

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ EDITORIAL

УДК 615.37:616.23-921.5-052(084)

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22>

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

©А. С. Симбирцев

Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Инфицирование высокопатогенным коронавирусом SARS-CoV-2 в ряде случаев приводит к развитию тяжелого вирусного заболевания (COVID-19), иногда со смертельным исходом. Иммунопатогенез COVID-19 связан с развитием несбалансированного иммунного ответа на вирус с недостаточным синтезом интерферона в начале заболевания, но с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, служащей причиной неадекватно сильного воспаления в легочной ткани с развитием острого поражения легких и респираторного дистресс-синдрома. Перспективными направлениями иммунотерапии COVID-19 могут быть: лечение препаратами интраназального рекомбинантного интерферона в начальной стадии инфекционного процесса, применение антицитокиновой терапии при развитии тяжелой пневмонии и цитокинового шторма, пассивная иммунизация с использованием плазмы крови переболевших пациентов и препаратов терапевтических моноклональных антител, профилактическая вакцинация.

Ключевые слова: иммунопатогенез коронавирусной инфекции, интерферон, цитокиновый шторм, легочное воспаление, иммунотерапия COVID-19

Контакт: *Симбирцев Андрей Семенович, a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru*

IMMUNOPATHOGENESIS AND PERSPECTIVES FOR IMMUNOTHERAPY OF CORONAVIRUS INFECTION

©*Andrey S. Simbirtsev*

State research institute of highly pure biopreparations, St. Petersburg, Russia

Highly pathogenic coronavirus SARS-CoV-2 is the cause of COVID-19 in humans sometimes with severe clinical manifestations and death. COVID-19 immunopathogenesis is linked with dysregulated immune response with decreased interferon synthesis at the beginning of infection followed by inflammatory cytokines hyperproduction, resulting in an exuberant lung inflammation and respiratory distress syndrome. Perspective immunotherapy directions for COVID-19 could be: intranasal recombinant interferon application in the initial stage of disease, anticytokine therapy at the stage of severe pneumonia and cytokine storm development, passive immunization with blood plasma of recovered patients or therapeutic monoclonal antibodies, prophylactic vaccination.

Key words: coronavirus infection immunopathogenesis, interferon, cytokine storm, lung inflammation, COVID-19 immunotherapy

Contact: *Simbirtsev Andrey Semenovich, a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru*

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 7–22, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22>.

Conflict of interest: the author stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Simbirtsev A.S. Immunopathogenesis and perspectives for immunotherapy of coronavirus infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 7–22, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22>.

Введение. В последние месяцы во всем мире, в том числе в России, нарастает число людей, заболевших вирусной инфекцией (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов с одноцепочечной положительно заряженной молекулой РНК, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей известные ранее коронавирусы могут быть причиной как легких форм острой респираторной инфекции, так и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Геном SARS-CoV-2 полностью секвенирован, несмотря на высокую степень гомологии нуклеотидной последовательности РНК (79% с SARS-CoV и 50% с MERS-CoV), он имеет некоторые отличия от известных коронавирусов [1].

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным и контактным путями. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном бессимптомном периоде заболевания. Инфицирование новым коронавирусом SARS-CoV-2 приводит к развитию острого инфекционного заболевания респираторного тракта с типичными катаральными симптомами и клинически может протекать как сезонные ОРВИ. У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме и в большинстве случаев завершается спонтанным выздоровлением. Обычно так протекают ОРВИ, вызванные вирусами гриппа типа А и В, парагриппа, риновирусами, аденовирусами, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), метапневмовирусами человека, сезонными коронавирусами. Однако штамм коронавируса SARS-CoV-2, представитель рода *Betacoronavirus*, относится ко II группе патогенности, так как может приводить к очень быстрому формированию острого воспаления с развитием тяжелой двухсторонней пневмонии, геморрагической лихорадки и дисфункции органов. У большинства пациентов с COVID-19 имеются слабые клинические проявления или симптомы средней тяжести, но у примерно у 15% больных развивается тяжелая пневмония, а у примерно 5% — острый респираторный дистресс-синдром (РДС) и полиорганная недостаточность. Смертность при COVID-19 колеблется от 1 до 5%, наиболее тяжелые формы развиваются у пациентов пожилого возраста (60 и более лет) с сопутствующими коморбидными состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хронические заболевания почек, печени и др. [2–4].

В чем заключаются клинические отличия COVID-19 от острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа, другими перечисленными выше респираторными вирусами, различными бактериальными возбудителями? Более длительный инкубационный период от 1 до 14 дней, в среднем 5 дней, и более плавное нарастание симптоматики. Высокая лихорадка и катаральные симптомы являются важными признаками COVID-19, но могут встречаться и при других тяжелых формах ОРВИ. Заподозрить COVID-19 следует при любом случае острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5°С и наличие одного или более из следующих признаков: кашель — сухой или со скудной мокротой, одышка, затрудненное дыхание, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, насморк, миалгия, головная боль, общая слабость, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии — SpO₂ ≤95%). Основным методом этиологической диагностики инфекции COVID-19 является исследование биологического материала из верхних и нижних дыхательных путей с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот, обычно ПЦР.

В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 развиваются защитные реакции, обусловленные активацией врожденного и приобретенного иммунитета и направленные против вируса, однако иммунопатогенез COVID-19 как раз и связан с формированием несбалансированного иммунного ответа, в особо тяжелых случаях приводящего к РДС и нарушению функции легких.

Врожденный противовирусный иммунитет. Благодаря существованию врожденного противовирусного иммунитета, клетки нашего организма способны противостоять инфицированию любыми вирусами. Это происходит прежде всего в результате первичного распознавания рецепторами врожденного иммунитета вирусных патоген-ассоциированных молекулярных структур или паттернов, главными из которых служат одноцепочечные и двухцепочечные вирусные РНК и ДНК, а также некоторые вирусные белки. Вирусы могут проникать в клетки тремя путями: при связывании со специфическими мембранными рецепторами после интернализации сформировавшегося комплекса в цитоплазму и с помощью фагоцитоза после взаимодействия с неспецифическими лектиновыми рецепторами либо после формирования иммунного комплекса вируса с существующими антителами с последующим взаимодействием с мембранными Fc-рецепторами.

Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки эпителия верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов путем специфического связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа, экспрессируемого главным образом альвеолярными пневмоцитами II типа и в меньшей степени другими эпителиальными клетками и различными типами лейкоцитов [5]. Эта же молекула является специфическим клеточным рецептором для коронавируса SARS-CoV, тогда как MERS-CoV подпадает в клетки, используя в качестве рецептора дипептидилпептидазу-4 [6]. В единичных исследованиях показана также возможность связывания SARS-CoV-2 с рецептором CD147 на гемопоэтических клетках. Возможно, он выступает в качестве дополнительного рецептора для инфицирования клеток [7]. SARS-CoV-2 связывается со своими клеточными рецепторами с помощью С-концевого домена S-белка, находящегося в области шипов вируса. По строению этого участка и по антигенным свойствам обнаружены различия между вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2, поэтому нейтрализующие антитела к данному участку одного вируса могут не связывать другой, и отсутствие перекрестной реактивности в рецептор-связывающей области может быть важным обстоятельством при создании универсальных вакцин, способных индуцировать иммунный ответ против нескольких штаммов коронавирусов [8].

Далее происходит «раздевание» вируса в цитоплазме инфицированных клеток и высвобождение вирусных нуклеиновых кислот и белков. В цитоплазме вирусные нуклеиновые кислоты распознаются цитоплазматическими рецепторами, а в случае фагоцитоза — рецепторами TLR3 и TLR7, распознающими вирусную РНК. Важнейшими цитоплазматическими сенсорными молекулами для распознавания вирусных нуклеиновых кислот являются три члена семейства RLR: RIG-I (retinoic acid-inducible gene I), MDA5 (melanoma differentiation factor 5) и LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2), которые присутствуют в цитоплазме большинства клеток организма и представляют собой РНК-зависимые АТФазы, относящиеся к семейству хеликаз DExD/H-box. Они состоят из отдельных доменов, выполняющих функции распознавания и связывания вирусных РНК. Все RLR осуществляют сигналинг с использованием адаптерной молекулы MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), связанной

и зависимой от митохондрий, далее молекулы TRAF3 (TNF receptor activating factor 3), активацией комплекса TANK/IKK γ /IKK ϵ /TBK1 с привлечением внутриклеточного фактора TBK1 (TRAF-family binding kinase 1), а затем димеризацией и фосфорилированием регуляторных факторов IRF3 (Interferon responsive factor 3) и IRF7, которые перемещаются в ядро клетки и взаимодействуют с участком ДНК, называемым ISRE (IFN-stimulated response element), что приводит к последовательной индукции экспрессии генов сначала IFN β , потом IFN α , необходимых для развития противовирусного ответа [9–11].

Второй путь от адаптерной молекулы MAVS связан с привлечением внутриклеточных сигнальных молекул TRAF-2/6 (tumor necrosis factor receptor-associated factors), далее действующих на IKK комплекс с активацией транскрипционного фактора NF- κ B, его транслокацией в ядро и индукцией экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Появление чужеродных РНК и ДНК в цитоплазме клеток служит сигналом наличия инфекции, а распознавание компонентов вирусов цитоплазматическими рецепторами врожденного иммунитета приводит к индукции синтеза не только интерферонов, но и провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие типичной воспалительной реакции как компонента противовирусных защитных реакций. Этот факт принципиально важен для иммунопатогенеза COVID-19.

Система врожденного иммунитета включает клетки и молекулы, которые готовы к ответу на патоген и активируются в течение нескольких минут или часов для подавления размножения и распространения вирусов, бактерий и других микроорганизмов. Среди механизмов врожденного иммунитета одним из главных является активация различных типов лейкоцитов, включая нейтрофильные гранулоциты, осуществляющие фагоцитоз патогенов и синтезирующие дефензины, блокирующие и убивающие бактерии и вирусы. Однако по имеющимся на сегодняшний день данным конкретно против вируса SARS-CoV некоторые дефензины из нейтрофилов человека (HNP1–3) не действуют [12].

Врожденный иммунитет дает стимул для дальнейшего развития реакций гуморального и клеточного приобретенного иммунитета, включая представление чужеродных антигенов, привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции, активацию их пролиферации и дифференцировки за счет действия

хемокинов и цитокинов. Все эти механизмы активно включаются и при вирусных инфекциях, но главную роль среди медиаторов противовирусного иммунитета играют интерфероны [13].

Интерфероны. В настоящее время идентифицировано более 20 генов интерферонов, которые могут быть разделены на 3 основных класса — интерфероны I, II и III типов [14]. Все IFN I типа имеют сходное строение и практически одинаковые функции вследствие высокой степени гомологии, достигающей для группы IFN α 80%. К интерферонам II типа относится лишь одна молекула IFN γ , открытого практически одновременно с IFN α и IFN β и получившего свое название чисто исторически. Дело в том, что IFN γ обладает существенно более низкой противовирусной активностью по сравнению с IFN I и III типа, взаимодействует с собственными специфическими рецепторами и имеет важные иммунорегуляторные функции. Интерфероны III типа или интерфероны лямбда были впервые описаны в 2003 г. в результате сравнительного компьютерного анализа последовательностей неизвестных генов, имеющих гомологию с генами цитокинов семейств IFN I типа и IL-10 [15]. Эти новые цитокины были названы IL-28A, IL-28B и IL-29 или, соответственно, IFN λ 3, IFN λ 1 и IFN λ 2. Позже был открыт IFN λ 4, имевший 40,8% гомологии с IFN λ 3. Все они обладали такой же противовирусной активностью, как и IFN I типа, но взаимодействовали с другим гетеродимерным рецепторным комплексом, состоявшим из IL-28R α (или IFN λ R1) и IL-10R2 субъединицы рецепторов семейства IL-10, но далее внутриклеточный сигналинг идентичен сигналингу от рецепторов IFN I типа.

Биологическая активность интерферонов I типа осуществляется путем взаимодействия с общим гетеродимерным рецептором, состоящим из двух субъединиц (IFNAR1 и IFNAR2), экспрессируемых на большинстве клеток организма, в том числе на гепатоцитах, фибробластах, Т-лимфоцитах, макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках. Перекрестное связывание молекулами IFN α экстрацеллюлярных доменов IFNAR вызывает их гетеродимеризацию, последующую активацию ассоциированных с рецептором киназ: Janus kinase 1 (JAK1) и JAK2 за счет фосфорилирования остатков тирозина в пределах цитоплазматической области цепи IFNAR-2с [16]. Проведение сигнала далее связано с активацией транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 (Signal transducer and activator of

transcription). Фосфорилированные STAT1 (по аминокислотному остатку тирозина в положении 701 — для всех интерферонов) и STAT2 формируют гетеродимеры и взаимодействуют с регуляторным фактором 9 (IRF9), образуя тримерный белковый комплекс, обозначаемый IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3), который перемещается в ядро клетки, приводя к запуску транскрипции от 200 до 500 IFN-стимулированных генов (ISG, IFN-stimulated genes) [17]. В этом заключается главный путь проведения сигнала от рецепторов IFN I, благодаря которому интерфероны проявляют свою противовирусную активность.

Группа интерферонов III типа (IFN γ/λ) обладают сходным с IFN I типа противовирусным действием вследствие одинакового пути внутриклеточного сигналинга, несмотря на существование специфических рецепторов. Отличия в их биологическом действии обусловлены экспрессией данных рецепторов главным образом на эпителиальных клетках в разных органах, и в меньшей степени на лейкоцитах. И поэтому прямое противовирусное действие IFN III типа не отличается от IFN I типа, но иммуномодулирующие свойства проявляются значительно слабее [18]. Видимо, функции IFN III связаны главным образом с защитой эпителиальных клеток, но это особенно важно, так как именно там происходит первый контакт вируса с клетками организма.

Интерфероны подавляют вирусные инфекции двумя основными путями. Во-первых, связываясь со специфическими клеточными рецепторами, они индуцируют экспрессию ISG и синтез нескольких десятков противовирусных белков. Функции кодируемых этими генами молекул заключаются в подавлении прохождения вирусами жизненного цикла практически на всех его стадиях, включая проникновение в клетку, трансляцию вирусных белков, репликацию вируса, его сборку и выход в окружающую среду [17]. В результате те клетки, на которые подействовал IFN, приобретают так называемый антивирусный статус и не могут быть инфицированы вирусами. Во-вторых, все IFN обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета, активируя цитотоксичность НК клеток, презентацию вирусных антигенов Т-лимфоцитам и стимулируя функции ряда других клеток, участвующих в защите от вирусов.

Суммируя результаты экспериментальных и клинических исследований следует выделить следующие биологические свойства интерферонов I типа.

1. Прямое противовирусное действие за счет индукции экспрессии ISG и синтеза продуктов этих генов.

2. Активация функций натуральных киллерных (НК) клеток, обладающих способностью лизировать инфицированные вирусом клетки организма.

3. Усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на разных типах клеток, инфицированных вирусами, для увеличения эффективности представления вирусных антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам. Это приводит к активации специфического распознавания инфицированных вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами с их последующим лизисом.

4. Усиление функциональной активности цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов для антиген-специфического лизиса вирус-инфицированных клеток-мишеней. Это означает, что IFN активирует как антиген-неспецифический лизис инфицированных вирусами клеток с участием НК клеток, так и антиген-специфический лизис Т-лимфоцитами.

5. Активация функций дендритных клеток (ДК), являющаяся важнейшей составной частью противовирусной активности интерферона, так как ДК представляют вирусные антигены Т-лимфоцитам и тем самым осуществляют связь между врожденным и приобретенным противовирусным иммунитетом. Ряд вирусов, такие как ВИЧ и вирус гепатита С, имеют белки, блокирующие процессинг и презентацию вирусных антигенов, и это служит важным механизмом ускользания данных вирусов от иммунологического надзора [19, 20].

6. Стимуляция дифференцировки и функциональной активности CD4+ Т-лимфоцитов хелперов 1 типа для усиления клеточного противовирусного иммунитета.

7. Подавление активности FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих IFNAR1, для предотвращения подавления противовирусного иммунного ответа.

Это пример того, как одна небольшая молекула цитокина с молекулярной массой почти в 10 раз меньше, чем у молекул антител, способна за счет плейотропного типа биологического действия активировать совершенно разные механизмы защитных реакций с участием разных типов клеток, направленные на выполнение одной цели — нейтрализации и удаления проникшего в организм вируса.

Вирусы имеют множество стратегий обхода этих механизмов и ускользания от противовирусного действия иммунной системы. В частности, при

инфицировании коронавирусом MERS-CoV макрофагов и ДК они утрачивают способность эффективно представлять вирусные антигены в ассоциации с молекулами гистосовместимости I, и II типа, что ведет к существенному снижению активации Т-лимфоцитов [21]. Конечно, первой целью вирусов служит подавление действия IFN — главного медиатора врожденного противовирусного иммунитета. В ходе эволюции большинство вирусов, вызывающих вирусные инфекции у человека и животных, приобрели способность изменять биологические свойства ключевых молекул на различных этапах сигнальных внутриклеточных каскадов, участвующих в запуске как синтеза, так и реализации действия IFN [22].

По-видимому, блокада системы IFN приобретает особое значение в патогенезе инфекционных заболеваний, вызываемых высокопатогенными вирусами, к которым относятся и коронавирусы. IFN подавляет репликацию данных вирусов, поэтому подавление синтеза и действия IFN особенно важно для их выживания в организме человека [13]. Коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV используют одновременно несколько различных способов подавления системы IFN, выступая как антагонисты продуктов ISG [23–25]. На этапе индукции синтеза IFN SARS-CoV и MERS-CoV вмешиваются в механизмы внутриклеточного сигналинга от цитоплазматических РНК сенсоров, вызывая убиквитинирование и деградацию адапторных молекул MAVS и TRAF3/6 и подавляя транслокацию IRF3 в ядро клетки [26]. На этапе проявления биологического действия синтезированного IFN оба вируса блокируют сигналинг от рецепторов, подавляя фосфорилирование STAT1. В блокаде синтеза и действия IFN участвуют структурные (M, N) и неструктурные (ORF, NS4a, NS4b, NS15) белки данных коронавирусов [27, 28].

Подавление системы IFN при коронавирусной инфекции ассоциировано с тяжестью клинических проявлений заболевания. У умерших пациентов с инфекцией, вызванной MERS-CoV, уровень синтеза эндогенного IFN оказался значительно ниже, чем у выживших [29, 30]. Клинические наблюдения при респираторных коронавирусных инфекциях подтверждают способность этих вирусов ускользать от иммунной системы и даже активно подавлять противовирусный иммунный ответ на ранних стадиях инфицирования. Отчасти это может объяснить более длительный инкубационный период развития коронавирусной инфекции

COVID-19 (2–14 дней) по сравнению с инфекциями, вызванными вирусами гриппа (1–4 дня) [31], хотя вирусы гриппа тоже имеют ряд механизмов ухода от защитного действия иммунной системы.

Приобретенный противовирусный иммунитет.

Главными клетками приобретенного противовирусного иммунитета являются Т-лимфоциты. Среди них CD8+ Т-лимфоциты распознают чужеродные вирусные антигены в ассоциации с молекулами гистосовместимости I класса и убивают клетки, инфицированные вирусами. CD4+ Т-лимфоциты хелперы распознают вирусные антигены, процессированные и представленные на антигенпредставляющих клетках (главным образом профессиональных антигенпредставляющих ДК) в ассоциации с молекулами гистосовместимости II класса, и выполняют роль помощников в синтезе В-лимфоцитами специфических противовирусных антител. У больных, инфицированных SARS-CoV, в интерстициальной ткани легких до 80% инфильтрирующих клеток составляли CD8+ Т-лимфоциты, выполняющие роль удаления вирус-инфицированных клеток. Однако активированные CD4+ и CD8+ Т-клетки при дисбалансе иммунных реакций и недостаточной активности врожденного иммунитета, в первую очередь, по показателю выработки эндогенного IFN, синтезировали большое количество различных цитокинов, вызывавших развитие гипервоспалительной реакции с повреждением ткани легких [32–34]. MERS-CoV индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов путем связывания отдельных вирусных белков с транскрипционным фактором Bcl-xL, приводя к снижению числа Т-клеток с противовирусной активностью и способствуя длительной персистенции вируса [35, 36].

Оба типа Т-лимфоцитов важны для борьбы с коронавирусами, но в моделях инфицирования SARS-CoV показано, что степень защиты более зависит от CD4+ Т-клеток. Именно их экспериментальное удаление приводило к блоку выхода всех типов лимфоцитов в ткань легких, снижению синтеза нейтрализующих антител и цитокинов и заканчивалось значительной задержкой очищения легких от коронавируса [37]. При инфицировании SARS-CoV у больных реконвалесцентов происходит образование вирус-специфических CD4+ Т-лимфоцитов, синтезирующих IL-2, IFN γ , TNF, видимо, относящихся к клонам Th 1 типа, и CD8+ Т-лимфоцитов, синтезирующих IFN γ и TNF. Сильный Т-клеточный ответ коррелировал с высокими титрами нейтрализующих антител. Напротив,

преобладание синтеза цитокинов Th 2 типа (IL-4, IL-5, IL-10) наблюдалось у пациентов с летальным исходом [38].

Гуморальный иммунный ответ с синтезом специфических антител также имеет значение в защите от инфекции. Сезонные коронавирусы являются обычными патогенами, вызывающими легкие формы ОРВИ. В Китае от 30 до 60% населения имеют антитела к этим вирусам [1], что указывает на их достаточно широкое распространение и на хорошую иммуногенность. Инфицирование высокопатогенным вирусом SARS-CoV у отдельных больных приводит к сероконверсии уже на 4-й день, к 14 дню антитела против коронавируса есть у большинства пациентов, при этом нейтрализующие антитела класса IgG сохраняются как минимум в течение 2 лет [39]. В случае инфицирования MERS-CoV от переболевших пациентов также выделены нейтрализующие антитела, но сероконверсия наступает значительно позже, на 2–3-й неделе после начала заболевания [40]. При инфицировании обоими типами вирусов слабый и отсроченный гуморальный ответ связан с более тяжелым течением инфекции и прогнозом [41]. При инфицировании SARS-CoV-2 пока проведены единичные исследования, продемонстрировавшие появление пика специфических противовирусных антител класса IgM на 9-й день заболевания с переключением на антитела класса IgG через 2 недели. Сыворотки от всех больных с подтвержденным COVID-19 нейтрализовали коронавирус SARS-CoV-2 в культуральных тестах, часть из них имели перекрестную реактивность с SARS-CoV, но не с другими коронавирусами [6].

В конце марта опубликовано описание иммунологических изменений у китайской пациентки при клиническом случае заболевания COVID-19. Больная была госпитализирована с клинической симптоматикой средней тяжести в виде повышения температуры, катаральных явлений с рентгенологическими изменениями в легких, но без развития РДС и необходимости искусственной вентиляции. Лечение противовирусными препаратами не проводилось, на 11-й день заболевания выписана домой для дальнейшего наблюдения, симптомы разрешились на 13-й день. В периферической крови больной в разгар заболевания не было увеличения уровней провоспалительных цитокинов, но обнаружены повышенные количества антителосекретирующих клеток с фенотипом CD3– CD19+ CD27hi CD38hi, фолликулярных Т-лимфоцитов

хелперов с фенотипом CD4+ CXCR5+ ICOS+ PD-1+, активированных CD38+ HLA-DR+ CD4+ и CD38+ HLA-DR+ CD8+ Т-лимфоцитов и увеличение титров IgM- и IgG-антител, специфически связывающих SARS-CoV-2. Эти изменения сохранялись и через 7 дней после разрешения клинических симптомов [42].

Защитная роль антител при COVID-19 подвергается сомнению. Опубликованы 2 работы с результатами анализа 222 и 173 пациентов, где показано, что у больных с более тяжелыми проявлениями COVID-19 обнаружены более высокие общие титры антител и титры антител класса IgG против SARS-CoV-2, и это оказалось связано с более тяжелыми исходами заболевания [43]. Возможно, в ряде случаев имеет место антителозависимое усиление инфицирования коронавирусом, особенно если антитела направлены против участков взаимодействия вирусных белков со специфическими клеточными рецепторами либо если вирус инфицирует клетки путем антитело-зависимого фагоцитоза. Не исключено также, что титры антител просто коррелируют с вирусной нагрузкой, не выполняя на ранних стадиях инфекции защитных функций.

Иммунопатогенез поражения легких при тяжелых респираторных вирусных инфекциях. При COVID-19 у большинства тяжелых больных отмечена лимфопения со снижением уровней CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток, лейкоцитоз за счет увеличения числа нейтрофильных гранулоцитов на фоне снижения содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов. При этом у больных отмечены высокие уровни основных провоспалительных цитокинов в плазме периферической крови: TNF, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, характеризующих развитие так называемого «цитокинового шторма», служащего причиной гипервоспалительной реакции в легких, а затем полиорганной недостаточности и гибели больных [6, 44, 45]. Такие же высокие уровни многих провоспалительных цитокинов были обнаружены на ранних стадиях заболевания при развитии тяжелых форм инфекций, вызванных коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV [46, 47], что свидетельствует об общих сходных механизмах развития цитокинового шторма и формирования патологического воспаления в легких. Морфологические изменения в легких при COVID-19 связаны с развитием сильного воспалительного ответа, отеком, инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами, некрозом и слущиванием эпителиальных клеток, расширени-

ем межальвеолярных перегородок, повреждением эндотелия интерстициальных артериол [1].

Изучение иммунопатогенеза тяжелых респираторных инфекций, вызванных коронавирусами, основано на экспериментальных и клинических данных, главным образом полученных при анализе изменений в иммунной системе, вызванных вирусами SARS-CoV и MERS-CoV. В нижних отделах респираторного тракта коронавирус SARS-CoV инфицирует альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиоциты, лимфоциты, моноциты и макрофаги. Морфологический анализ изменений в легких пациентов, перенесших ТОРС при инфицировании SARS-CoV, показал отек и уплотнение легочной ткани с выпотами в плевру, локальными геморрагиями и диффузное поражение альвеол с накоплением жидкости и фибрина в их просвете с последующим развитием фиброза на отдаленных стадиях процесса. У умерших пациентов отмечена интенсивная инфильтрация альвеол и интерстициальной ткани в основном макрофагами и в меньшей степени нейтрофилами [48, 49]. При фатальном исходе эти изменения коррелировали с лейкоцитозом и лимфопенией со снижением числа и CD4+, и CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови больных [50].

Видимо, при COVID-19 решающую роль в дисбалансе реакций врожденного иммунитета играет недостаточный синтез IFN на ранних стадиях инфекции. Это подтверждено в мышинной модели респираторной инфекции, вызванной SARS-CoV, где наблюдался несбалансированный синтез IFN и выход лейкоцитов в ткань легких. Суть нарушения баланса заключалась в низком синтезе IFN на начальном этапе инфицирования, который сопровождался отсутствием должного контроля за развитием коронавирусной инфекции. В ответ на интенсивную репликацию вируса происходил запуск синтеза провоспалительных цитокинов, а затем и гиперпродукции самого IFN, но несвоевременный поздний синтез IFN вел лишь к усилению воспалительной реакции с массивным выходом лейкоцитов в ткань легких [51]. У больных с летальным вариантом развития ТОРС в плазме периферической крови были повышены уровни не только провоспалительных цитокинов и хемокинов, но и уровни IFN α и IFN γ , а также ряда продуктов ISG [44, 52]. Эти данные привели к предположению, что при инфицировании коронавирусами SARS-CoV или MERS-CoV задержка синтеза IFN нарушает должный контроль вирусной репликации и приводит к инфильтрации легких активированными

нейтрофилами и моноцитами, интенсивному синтезу провоспалительных цитокинов со всеми вытекающими последствиями в виде острой гипервоспалительной реакции и развития РДС. Действительно, активированные лейкоциты синтезировали повышенные количества IL-1 β , IL-6, TNF, которые сенсибилизировали Т-лимфоциты к апоптозу, тем самым еще более ослабляя противовирусную защиту. Кроме того, наблюдался повышенный синтез хемокинов CCL2, CCL7, CCL12, приводивший к дополнительному привлечению и выходу в ткань легкого активированных лейкоцитов. Блокирование эндогенного TNF в варианте антицитокиновой терапии защищало мышей от летальной коронавирусной инфекции [51]. Эти данные служат основанием для применения по крайней мере двух подходов в иммунотерапии коронавирусной инфекции, связанных с применением препаратов IFN и антицитокиновой терапии. В описанной модели применение IFN оправдало эти ожидания, но было четко показано, что время назначения IFN, а именно его применение только в ранней фазе инфекции, может дать защитный лечебный эффект [30].

Отдельные исследования для уточнения роли возраста больных в развитии коронавирусной инфекции проведены на приматах. Инфицирование обезьян SARS-CoV приводило к формированию несбалансированного иммунного ответа с развитием иммунопатологических изменений в легких, обусловленных гиперэкспрессией генов провоспалительных цитокинов только у пожилых особей, несмотря на одинаковые титры вируса, высеваемого из легких обезьян разного возраста [53]. Точно также при экспериментальном инфицировании SARS-CoV мышей линии BALB/c тяжелые формы патологии наблюдались у старых мышей, и это коррелировало с непропорционально высокой экспрессией генов, ассоциированных с развитием острого РДС [54].

В иммунопатогенезе поражения легких при тяжелых респираторных инфекциях, вызванных коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV имеют решающее значение следующие факторы. Быстрая репликация вируса, связанная с подавлением системы эндогенного IFN, призванного в норме остановить развитие инфекции. Сильное цитопатическое действие на клетки нижних отделов респираторного тракта приводит к их гибели и в ответ на это — к запуску продукции свободных форм кислорода, синтеза провоспалительных цитокинов, привлекающих и активирующих различные типы

лейкоцитов. Гибель эпителиальных и эндотелиальных клеток ведет к нарушению клеточного барьера в альвеолах, выходу жидкости в просвет альвеол и нарушению газообмена.

Общие механизмы поражения легких достаточно полно изучены при тяжелых респираторных инфекциях, вызванных другими вирусами, например, вирусом гриппа, РС вирусом и некоторыми другими. Инфицирование высокопатогенными штаммами вируса гриппа, представляющими собой РНК-вирусы с геномом в виде одноцепочечной отрицательно заряженной молекулы РНК, вызывает сильную воспалительную реакцию верхних дыхательных путей вследствие резкой активации системы врожденного иммунитета с развитием гиперцитокинемии с характерными местными симптомами и сопровождающуюся системными проявлениями в виде подъема температуры, которые обычно самопроизвольно заканчиваются выздоровлением [55]. Однако в отдельных случаях развиваются особо тяжелые формы гриппа с более яркими и продолжительными проявлениями воспаления, и это может приводить к развитию РДС, отеку легких и гибели больных. В основном подобная неконтролируемая воспалительная реакция развивается у лиц пожилого возраста, пациентов с сопутствующими заболеваниями респираторного тракта, маленьких детей и иммунокомпрометированных пациентов, подтверждая важность нормальной работы иммунной системы в защите от гриппа. Кроме того, важно, что вирус гриппа в ходе развития острой фазы заболевания вызывает иммуносупрессию, и после острой гриппозной инфекции могут развиваться присоединившиеся бактериальные осложнения в виде пневмонии, отита, синуситов и др.

Высокопатогенные вирусы гриппа вызывают гипервоспалительный ответ респираторного тракта с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и развитием цитокинового шторма или так называемого состояния острой гиперцитокинемии [56]. Во время эпидемии 2009 года в легочной ткани больных гриппом H1N1 были обнаружены повышенные концентрации TNF, IL-1 β , IL-1RA, IL-6, CXCL-8/IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IL-12p70, IL-17A, IL-23, MCP-1, MIP-1 β и IP-10, при этом уровни IL-1 β , IL-6, IL-12 и IL-15 были маркерами особой тяжести инфекции, требующей госпитализации [57, 58], а уровни некоторых цитокинов и хемокинов коррелировали с летальностью [59]. Это происходило параллельно с повышением уровней IFN α 2 в легоч-

ной ткани и в плазме периферической крови [60]. Тяжесть течения сезонного гриппа и развитие легочных осложнений коррелирует с уровнями IFN α в лаважной жидкости [61]. Следовательно, очень высокий уровень синтеза IFN, сопровождающийся синтезом ряда других цитокинов, может иметь не только защитное действие, но и вызывать развитие тяжелых клинических проявлений вирусной инфекции. Сильная воспалительная реакция в легочной ткани приводит к нарушению функций эндотелия, отеку, выходу жидкости в просвет альвеол и прекращению нормального газообмена, т.е. нарушению выполнения главной функции легких. Гистопатологические изменения при таком состоянии представлены признаками тканевого воспаления, обильной клеточной инфильтрацией, некрозом эпителия, некротизирующим бронхитом и бронхоальвеолитом, интерстициальным и внутриальвеолярным отеком и геморрагиями [62]. Практически эта картина полностью соответствует описанным выше изменениям в легких при тяжелой коронавирусной инфекции.

Аналогичная картина наблюдается при тяжелой респираторной инфекции, вызванной РС вирусом, когда гиперпродукция нескольких провоспалительных цитокинов (прежде всего TNF, IL-6, IL-8, IL-17), хемокинов и ряда других цитокинов происходит в основном в нижнем отделе респираторного тракта и приводит к формированию выраженной воспалительной реакции с инфильтрацией активированными лейкоцитами, гиперсекрецией слизи, слушиванием эпителиальных клеток [63]. Несмотря на обнаруженный авторами подъем уровней большинства цитокинов в легочной ткани, уровень IFN γ оказался снижен. Возможно, именно следствием этого является отсутствие должной активации Т-лимфоцитов, призванных осуществлять лизис вирус-инфицированных клеток и помощь в синтезе антител, и общее подавление реакций приобретенного противовирусного иммунитета.

Таким образом, при тяжелых респираторных вирусных инфекциях активация врожденного иммунитета ведет к интенсивному синтезу провоспалительных цитокинов. Задача врожденного иммунитета — блокировать репликацию вируса за счет синтеза интерферона и активировать клеточные механизмы борьбы с вирусом путем синтеза провоспалительных цитокинов с последующим запуском и активацией механизмов приобретенного противовирусного иммунитета. Однако гиперцитокинемия и избыточное провоспалительное

действие, не подкрепленное достаточным синтезом IFN и развитием эффективного приобретенного иммунитета, приводят к неадекватно сильному воспалению, повреждению тканей, отеку и нарушению функции легких. При этом степень активации врожденного иммунитета, обычно измеряемая по уровню синтеза провоспалительных цитокинов, коррелирует с тяжестью клинических проявлений и летальностью.

Возможные альтернативные механизмы патогенеза тяжелой коронавирусной инфекции. Имеются предварительные данные, полученные при обследовании 2173 китайских больных, зараженных SARS-CoV-2, указывающие на увеличение риска COVID-19 у лиц с группой крови А по сравнению с группами крови, где отсутствовал этот эритроцитарный антиген. Наименьший риск заболевания выявлен у лиц с группой крови О [64]. Возможно, во взаимодействии коронавируса SARS-CoV-2 с эритроцитами участвует упомянутый выше дополнительный рецептор CD147. Молекулярный анализ структуры коронавируса SARS-CoV-2 привел к предположению, что белок ORF8 и поверхностный гликопротеин вируса могут связываться с порфирином, а белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a — взаимодействовать с I β -цепью гемоглобина, приводя к диссоциации молекул железа и порфирина [65]. В результате в эритроцитах будет все меньше гемоглобина, способного переносить кислород, а свободное железо будет оказывать токсическое действие на альвеолярные клетки с развитием воспаления, которое на рентгенограммах выглядит как «матовое стекло». Инфильтрат при рентгенографии и компьютерной томографии возможно вызван развитием химического пневмонита, а не вирусной пневмонии. Кроме того, недостаточный перенос кислорода может сказаться на функционировании многих других органов с развитием гипоксемии и полиорганной недостаточности, отмечаемой у тяжелых больных с COVID-19 и особенно сильно проявляться у пожилых пациентов. Известный антималярийный препарат хлорохин препятствует взаимодействию вирусных белков с гемоглобином и возможно именно поэтому может быть эффективным при лечении больных COVID-19, так же как и ряд других противомаларийных препаратов со сходным механизмом действия. Возможно, также действует противовирусный препарат фавипиравир, блокирующий связывание вирусного белка ORF7a с порфирином. Не исключено, что описан-

ный механизм может иметь значение в патогенезе коронавирусной инфекции как дополнительный путь губительного влияния SARS-CoV-2 на физиологические процессы в организме человека. Для окончательного выяснения этого вопроса требуются дополнительные исследования.

Перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции. Опыт эпидемии COVID-19 в Китае показал, что для лечения пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами коронавирусной инфекции эффективны следующие группы препаратов: интерфероны, различные противовирусные химиопрепараты, противомаларийные средства, плазма крови переболевших людей и стандартные препараты внутривенных иммуноглобулинов [66]. Надежды на создание эффективных химиопрепаратов для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2 пока не оправдались. Несмотря на прогресс в создании новых противовирусных препаратов, проблема профилактики и лечения вирусных инфекций остается решенной далеко не полностью. В последние 50 лет в мире зарегистрировано около 50 новых противовирусных химиотерапевтических препаратов, причем почти 30 из них, относящихся к классу низкомолекулярных ингибиторов ферментов жизненного цикла вирусов, — в последние годы [67]. Эти препараты нового поколения показали очень высокую эффективность и позволили во многом решить проблемы лечения либо остановки прогрессирования отдельных серьезных социально значимых инфекций, таких как хронический вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция. Однако их использование направлено на борьбу только с конкретными вирусами, вызывающими эти заболевания, но не может быть распространено на другие вирусные инфекции. Во многом это связано с узкой специфичностью противовирусных средств, отсутствием препаратов широкого спектра действия, высокой изменчивостью вирусов, позволяющей им быстро приспосабливаться к новым химиотерапевтическим средствам и ускользать от их действия.

И поэтому сейчас с особой актуальностью встает вопрос об использовании для лечения вирусных инфекций иммунотерапии и любых подобных подходов, направленных на активацию собственных средств защиты организма, сформировавшихся в ходе эволюции. Это направление обозначено как терапия, направленная на организм (*host-directed therapy*) в противовес антивирусным препаратам прямого действия [68, 69]. С учетом иммунопатогенеза инфекций, вызванных коронавирусами,

перспективными направлениями иммунотерапии COVID-19 могут быть 4 основных подхода:

- 1) лечение препаратами интерферона в начальной стадии инфекционного процесса;
- 2) применение антицитокиновой терапии при развитии пневмонии и цитокинового шторма;
- 3) пассивная иммунизация с использованием плазмы крови переболевших пациентов и препаратов терапевтических моноклональных антител (МАТ);
- 4) профилактическая вакцинация.

Лекарственные препараты на основе рекомбинантного IFN человека. В основном успехи иммунотерапии связаны с активацией факторов врожденного иммунитета, к которым относятся интерфероны, отличающихся высокой эффективностью и широким спектром противовирусного действия за счет существования рецепторов, распознающих консервативные структуры вирусов, абсолютно необходимых им для жизнеспособности. Распознавание таких структур позволяет врожденному иммунитету более широко нейтрализовать патогены, в том числе вирусы, которым для ускользания от этих механизмов требуется существенно изменить свою структуру, в отличие от более легкого ускользания от антител, распознающих узкоспецифичные вирусные антигены, где незначительное изменение структуры уже может отменить нейтрализующее действие антител.

В чем заключается преимущество интерферонов перед другими противовирусными препаратами? Во-первых, на клеточном уровне все IFN I и III типов обладают биологической противовирусной активностью в отношении практически всех типов ДНК и РНК вирусов, запуская в клетках программу синтеза антивирусных белков. Во-вторых, на уровне организма IFN вызывает активацию противовирусного иммунитета. Таким образом, одна молекула IFN активирует различные стороны развития защитных реакций против вирусов: оказывает прямое противовирусное действие, а также стимулирует реакции врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Результат — вовлечение всех возможных противовирусных механизмов в организацию единой защитной реакции организма против внедрившегося вируса. Главное преимущество и отличительная черта IFN как потенциального противовирусного лекарственного препарата заключается в его способности подавлять репликацию практически всех без исключения вирусов независимо от их строения. Этим IFN выгодно отличается от большинства противовирусных химических препаратов, обла-

дающих лишь отдельными типами противовирусного действия обычно в отношении узкого круга тех или иных вирусов.

Применение генно-инженерных препаратов IFN может позволить превзойти ингибирующее влияние вируса и дать возможность проявить действие IFN в полном объеме и в оптимальные сроки для блокады распространения вируса. Видимо рекомбинантный IFN, введенный извне в дыхательные пути, например, в виде спрея или аэрозольного препарата, сможет оказать лечебное действие в начальной стадии заболевания, а также дать профилактический эффект во время эпидемии. Основным подходом к терапии COVID-19 препаратами IFN должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний.

Показано, что препараты IFN подавляют репликацию коронавируса — этиологического агента развития ближневосточного респираторного синдрома (MERS, Middle East Respiratory Syndrome) при экспериментальном заражении обезьян [70]. Применение комбинации IFN и рибавирина через 8 часов после инфицирования приводило к существенному снижению развития симптомов вирусной пневмонии и дыхательной недостаточности. На культурах клеток человека с использованием метода электронной микроскопии продемонстрировано противовирусное действие IFN при заражении коронавирусом SARS-CoV [71]. В более ранних работах показано, что применение интраназального спрея с рекомбинантным IFN оказывало лечебный эффект при инфицировании сезонными коронавирусами [72]. Таким образом, доказано защитное действие препаратов IFN против различных штаммов коронавирусов.

В клинической практике при инфицировании коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV показано защитное действие препаратов рекомбинантного IFN α только при раннем применении в начале развития заболевания до появления симптомов тяжелой легочной патологии. Такое назначение IFN α приводило к снижению вирусной нагрузки и улучшению клинической картины. Более позднее назначение IFN не давало положительной динамики по сравнению с группой плацебо [73, 74]. Видимо подобные различия в эффективности лечебного действия IFN в зависимости от срока назначения препаратов объяснимы с точки зрения описанного выше иммунопатогенеза коронавирусной инфекции. В начальной стадии инфекции суще-

ствует недостаток эндогенного IFN, и введение рекомбинантного аналога извне может компенсировать данный дефицит, играющий важную роль в дальнейшем прогрессировании инфекционного процесса. Напротив, в более продвинутых стадиях может развиваться гипервоспалительная реакция с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов. Назначение IFN в этот период нецелесообразно, так как может привести к усугублению цитокинового шторма и привести к обострению воспаления в ткани легких. На основании опыта борьбы с эпидемией коронавируса в Китае препараты IFN α включены в национальные рекомендации по лечению больных с COVID-19. У взрослых IFN рекомендован для местного ингаляционного применения в дозе 5×10^6 МЕ 2 раза в день [75].

Антицитокиновая терапия. В патогенезе РДС при развитии тяжелых форм COVID-19 основную роль играет несбалансированный избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым синдромом гиперпродукции цитокинов. Проведенные исследования показали, что смертность при тяжелых формах COVID-19 ассоциирована в том числе с возрастанием уровня IL-6 в плазме крови. Клинические испытания (ChiCTR2000029765) MAT против рецептора IL-6 (тоцилизумаб), проведенные в Китае, продемонстрировали быстрое купирование лихорадки и восстановление дыхательной функции у 21 больного, получившего препарат. Все эти пациенты с тяжелыми формами COVID-19 выздоровели и были выписаны из госпиталя. Исследование показало эффективность антицитокиновой терапии при угрозе развития РДС при COVID-19. Согласно клиническим рекомендациям для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением препарат тоцилизумаб следует применять в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза 400 мг). При слабом ответе эту дозу вводят повторно не более 4 раз с интервалом 12 часов. Противопоказаниями для назначения MAT против рецепторов IL-6 является сепсис, вызванный патогенами, отличными от COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний, иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов, нейтропения или тромбоцитопения, значительное повышение уровня АСТ или АЛТ [1, 66].

Видимо, для антицитокиновой терапии при COVID-19 могут быть использованы и иные мишени, например, такие провоспалительные цитокины, как TNF, IL-1, IL-17, а кроме MAT могут быть применены и другие подходы, в частности низкомолеку-

лярные ингибиторы цитокинового сигналинга, блокирующие действие сразу нескольких цитокинов.

Пассивная иммунизация. На основании существующих данных при лечении больных тяжелыми вирусными инфекциями, вызванными вирусами гриппа, Эбола, коронавирусами, считается, что раннее назначение больным гипериммунной плазмы крови от переболевших пациентов, содержащей высокие титры специфических противовирусных антител, может снизить вирусную нагрузку и улучшить клиническую симптоматику у больных с COVID-19. При этом образцы препаратов плазмы крови должны строго контролироваться на отсутствие вирусов и на наличие достаточных титров нужных антител [76, 77].

Данные о наличии нейтрализующих антител в плазме крови переболевших пациентов дали толчок получению гуманизированных или полностью человеческих МАТ, потенциально способных быть терапевтическими препаратами для блокады коронавируса. Получены несколько МАТ, направленных против поверхностного S-белка и нейтрализующих коронавирус SARS-CoV [78]. Также получено МАТ (MERS-GD27), способное полностью нейтрализовать коронавирус MERS-CoV в культуре клеток [79]. Методом фагового дисплея получено человеческое МАТ (m336), связывающееся с участком поверхностного белка S коронавируса MERS-CoV, расположенного в области шипов и взаимодействующего с рецептором для входа вируса в клетки [80]. Это МАТ обладает высокой нейтрализующей активностью и в экспериментальной модели заражения кроликов снижает титры вирусной РНК в легких в 40 000–90 000 раз, но тем не менее у инфицированных MERS-CoV обезьян данные МАТ снижали симптомы заболевания, но не могли предотвратить его полностью [81, 82]. Для вируса SARS-CoV-2 рассчитаны Т- и В-клеточные эпитопы S-белка из области шипов

вируса и нуклеокапсидного N-белка с учетом подбора зон, слабо подверженных мутационным изменениям, что дает шанс получить эффективные протективные антитела против данного вируса [83].

Вакцинация. Сразу после начала пандемии COVID-19 несколько фармацевтических компаний начали разработку вакцин против коронавируса SAR-CoV-2. В разработке находятся вакцины с применением различных биотехнологических платформ, включая использование рекомбинантных белков, мРНК, ДНК с аденовирусными или другими векторами и другие [84]. Среди кандидатных белковых антигенов рассматривается белок S1 из области шипов вируса, содержащий домены связывания известных коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV с клеточными рецепторами, который вызывает образование нейтрализующих антител [85, 86].

Согласно клиническим данным при наблюдении за пациентами, перенесшими тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), вызванный коронавирусом SARS-CoV, Т-клетки памяти формируются против структурных белков вируса. CD8+ Т-лимфоциты, специфичные к мембранным (М) и нуклеокапсидным (N) белкам SARS-CoV могли быть обнаружены через 11 лет после подтвержденного инфицирования, но такие Т-лимфоциты не обладали перекрестной реактивностью с белками коронавируса [87]. Эти уникальные данные вселяют надежду, что иммунизация структурными белками коронавирусов может дать формирование стойкого продолжительного иммунитета и станет основой эффективной профилактической вакцинации, защищающей от достаточно опасного патогена. С другой стороны, отсутствие перекрестной реактивности с другими штаммами коронавирусов может стать проблемой, аналогичной возникающей при вакцинации против вируса гриппа, когда приходится каждый год создавать новую вакцину против актуального штамма.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10223). P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10223). P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med*. 2020. Vol. 8 (4). P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

5. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 on Virus Entry and Its Immune Cross-Reactivity With SARS-CoV // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11 (1). P. 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
6. Zhou P., Yang X., Wang X. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
7. Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement // *Stem Cell Rev Rep*. 2020. Apr. 20. doi: 10.1007/s12015-020-09976-7. Online ahead of print.
8. Wang Q., Zhang Y., Wu L. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2 // *Cell*. 2020. Vol. 181. P. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
9. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell*. 2010. Vol. 140 (6). P. 805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
10. Jefferies C. Regulating IRFs in IFN Driven Disease // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 325. doi: 10.3389/fimmu.2019.00325.
11. Mitchell S., Mercado E., Adelaja A. An NFkB Activity Calculator to Delineate Signaling Crosstalk: Type I and II Interferons Enhance NFkB via Distinct Mechanisms // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1425. doi: 10.3389/fimmu.2019.01425.
12. Zhu X., Wang Y., Zhang H. Genetic variation of the human alpha-2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection // *PLoS One*. 2011. Vol. 6 (8). P. e23730. doi: 10.1371/journal.pone.0023730.
13. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses // *Nature reviews Immunology*. 2014. Vol. 14 (1). P. 36–49. doi: 10.1038/nri3581.
14. Pestka S., Krause C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // *Immunol. Rev.* 2004. Vol. 202. P. 8–32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.
15. Kotenko S., Gallagher G., Baurin V. IFN lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4 (1). P. 69–77. doi: 10.1038/ni875.
16. Prejean C., Colamonic O. Role of the cytoplasmic domains of the type I interferon receptor subunits in signaling // *Seminars in Cancer Biology*. 2000. Vol. 10 (2). P. 83–92. doi: 10.1006/scbi.2000.0311.
17. Schoggins J., Wilson S., Panis M. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response // *Nature*. 2011. Vol. 472 (7344). P. 481–485. doi: 10.1038/nature09907.
18. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon- λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. Vol. 19 (10). P. 614–625. doi: 10.1038/s41577-019-0182-z.
19. Fairman P., Angel J. The effect of human immunodeficiency virus-1 on monocyte-derived dendritic cell maturation and function // *Clinical and experimental immunology*. 2012. Vol. 170 (1). P. 101–113. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04628.x.
20. Cardone M., Ikeda K., Varano B., Gessani S., Conti L. HIV-1-induced impairment of dendritic cell cross talk with gammadelta T lymphocytes // *Journal of virology*. 2015. Vol. 89 (9). P. 4798–4808. doi: 10.1128/JVI.03681-14.
21. Shokri S., Mahmoudvand S., Taherkhani R., Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus // *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234 (3). P. 2143–2151. doi: 10.1002/jcp.27155.
22. Schulz K., Mossman K. Viral Evasion Strategies in Type I IFN Signaling — A Summary of Recent Developments // *Front. Immunol.* 2016. Vol. 7. P. 498. doi: 10.3389/fimmu.2016.00498.
23. Spiegel M., Pichlmair A., Martinez-Sobrido L. et al. Inhibition of Beta interferon induction by severe acute respiratory syndrome coronavirus suggests a two-step model for activation of interferon regulatory factor 3 // *Journal of virology*. 2005. Vol. 79 (4). P. 2079–2086. doi: 10.1128/JVI.79.4.2079-2086.2005.
24. Kopecky-Bromberg S., Martinez-Sobrido L., Frieman M., Baric R., Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists // *Journal of virology*. 2007. Vol. 81 (2). P. 548–557. doi: 10.1128/JVI.01782-06.
25. Lu X., Pan J., Tao J., Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism // *Virus genes*. 2011. Vol. 42 (1). P. 37–45. doi: 10.1007/s11262-010-0544-x.
26. Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response // *Adv. Virus Res.* 2016. Vol. 96. P. 219–243. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.006.
27. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14 (8). P. 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
28. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses // *J. Innate Immun.* 2020. Vol. 12 (1). P. 4–20. doi: 10.1159/000503030.
29. Faure E., Poissy J., Goffard A. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? // *PLoS One*. 2014. Vol. 9 (2). e88716. doi: 10.1371/journal.pone.0088716.

30. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin Immunopathol.* 2017. Vol. 39 (5). P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
31. Lessler J., Reich N., Brookmeyer R. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review // *Lancet Infect. Dis.* 2009. Vol. 9 (5). P. 291–300. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70069-6.
32. Channappanavar R., Fett C., Zhao J., Meyerholz D., Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Virol.* 2014. Vol. 88 (19). P. 11034–11044. doi: 10.1128/JVI.01505-14.
33. Zhao J., Li K., Wohlford-Lenane C. et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111 (13). P. 4970–4975. doi: 10.1073/pnas.1323279111.
34. Maloir Q., Ghysen K., von Frenckell C., Louis R., Guiot J. [Acute respiratory distress revealing antisynthetase syndrome] // *Revue medicale de Liege.* 2018. Vol. 73 (7–8). P. 370–375. PMID: 30113776.
35. Yang Y., Xiong Z., Zhang S. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors // *Biochem. J.* 2005. Vol. 392 (Pt 1). P. 135–143. doi: 10.1042/BJ20050698.
36. Mubarak A., Alturaiki W., Hemida M. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development // *J. Immunol. Res.* 2019. Vol. 2019. P. 6491738. doi: 10.1155/2019/6491738.
37. Chen J., Lau Y., Lamirande E. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection // *J. Virol.* 2010. Vol. 84 (3). P. 1289–1301. doi: 10.1128/JVI.01281-09.
38. Li C., Wu H., Yan H. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181 (8). P. 5490–5500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.
39. Liu W., Fontanet A., Zhang P. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome // *J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 193 (6). P. 792–795. doi: 10.1086/500469.
40. Niu P., Zhang S., Zhou P. Ultrapotent Human Neutralizing Antibody Repertoires Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus From a Recovered Patient // *J. Infect. Dis.* 2018. Vol. 218 (8). P. 1249–1260. doi: 10.1093/infdis/jiy311.
41. Liu W., Zhao M., Liu K. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV // *Antiviral Res.* 2017. Vol. 137. P. 82–92. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006.
42. Thevarajan I., Nguyen T., Koutsakos M. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 453–455. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.
43. Zhao J., Yuan Q., Wang H. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Mar. 28. ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. Online ahead of print.
44. Huang K., Su L.-J., Theron M. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients // *J. Med. Virol.* 2005. Vol. 75 (2). P. 185–194. doi: 10.1002/jmv.20255.
45. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Mar. 12. ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
46. Wong C., Lam C., Wu A. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 136 (1). P. 95–103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
47. Mahallawi W., Khabour O., Zhang Q., Makhdoum H., Suliman B. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile // *Cytokine.* 2018. Vol. 104. P. 8–13. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025.
48. Nicholls J., Poon L., Lee K. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome // *Lancet.* 2003. Vol. 361 (9371). P. 1773–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13413-7.
49. Gu J., Gong E., Zhang B. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 202 (3). P. 415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
50. Li T., Qiu Z., Zhang L. et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome // *J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 189 (4). P. 648–651. doi: 10.1086/381535.
51. Channappanavar R., Fehr A., Vijay R. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 19 (2). P. 181–193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
52. Cameron M., Xu L., Danesh A. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome // *J. Virol.* 2007. Vol. 81 (16). P. 8692–8706. doi: 10.1128/JVI.00527-07.
53. Smits S., Lang A., van den Brand J. et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6 (2). e1000756. doi: 10.1371/journal.ppat.1000756.
54. Rockx B., Baas T., Zornetzer G. et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Virol.* 2009. Vol. 83 (14). P. 7062–7074. doi: 10.1128/JVI.00127-09.

55. Wong J., Viswanathan S., Wang M. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia // *Future Med. Chem.* 2017. Vol. 9 (2). P. 169–178. doi: 10.4155/fmc-2016-0181.
56. Teijaro J., Walsh K., Rice S. Mapping the innate cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111 (10). P. 3799–3804. doi: 10.1073/pnas.1400593111.
57. Gao R., Bhatnagar J., Blau D. et al. Cytokine and chemokine profiles in lung tissues from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): role of the host immune response in pathogenesis // *Am. J. Pathol.* 2013. Vol. 183 (4). P. 1258–1268. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.023.
58. Thomas M., Mani R., Philip M. Proinflammatory chemokines are major mediators of exuberant immune response associated with influenza A (H1N1) pdm09 virus infection // *J. Med. Virol.* 2017. Vol. 89 (8). P. 1373–1381. doi: 10.1002/jmv.24781.
59. Betáková T., Kostrabova A., Lachova V., Turianova L. Cytokines induced during influenza virus infection // *Curr. Pharm. Des.* 2017. Vol. 23 (18). P. 2616–2622. doi: 10.2174/1381612823666170316123736.
60. To K., Hung I., Li I. et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection // *Clin. Infect. Dis.* 2010. Vol. 50 (6). P. 850–859. doi: 10.1086/650581.
61. Hayden F., Fritz R., Lobo M. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101 (3). P. 643–649. doi: 10.1172/JCI1355.
62. Yu L., Wang Z., Chen Y. Clinical, virological, and histopathological manifestations of fatal human infections by avian influenza A(H7N9) virus // *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 57 (10). P. 1449–1457. doi: 10.1093/cid/cit541.
63. Bohmwald K., Gálvez N., Canedo-Marroquín G. Contribution of Cytokines to Tissue Damage During Human Respiratory Syncytial Virus Infection // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 452. doi: 10.3389/fimmu.2019.00452.
64. Zhao J., Yang Y., Huang H. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility // *MedRxiv* 2020.03.11.20031096. doi: 10.1101/2020.03.11.20031096.
65. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism // *ChemRxiv.* 2020. Preprint. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v6.
66. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92 (5). P. 479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
67. De Clercq E., Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years // *Clin. Microbiol. Rev.* 2016. Vol. 29 (3). P. 695–747. doi: 10.1128/CMR.00102-15.
68. Zumla A., Rao M., Wallis R.S. Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects // *Lancet.* 2016. Vol. 16 (4). e47–63. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00078-5.
69. Kaufmann S., Dorhoi A., Hotchkiss R., Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections // *Nat. Rev. Drug Disc.* 2018. Vol. 17 (1). P. 35–56. doi: 10.1038/nrd.2017.162.
70. Falzarano D., de Witt E., Rasmussen A. et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19 (10). P. 1313–1317. doi: 10.1038/nm.3362.
71. Дерябин П.Г., Зарубаев В.В. К вопросу о коронавирусной инфекции и перспективах профилактики и лечения препаратами интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного // *Инфекционные болезни.* 2014. Т. 12, № 3. С. 32–34. [Deryabin P.G., Zarubaev V.V. Regarding the Coronavirus infection and prospects for prevention and treatment by recombinant human interferon alpha-2b medications. *Infectious diseases*, 2014, Vol. 12 (30), pp. 32–34 (In Russ.)].
72. Tyrrell D. The efficacy and tolerance of intranasal interferons: studies at the Common Cold Unit // *J. Antimicrob. Chemother.* 1986. Vol. 18, Suppl B. P. 153–156. doi: 10.1093/jac/18.supplement_b.153.
73. Omrani A., Saad M., Baig K. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* 2014. Vol. 14 (11). P. 1090–1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
74. Zumla A., Chan J., Azhar E. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. Vol. 15 (5). P. 327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
75. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Drug Discoveries & Therapeutics.* 2020. Vol. 14 (1). P. 58–60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
76. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J. et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 211 (1). P. 80–90. doi: 10.1093/infdis/jiu396.
77. Shanmugaraj B., Siriattananon K., Wangkanont K., Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19) // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38 (1). P. 10–18. doi: 10.12932/AP-200220-0773.
78. Coughlin M., Prabhakar B. Neutralizing human monoclonal antibodies to Severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action and therapeutic potential // *Rev. Med. Virol.* 2012. Vol. 22 (1). P. 2–17. doi: 10.1002/rmv.706.

79. Niu P., Zhao G., Deng Y. A novel human mAb (MERS-GD27) provides prophylactic and postexposure efficacy in MERS-CoV susceptible mice // *Science China Life sciences*. 2018. Vol. 61 (10). P. 1280–1282. doi: 10.1007/s11427-018-9343-8.
80. Ying T., Du L., Ju T. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies // *J. Virol*. 2014. Vol. 88 (14). P. 7796–7805. doi: 10.1128/JVI.00912-14.
81. Houser K., Gretebeck L., Ying T. et al. Prophylaxis With a Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)-Specific Human Monoclonal Antibody Protects Rabbits From MERS-CoV Infection // *J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 213 (10). P. 1557–1561. doi: 10.1093/infdis/jiw080.
82. van Doremalen N., Falzarano D., Ying T. Efficacy of antibody-based therapies against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in common marmosets // *Antiviral Res.* 2017. Vol. 143. P. 30–37. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.025.
83. Ahmed S., Quadeer A., McKay M. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies // *Viruses*. 2020. Vol. 12 (3). P. 254. doi: 10.3390/v12030254.
84. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38 (1). P. 1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
85. Du L., He Y., Zhou Y. et al. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7 (3). P. 226–236. doi: 10.1038/nrmicro2090.
86. Al-Amri S., Abbas A., Siddiq L. et al. Immunogenicity of Candidate MERS-CoV DNA Vaccines Based on the Spike Protein // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 44875. doi: 10.1038/srep44875.
87. Ng O., Chia A., Tan A. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection // *Vaccine*. 2016. Vol. 34 (17). P. 2008–2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 10.06.2020 г.

Сведения об авторе:

Симбирцев Андрей Семенович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, главный научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, лаборатория биохимии белка; 197110, Санкт-Петербург, Пудожская ул., д. 7; e-mail: a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru; ORCID ID 0000-0001-6779-7761.