ushiro Lumb, David J Roberts, Anita Chandra, N Temperton, The CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, K Sharrocks, E Blane, JAG Briggs, MJ van Gils, KGC Smith, JR Bradley, C Smith, R Doffinger, L Ceron-Gutierrez, G Barcenas-Morales, DD Pollock, RA Goldstein, A Smielewska, JP Skittrall, T Gouliouris, IG Goodfellow, E Gkrania-Klotsas, CJR Illingworth, LE McCoy, RK Gupta; medRxiv 2020.12.05.20241927; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20241927>
- <sup>xl</sup> Tseng, Chien-Te et al. "Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus." *PloS one* vol. 7,4 (2012): e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421
- <sup>xli</sup> Zhao X, Chen H and Wang H (2021) Glycans of SARS-CoV-2 Spike Protein in Virus Infection and Antibody Production. *Front. Mol. Biosci.* 8:629873. doi: 10.3389/fmolb.2021.629873
- <sup>xlii</sup> Galili U. Amplifying immunogenicity of prospective Covid-19 vaccines by glycoengineering the coronavirus glycan-shield to present  $\alpha$ -gal epitopes. *Vaccine*. 2020;38(42):6487-6499. doi:10.1016/j.vaccine.2020.08.032.; Galili U. COVID-19 variants as moving targets and how to stop them by glycoengineered whole-virus vaccines. *Virusolence*. 2021 Dec;12(1):1717-1720. doi: 10.1080/21505594.2021.1939924. PMID: 34304693; PMID: PMC8346202.
- <sup>xliii</sup> Zamorano Cuervo N, Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife*. 2020 Nov 9;9:e61390. doi: 10.7554/eLife.61390. PMID: 33164751; PMID: PMC7652413.
- <sup>xliv</sup> Huang, X. et al. Human Coronavirus HKU1 Spike Protein Uses O -Acetylated Sialic Acid as an Attachment Receptor Determinant and Employs Hemagglutinin-Esterase Protein as a Receptor-Destroying Enzyme. *J. Virol.* 89, 7202–7213 (2015).
- <sup>xlv</sup> Khamsi R. Rogue antibodies could be driving severe COVID-19. *Nature*. 2021 Feb;590(7844):29-31. doi: 10.1038/d41586-021-00149-1. PMID: 33469204.

- <sup>xlvi</sup> Wang, H., Wu, X., Zhang, Y., et al. (2021). A drug candidate for treating adverse reactions caused by pathogenic antibodies inducible by COVID-19 virus and vaccines. *bioRxiv*. doi:10.1101/2021.07.13.452194. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.13.452194v1>
- <sup>xlvi</sup> Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:1-25. doi:10.1016/j.addr.2020.12.011
- <sup>xlvi</sup> Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, Mohammed K, Creo A, Tebben P, Kumar S. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun 23. doi: 10.1111/cen.14540. Epub ahead of print. PMID: 34160843.
- <sup>xlvi</sup> Gauzzi MC, Fantuzzi L. Reply to Jakovac: COVID-19, vitamin D, and type I interferon. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(2):E245-E246. doi:10.1152/ajpendo.00315.2020
- <sup>l</sup> Sermet I, Temmam S, Huon C, et al. Prior infection by seasonal coronaviruses does not prevent SARS-CoV-2 infection and associated multisystem inflammatory syndrome in children. *medRxiv* 020:2020.2006.2029.20142596.
- <sup>li</sup> Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19?. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):e107-e108. doi:10.7861/clinmed.2020-0301
- <sup>lii</sup> Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):344-349. doi:10.1038/ni.1851
- <sup>liii</sup> Prasad A.S. vol. 14. 2008. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells; pp. 353–357. (*Molecular Medicine*). Issues 5-6.
- <sup>liv</sup> Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug;56 Suppl 3:S20-3. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601479. PMID: 12142956.
- <sup>lv</sup> Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998 Aug;68(2 Suppl):447S-463S. doi: 10.1093/ajcn/68.2.447S. PMID: 9701160.
- <sup>lvi</sup> Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr*. 2019;10(4):696-710. doi:10.1093/advances/nmz013
- <sup>lvii</sup> Tam, M., Gómez, S., González-Gross, M. et al. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr* 57, 1193–1197 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601689>
- <sup>lviii</sup> Raquel L. Russell, Peter Pelka, and Brian L. Mark. Frontrunners in the race to develop a SARS-CoV-2 vaccine. *Canadian Journal of Microbiology*. 67(3): 189-212. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0465>
- <sup>lix</sup> SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. By Daryl Geers, Marc C. Shamier, Susanne Bogers, Gerco Den Hartog, Lennert Gommers, Nella N. Nieuwkoop, Katharina S. Schmitz, Laurine C. Rijsbergen, Jolieke A.T. Van Osch, Emma Dijkhuizen, Gaby Smits, Anouskha Comvalius, Djenolan Van Mourik, Tom G. Caniels, Marit J. Van Gils, Rogier W. Sanders, Bas B. Oude Munnink, Richard Molenkamp, Herbert J. De Jager, Bart L. Haagmans, Rik L. De Swart, Marion P.G. Koopmans, Robert S. Van Binnendijk, Rory D. De Vries, Corine H. Geurtsvankessel. *Science Immunology* 25 May 2021: Vol. 6, Issue 59, eabj1750; DOI: 10.1126/sciimmunol.abj1750
- <sup>lx</sup> Iwasaki, A., Yang, Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20, 339–341 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>
- <sup>lxi</sup> Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. SA Kemp, DA Collier, R Datir, IATM Ferreira, S Gayed, A Jahun, M Hosmillo, C Rees-Spear, P Mlcochova, Ines Ushiro Lumb, David J Roberts, Anita Chandra, N Temperton, The CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, K Sharrocks, E Blane, JAG Briggs, MJ van Gils, KGC Smith, JR Bradley, C Smith, R Doffinger, L Ceron-Gutierrez, G Barcenias-Morales, DD Pollock, RA Goldstein, A Smielewska, JP Skittrall, T Gouliouris, IG Goodfellow, E Gkrania-Klotsas, CJR Illingworth, LE McCoy, RK Gupta; *medRxiv* 2020.12.05.20241927; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20241927>
- <sup>lxii</sup> Eiropas Padomes Parlamentārās asamblejas 2021.gada 27.janvāra rezolūcija Nr.2361 (2021). COVID-19 vakcīnas: ētiskie, juridiskie un praktiskie apsvērumi. Pieejama: <https://pace.coe.int/en/files/29004/html>
- <sup>lxiii</sup> McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med*. 2021;134(1):16-22. doi:10.1016/j.amjmed.2020.07.003
- <sup>lxiv</sup> Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, Baum A, Pascal K, Quandt J, Maurus D, Brachtendorf S, Lörks V, Sikorski J, Hilker R, Becker D, Eller AK, Grützner J, Boesler C, Rosenbaum C, Kühnle MC, Luxemburger U, Kemmer-Brück A, Langer D, Bexon M, Bolte S, Karikó K, Palanche T, Fischer B, Schultz A, Shi PY, Fontes-Garfias C, Perez JL, Swanson KA, Loschko J, Scully IL, Cutler M, Kalina W, Kyratsous CA, Cooper D, Dormitzer PR, Jansen KU, Türeci Ö. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):594-599. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7. Epub 2020 Sep 30.
- <sup>lxv</sup> Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- <sup>lxvi</sup> Raquel L. Russell, Peter Pelka, and Brian L. Mark. Frontrunners in the race to develop a SARS-CoV-2 vaccine. *Canadian Journal of Microbiology*. 67(3): 189-212. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0465>
- <sup>lxvii</sup> Folegatti PM, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:467–478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4

---

<sup>lxviii</sup> Bos, R., Rutten, L., van der Lubbe, J.E.M. et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *npj Vaccines* 5, 91 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00243-x>

<sup>lxix</sup> <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html>

<sup>lxx</sup> Marik, P. An overview of the MATH+, I-MASK+ and I-RECOVER Protocols. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols—A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf>