

УДК 578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63654>

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Б.Ю. Гумилевский¹, А.В. Москалев¹, О.П. Гумилевская¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены основные биологические характеристики вирусов семейства *Coronaviridae*, в том числе вирусов, возбудителей тяжелого острого респираторного синдрома, ближневосточного респираторного синдрома, инфекции COVID-19. Проанализированы особенности иммунопатогенеза, связанные с этими инфекциями, и их отличия. Исследования генома нового коронавируса — 2019-nCoV — показали, что он имеет около 80% нуклеотидной идентичности с оригинальными вирусами-возбудителями тяжелого острого респираторного синдрома, а также возможность связываться с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2, что позволяет проникать в клетку вирусам с низкой инфицирующей активностью. Установлено, что 2019-nCoV может также связываться с рецептором CD147 через свои spike-белки. Выявлены многочисленные мутационные изменения геномных последовательностей SARS-CoV-2, что позволило разделить SARS-CoV-2 на два подтипа: «L» — более распространенный и агрессивный, «S» — менее агрессивный. В иммунопатогенезе инфекции COVID-19 большую роль играют структурные белки шипика, мембраны, оболочки и нуклеокапсида. С ними связана гиперактивация нейтрофилов и моноцитов-макрофагов, секретирующих в больших количествах провоспалительные цитокины и хемокины, способствующих развитию «цитокинового шторма» и неблагоприятного прогноза заболевания. Особенно высокий риск развития пневмонии существует на фоне увеличения продукции: макрофагального воспалительного белка-1 альфа, макрофагального хемотаксического протеина, интерлейкина 8. На высоте инфекции у некоторых пациентов макрофаги и дендритные клетки, инфицированные SARS-CoV-2, теряют способность вырабатывать интерфероны I типа и провоспалительные цитокины. Со стороны клеточного иммунитета отмечено значительное снижение количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов. Среди субизотипов иммуноглобулинов G (IgG) наибольшей реактивностью обладали IgG3-антитела, меньшей — IgG1. Антитела к spike-белку с низкой специфичностью или низким титром не нейтрализуют вирус и способствуют контаминации иммунокомпетентных клеток через Fc-рецепторы. Низкоаффинные антитела или их низкий уровень могут способствовать повышенной чувствительности клеток к SARS-CoV-2 и развитию тяжелых форм заболевания COVID-19.

Ключевые слова: антигены; ближневосточный респираторный синдром; вирулентность; геном; иммунная система; коронавирусы; рецепторы; тяжелый острый респираторный синдром; хемокины; цитокины; штамм.

Как цитировать:

Гумилевский Б.Ю., Москалев А.В., Гумилевская О.П., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Особенности иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 187–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63654>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63654>

FEATURES OF IMMUNOPATHOGENESIS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

© B.Yu. Gumilevskiy¹, A.V. Moskalev¹, O.P. Gumilevskay¹, V.Ya. Apchel^{1,2}, V.N. Cygan¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Russian State Pedagogical University named after A.I. Herzen, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The main biological characteristics of viruses of the Coronaviridae family are presented. The features of the immunopathogenesis of these infections are analyzed. It was found that the structural proteins of the spine, membrane, envelope and nucleocapsid play an important role in the immunopathogenesis of COVID-19 infection. They are associated with hyperactivation of neutrophils and monocytes-macrophages, secreting large amounts of pro-inflammatory cytokines and chemokines. This contributes to the development of a «cytokine storm» and an unfavorable prognosis of the disease. A particularly high risk of developing pneumonia exists against the background of an increase in the production of: macrophage inflammatory protein-1 alpha, macrophage chemotactic protein, interleukin 8. At the height of infection in some patients, macrophages and dendritic cells infected with SARS-CoV-2 lose their ability to produce type I interferons and pro-inflammatory cytokines. On the part of cellular immunity, a significant decrease in the number of CD4⁺ and CD8⁺-lymphocytes was noted. Among IgG sub-isotypes, IgG3 antibodies had the highest reactivity, and IgG1 antibodies were less reactive. Antibodies to spike protein with low specificity or low titer do not neutralize the virus and contribute to the contamination of immunocompetent cells via Fc receptors. Low-affinity antibodies or their low levels can contribute to increased cell sensitivity to SARS-CoV-2 and the development of severe forms of COVID-19 disease.

Keywords: antigens; chemokines; coronaviruses; cytokines; genome; immune system; middle east respiratory syndrome; receptors; severe acute respiratory syndrome; strain; syndrome; virulence.

To cite this article:

Gumilevskiy BYu, Moskalev AV, Gumilevskay OP, Apchel VYa, Cygan VN. Features of immunopathogenesis of a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):187–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63654>

Received: 15.01.2021

Accepted: 17.02.2021

Published: 28.03.2021

Первые коронавирусы человека были выделены уже в далеком 1965 г. у пациента, страдающего острым ринитом. Под электронным микроскопом эти вирусы напоминали солнечную корону, что побудило исследователей в 1968 г. ввести термин «коронавирусы» для всей группы. Естественными хозяевами коронавирусов являются человек, домашние и дикие животные, у которых вирусы вызывают широко распространенные заболевания. Для них характерны: отсутствие перекрестного иммунитета; отсутствие эффективных вакцин; наипростейший способ заражения (воздушно-капельный путь), обуславливающий быстрое распространение возбудителя, которое, при отсутствии иммунитета, может стать причиной не только эпидемий, но и пандемий. Данным вирусам в разной степени свойственна антигенная изменчивость. Дрейф (длительностью 1–2 года) приводит к точечным мутациям в гене и сопровождается накоплением и закреплением этих изменений, в том числе и адсорбционных антигенов гликопротеиновой природы. Шифт (продолжается 10–15 лет) приводит к рекомбинации генов, заканчивающейся полной заменой гена и сменой антигенов гликопротеиновой природы [1–3].

До начала XXI в. считалось, что представители семейства *Coronaviridae* вызывают у людей легкие по течению болезни, длящиеся несколько дней и завершающиеся полным выздоровлением. Однако в 2002 г. в Юго-Восточной Азии (главным образом, в Китае), возникла эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома с летальностью до 9–10%. В 2003 г. было показано, что возбудителем болезни является неизвестный ранее вариант коронавируса — вирус тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome — SARS-вирус). Им оказался коронавирус, не родственник ни одному из известных штаммов этого вируса. Его геномная рибонуклеиновая кислота (РНК) состоит из 29727–29736 нуклеотидных последовательностей. По нуклеотидным последовательностям вирус SARS отличается на 50–60% от трех известных ранее серогрупп коронавирусов [4, 5].

Заражение от больного человека происходит в большинстве случаев воздушно-капельным путем; заболеваемость до 2019 г. была спорадическая. Эпидемические вспышки коронавирусных инфекций, чаще всего вызываемые коронавирусом HCoV-229E в виде лихорадки, насморка, бронхита и пневмонии, отмечались преимущественно в холодное время года. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 19 июня 2003 г. в 32 странах было зарегистрировано 8462 случая SARS (более всего — в Китае (7058)). Погибло 804 человека (летальность составила около 9,5%). В России был зарегистрирован 1 случай. Эпидемия SARS к июню 2003 г. была ликвидирована, однако позднее было выявлено еще несколько случаев заболевания, поэтому опасность повторения эпидемии не была исключена [6, 7].

Природными носителями этого вируса могут быть крысы и другие грызуны, а также насекомые. В Китае

полагают, что его главным промежуточным хозяином является мелкий хищник — виверра азиатская, или восточная (*Viverra zibetha*). Ее разводят в вольерах для продажи, так как мясо высоко ценится гурманами. Однако, спустя почти 20 лет факторы, связанные с передачей SARS-CoV, начиная от ограниченной передачи от животного к человеку до эпидемического распространения, остаются недостаточно изученными. Основная биологическая особенность вируса — высокая контагиозность, которая во много раз превышает таковую других, ранее известных коронавирусов возбудителей острых респираторных заболеваний (ОРЗ), включая вирусы гриппа. Причина такой высокой контагиозности не установлена. Инкубационный период составляет 4–10 дней. Заболевание начинается с повышения температуры до 38 °C и выше, озноба, сухого кашля, слабости, одышки, а затем быстро развивается тяжелая пневмония, вызывающая нарушение дыхания в силу возникновения отека и воспаления альвеол [8, 9].

Другим важным событием в истории коронавирусной инфекции стал 2012 г. Тогда был выявлен другой высокопатогенный штамм — бета-CoV, который вызвал заболевание, классифицированное как «ближневосточный респираторный синдром» (Middle East Respiratory Syndrome — MERS). Вирус MERS-CoV был обнаружен в мокроте саудовского мужчины, который умер от дыхательной недостаточности. В отличие от SARS-CoV, который быстро распространился по всему земному шару и был ликвидирован в относительно короткие сроки, инфекция, связанная с MERS-CoV, характеризовалась спорадической зоонозной передачей и ограниченными вспышками заболевания в человеческой популяции. Чаще всего MERS-CoV вызывал внутрибольничные вспышки, которые, скорее всего, были связаны с гипервирулентными штаммами. По данным ВОЗ на ноябрь 2019 г., MERS-CoV вызвал в общей сложности 2494 случая заболевания и 858 смертей, большинство из которых были зарегистрированы в Саудовской Аравии. Предполагается, что естественным резервуаром MERS-CoV являются также летучие мыши, однако были выявлены и единичные случаи заражения человека от верблюдов [3, 11, 12].

MERS-CoV имеет много схожих клинических признаков с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), но ключевые различия между ними очевидны. Пациенты, страдающие MERS, имеют выраженные желудочно-кишечные симптомы, острую почечную недостаточность, что, вероятно, объясняется связыванием гликопротеина (S) MERS-CoV с дипептидилпептидазой 4 (DPP4), которая присутствует в нижних отделах дыхательных путей, а также в желудочно-кишечном тракте и почках. MERS-CoV требует искусственной вентиляции легких у 50–89% пациентов и имеет показатель летальности до 36%. Хотя MERS-CoV в свое время не вызвал международной паники, связанной с атипичной пневмонией,

появление этого второго, высокопатогенного зоонозного HCoV иллюстрирует угрозу, связанную с вирусами семейства *Coronaviridae*. В 2017 г. ВОЗ включила SARS-CoV и MERS-CoV в свой список приоритетных патогенов, надеясь активизировать их изучение и разработать специфические профилактические меры [5, 6, 13].

В декабре 2019 г. началась вспышка новой коронавирусной инфекции — Coronavirus disease 2019 (COVID-19), которая ВОЗ с 11 марта 2020 г. признана пандемией. Установлено, что 2019-nCoV наибольшее генетическое сходство имеет с вирусом атипичной пневмонии — SARS, в результате чего его назвали — SARS-CoV-2 и MERS-CoV. Вероятно, существуют разные типы или суб-типы этих коронавирусов. В разных странах выявлены существенные различия в геномах выделенных вирусов, связанные с транскрипционно-регуляторной последовательностью — ORF8. В подавляющем большинстве случаев на этом фрагменте происходили мутации/делеции, причем они были связаны со снижением репликативной активности вируса [14, 15].

Коронавирусы экологически разнообразны, при этом наибольшее их разнообразие наблюдается у летучих мышей, что позволяет предположить, что они являются основными резервуарами коронавирусов. Исследования генома нового коронавируса — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ранее novel coronavirus (2019-nCoV), показали, что он имеет около 80% нуклеотидной идентичности с оригинальными вирусами возбудителями тяжелого острого респираторного синдрома, а также имеет возможность связываться с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ 2). Это, наряду с высокой генетической близостью коронавирусов, свидетельствует об их общем происхождении и общем вероятном источнике. Однако рецепторы АПФ 2 как раз и являются тем самым ключом, который дает доступ в клетку 2019-nCoV даже с низкой инфицирующей активностью [16, 17].

Коронавирусы человека (Human Corona Virus — HCoV) — это крупные РНК-вирусы с позитивной РНК-цепью. Респираторные коронавирусы (*Coronaviridae*) — вирусы человека (энтеральные), вирусы животных и птиц (респираторные, высокопатогенные). Выделяют более четырех серогрупп коронавирусов, которые не образуют перекрестного иммунитета. Коронавирусы могут контаминировать различные виды животных, поражая различные отделы и системы макроорганизма. Из всех РНК-вирусов коронавирусы имеют самый большой геном в виде однонитевой нефрагментированной позитивной РНК из 27–32 тыс. нуклеотидных последовательностей. Две трети коронавирусного генома кодируют неструктурные белки, ответственные за репликацию вируса, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, протеазы и геликазу. 3'-конец генома кодирует четыре основных структурных протеина коронавируса: шпика (S), мембраны (M), оболочки (E) и нуклеокапсида (N). Геном

представлен линейной несегментированной однонитевой положительной (+) РНК. Первый геном SARS-CoV-2, названный Wuhan-Hu-1, был выделен и секвенирован в Китае в январе 2020 г. Геном SARS-CoV-2 имеет сходство с другими вирусами: приблизительно 96% сходство с коронавирусом летучей мыши BatCoV RaTH13; приблизительно 80% сходство с SARS-CoV и приблизительно 50% сходство с MERS-CoV [18, 19].

Коронавирусы относятся к отряду *Nidovirales* и семейству *Coronaviridae*. В 2018 г. Международный подкомитет по таксономии вирусов разделил семейство *Coronaviridae* на подсемейства *Orthocoronavirinae* и *Letovirinae*. Высокопатогенные коронавирусы человека относятся к подсемейству *Coronavirinae* из семейства *Coronaviridae*. Вирусы этого подсемейства составляют четыре рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. Известно, что альфа и бета CoV заражают людей. Семь HCoV (HCoV-229E, HCoV-OC43, SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, MERS-CoV и SARS-CoV) являются эндемичными во всем мире и составляют от 10 до 30% инфекций верхних дыхательных путей у взрослых. К роду *Coronavirus* (включающих также возбудителей гастроэнтерита у детей) и к роду *Torovirus* относятся вирусы округлой формы диаметром 50–220 нм. Вирионы имеют суперкапсид, над которым выступают шипы (адгезионные рецепторы) длиной 12–24 нм, которые состоят из тонкой шейки и массивной головки шаровидной или грушевидной формы и напоминают фигуру солнечной короны. В сердцевине вириона располагается нуклеокапсид [19, 20].

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Благодаря своей уникальной РНК-зависимой РНК-полимеразе (RdRp) SARS-CoV-2 часто переключает нити матрицы во время репликации. Таким образом, если клетка инфицирована несколькими коронавирусами, может произойти рекомбинация РНК [1, 16, 21].

Мембраны всех коронавирусов содержат, по меньшей мере, три вирусных белка. Это так называемый белковый шпик (spike-белок-SHC014), гликопротеин I типа, образующий пепломеры на поверхности вириона, придающие коронообразную морфологию вирусу; мембранный белок (M-белок) и маленький мембранный белок (E-белок), наделяющие вирус способностью адсорбироваться на рецепторах клетки и проникать в нее.

Мембранный (M) гликопротеин и белок оболочки (E) обеспечивают кольцевую структуру. M-белок является основным белком мембраны вириона. Считается, что M-белок, кроме выполняемой им роли в сборке вирусных частиц, влияет также на взаимодействие с клеткой хозяина. Белок нуклеокапсида является структурным белком, но также принимает участие в транскрипции. Экспрессия M-белка необходима для эффективного образования вирусных частиц

из копий дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Е-белок оболочки является интегральным мембранным белком. Вместе с М-белком он играет важную роль в сборке вирусных частиц. Возможно, из-за активности катионселективного ионного канала он может усиливать интенсивность вирусного морфогенеза и сборку вирусных частиц. Предполагается, что Е-белок играет определенную роль во взаимодействии вируса и клетки хозяина, индуцируя апоптоз инфицированной клетки. Белки-репликазы влияют на тропизм вируса к тканям, на интенсивность вирусной репликации, взаимодействуют с некодирующими последовательностями вирусного генома, а также клеточными и гуморальными факторами адаптивного иммунного ответа. Ферменты вируса нарушают многие аспекты метаболизма клетки хозяина [3, 6, 19, 22].

Сравнение вирусов SARS-CoV и 2019-nCoV показывает, что у последнего аффинность к рецепторам АПФ 2 выше. Основные отличия между вирусами SARS-CoV и 2019-nCoV сосредоточены между 435 и 510 аминокислотными остатками рецептор-связывающего домена (RBD). Это регион рецептор-связывающего мотива (RBM) RBD, определяющего специфичность к клеткам хозяина. Анализ аминокислотных последовательностей RBM двух типов коронавируса летучих мышей (RaTG13-CoV, Bat-CoV), коронавируса панголинов (GD Pangolin-CoV) и 2019-nCoV показал пять ключевых отличий в аминокислотной последовательности, которые являются общими только для GD Pangolin-CoV и 2019-nCoV. Впоследствии была идентифицирована 92% идентичность последовательностей Bat-CoV, RaTG13 с новым вирусом, что может свидетельствовать о том, что 2019-nCoV — мутационный Bat-CoV. Последующий анализ белков нуклеокапсида (N) показал, что это самый распространенный белок, секретируемый CoV. Как правило, белок N хорошо сохраняется в семействе CoV, включая группу 2В. Протеин N для 2019-nCoV в 90% случаев идентичен белку N SARS-CoV. Эти белки менее консервативны, чем другие CoV группы 2В, такие как HKU3-CoV и SHC014-CoV. Антитела 2019-nCoV к белку N, вероятно, способны распознавать и связывать белок N SARS-CoV. Однако антитела к N не обеспечивают развития иммунитета к COVID-19. Возможно, перекрестная реактивность с белком N SARS-CoV позволила бы изучить биологические эффекты нового CoV в бессимптомных случаях. Вероятно, эта информация может дать представление о восприимчивости и потенциальных маршрутах распространения вируса через бессимптомных носителей [8, 9, 16, 24].

Сравнение гликопротеиновых адгезионных белков вирусов 2019-nCoV и SARS-CoV, ответственных за проникновение вируса в клетку, показало их 75% аминокислотную идентичность. Анализ RBD SARS-CoV (аминокислоты 318–518) и RBD вируса 2019-nCoV показал их 73% идентичность относительно эпидемического RBD. Вирус летучих мышей не может использовать человеческий

АПФ 2, хотя этот белок в большом количестве находится не только в легочной ткани, которая поражается активнее всего, но и в системе кровообращения. Таким образом, как упоминалось ранее, белок АПФ 2 как раз и является тем самым ключом, который дает доступ коронавирусу в клетку. Среди установленных четырнадцати аминокислотных остатков, которые непосредственно взаимодействуют с человеческим АПФ 2, рецептором для SARS-CoV, восемь аминокислот сохраняются и в 2019-nCoV. Некоторые из этих остатков также сохраняются относительно WIV1- и WIV16-CoV, двух штаммов летучих мышей, тесно связанных с SARS-CoV и взаимодействующих с АПФ 2. Первоначальное структурное моделирование позволило предположить, что 2019-nCoV может взаимодействовать с АПФ 2, хотя аффинность этого взаимодействия была снижена относительно эпидемических штаммов SARS-CoV. Таким образом, АПФ 2 является рецептором для 2019-nCoV. На данный момент инфицирующая возможность 2019-nCoV для других видов и типов клеток неизвестна, хотя ранее было показано, что 2019-nCoV не взаимодействует с АПФ 2 [20, 25].

Новый коронавирус (штамм IVDC-HB-01/2019) имеет 14 открытых рамок считывания (ORF), кодирующих 29 белков. 5'-конец генома содержит гены ORF1ab и ORF1a. ORF1ab является самым большим геном и кодирует белок pp1ab, который содержит 15 неструктурных белков, называемых nsps (nsp1 — nsp10 и nsp12 — nsp16). ORF1a кодирует белок pp1a и также имеет 10 nsps (nsp1 — nsp10). 3'-конец генома содержит 4 структурных белка: шип (S) гликопротеин; белок оболочки (E); мембранный (M) гликопротеин и нуклеокапсид (N) фосфопротеин. Он также содержит 8 вспомогательных белков (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b и ORF14). Многие из дополнительных белков являются факторами вирулентности вируса. Они подавляют синтез интерферонов I типа в зараженных клетках, стимулируют их апоптоз, активируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывают нарушения в системе свертывания [22, 26].

Из 12509 вирусных геномных последовательностей SARS-CoV-2, проанализированных на сегодняшний день, обнаружено 952 мутации в гене nsp3 (ORF1a), соответствующих папаин-подобной протеазе, 687 были обнаружены в S-гликопротеине; 457 — в nsp2 (ORF1a); 334 — в N-фосфопротеине; 310 — в nsp12 (ORF1ab), соответствующем РНК-зависимой РНК-полимеразе (RdRp); 253 — в nsp14 (ORF1ab), соответствующем 3'-5' экзонуклеазе; 200 — в nsp4 (ORF1a), соответствующем трансмембранному домену 2; 222 — в nsp13 (ORF1ab), соответствующем цинк-связывающему домену геликазы; 261 — в nsp15 (ORF1ab), соответствующем эндоРНКазе; 228 — в ORF3a, 153 — в nsp16 (ORF1ab), соответствующем 2'-O-рибозе метилтрансферазе; 123 — в nsp6 (ORF1a), соответствующем предполагаемому трансмембранному домену; 116 — в ORF7a; 107 — в nsp5 (ORF1a), соответствующем 3С-подобной протеиназе;

116 — в nsp1 (ORF1a); 95 — в гликопротеине М; 103 — в ORF8; 48 — в nsp10 (ORF1a) и ORF6; 35 — в ORF10; 68 — в nsp8, соответствующем предполагаемой праймазе; 45 — в белке Е; 43 — в nsp9, соответствующем РНК-связывающему домену; 32 — в nsp7; 40 — в ORF7b; и 9 — в nsp11 [5, 6, 21, 27, 28].

На основании этих мутаций исследователи обнаружили, что SARS-CoV-2 можно разделить на два подтипа. Гаплотип «СТ» был определен как тип «L», потому что T28,144 кодирует лейцин, а гаплотип «ТС» был определен как тип «S», потому что C28,144 кодирует серин. Тип «L» оказался более распространенным и агрессивным. Тип «S» может быть наследственным, так как сайты 8782 и 28,144 были идентичны сайтам близкородственных вирусов. Заражение возможно обоими типами вирусов. Данные, относящиеся к мутациям последовательностей SARS-CoV-2, доступны и постоянно обновляются в режиме онлайн через Китайский национальный центр биоинформации (CNCB) (<https://bigd.big.ac.cn/ncov>) [3, 6, 21].

Естественными хозяевами коронавирусов являются человек, домашние и дикие животные, у которых они вызывают широко распространенные заболевания. Заражение от больного человека происходит воздушно-капельным путем; заболеваемость спорадическая. Эпидемические вспышки коронавирусных инфекций в виде лихорадки, насморка, бронхита и пневмонии отмечаются преимущественно в холодное время года. До появления SARS эти вспышки чаще всего вызывал коронавирус HCoV-229E. Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ 2. Рецепторы АПФ 2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы (ЦНС). Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль рецептора CD147 (белок из семейства иммуноглобулинов), который запускает работу металлопротеиназы. Связывание коронавируса с CD147 происходит через так называемые спайковые белки — шиповидные выросты на поверхности вируса. Ранее этот путь был доказан для другого коронавируса SARS-CoV — возбудителя острого респираторного синдрома SARS, известного также как атипичная пневмония [4, 5, 11, 29].

Основная биологическая особенность вируса SARS-CoV-2 — высокая контагиозность, которая во много раз превышает таковую у других, ранее известных коронавирусов-возбудителей ОРЗ, включающих вирусы гриппа. Причина такой высокой контагиозности также пока не установлена. Инкубационный период, как указывалось ранее, составляет 4–10 дней. Заболевание начинается с повышения температуры до 38 °С и выше,

озноба, сухого кашля, слабости, одышки, а затем быстро развивается тяжелая пневмония, вызывающая нарушение дыхания в силу возникновения отека и воспаления альвеол. В дальнейшем могут поражаться другие органы — пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют АПФ.

Предполагается, что основной мишенью вируса SARSCoV-2 являются эпителиоциты легких. Первоначально вирус SARS-CoV-2 связывается поверхностными шипиками S-белка с протеином АПФ 2, который расположен на клеточных мембранах макроорганизма. Затем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа [7, 13].

Коронавирусы, попав в организм, контактируют со специфическими клеточными рецепторами хозяина с помощью своего spike-белка. Это запускает изменения структуры spike, что, в свою очередь, приводит к слиянию вирусной и клеточной мембран. Spike-белок коронавируса играет существенную роль в проникновении вируса в клетку (введение нуклеокапсида в клетку хозяина, распространении от клетки к клетке), а также определяет тропизм вируса к ткани). Способность коронавируса реплицироваться в определенных типах клеток зависит только от способности взаимодействовать с рецепторами этого типа клеток. Также spike-белок является фактором патогенности. При проникновении в клетку хозяина начинается активная трансляция гена репликазы на рибосомах в цитоплазме. Получающиеся многочисленные ферменты, как считается, играют роль в метаболизме РНК коронавируса и/или во взаимодействии с процессами, происходящими в клетке хозяина. При инфицировании коронавирусами должна происходить репликация генома вируса и транскрипция РНК. Репликация генома вируса включает синтез полноразмерной отрицательной нити РНК, которая присутствует в низкой концентрации и служит матрицей полноразмерной геномной РНК. После трансляции всех вирусных белков собирается нуклеокапсид вируса, который одевается оболочкой. Затем вирусные частицы транспортируются на поверхность клетки хозяина и покидают ее [18, 19].

Резистентность коронавирусов в окружающей среде в целом невелика. После выделения из организма они сохраняют жизнеспособность от нескольких часов до 1–2 суток. При комнатной температуре в фекалиях и моче они сохраняются в течение 2–4 дней, в мокроте — свыше 7 дней. При низких температурах вирус жизнеспособен не менее 3 недель. Прогревание при 56 °С полностью инактивирует вирус за 30 мин. Вирус чувствителен ко всем основным дезинфектантам, к эфиру и детергентам, ультрафиолетовому облучению [8, 10, 23].

Поступление SARS-CoV-2 в клетки-хозяина обеспечивается трансмембранным гликопротеином S,

образующим гомотримеры, выступающие на поверхности вируса. S-белок коронавируса состоит из 2 функциональных субъединиц. Субъединица S1 с RBD отвечает за связывание поверхностных рецепторов клетки-хозяина. Субъединица S2 обеспечивает последующее слияние между вирусной и клеточной мембранами хозяина. RBD SARS-CoV-2 непосредственно связывается с пептидным доменом АПФ, который также является клеточным рецептором для SARS-CoV и наиболее вариативной частью генома SARS-CoV-2. Шесть аминокислот RBD (L455, F486, Q493, S494, N501 и Y505) участвуют в связывании с рецепторами АПФ 2, 5 из этих 6 остатков различаются между SARS-CoV и SARS-CoV-2. После связывания RBD в субъединице S1 с рецептором АПФ 2 белок SARS-CoV-2S расщепляется связанной с клеточной поверхностью трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2), которая активирует домен S2 для слияния мембран между вирусом и клеточной мембраной. Функциональный сайт многоосновного (фуринового) расщепления был обнаружен на границе S1-S2 путем инсерции 12 нуклеотидов. Остатки O-связанных гликанов S673, T678 и S686 являются уникальными только для SARS-CoV-2 [5, 23, 27, 28].

В дыхательных путях АПФ 2 широко экспрессируется в эпителиальных клетках альвеол, трахеи, бронхов, бронхиальных серозных желез и альвеолярных моноцитах и макрофагах. Интересно, что рецептор АПФ 2 экспрессируется больше в полости рта, чем в легких. Это потенциально может указывать на то, что восприимчивость к вирусу и его инфекционность выше на поверхностях слизистой оболочки полости рта. Кроме того, альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии АПФ 2, что позволяет объяснить причину преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а также вероятность возникновения у некоторых пациентов абдоминального и диспептического синдромов. В то же время селезенка, тимус, лимфатические узлы, костный мозг и иммунные клетки являются негативными к АПФ 2. Для мужчин характерен более высокий уровень экспрессии протеина АПФ 2 в эндотелиальных клетках, чем у женщин [12, 21].

Однако присутствие АПФ 2 не является достаточным для того, чтобы произошла интернализация вируса. Например, некоторые эндотелиальные клетки и клеточные линии кишечника человека, экспрессирующие АПФ 2, не инфицируются SARS-CoV, в то время как клетки без определяемого уровня экспрессии АПФ 2, такие как гепатоциты, могут быть инфицированы вирусом SARS-CoV. Данные факты позволяют предполагать, что адгезия вируса SARS-CoV-2 с клетками макроорганизма может происходить с использованием и других, пока не идентифицированных до настоящего времени, рецепторов. Было показано, что в дополнение к рецепторному комплексу S-гликопротеин — АПФ 2,

вирус может проникать в клетки мишени по альтернативному пути, через комплекс S-гликопротеин — CD147. Это было подтверждено в тестах с гуманизированными антителами против CD147, которые в большинстве случаев препятствовали проникновению вирусов в клетки-хозяина. Подобно SARS-CoV и другим коронавирусам, SARS-CoV-2, вероятно, проникает в клетки-мишени рецептор-опосредованным эндоцитозом, где слияние вируса охватывает эндосомные мембраны и приводит к высвобождению вирусного нуклеокапсида в цитозоль инфицированной клетки [12, 19, 28].

После проникновения вируса в клетку происходит высвобождение вирусной РНК в цитоплазму, с которой транслируются два гена ORF1a и ORF1b в полипротеины pp1a и pp1ab. Впоследствии полипротеины pp1a и pp1ab обрабатываются внутренними вирусными протеазами. Расщепление полипротеина приводит к появлению 15 зрелых репликационных белков, которые собираются в репликационно-транскрипционный комплекс, участвующий в синтезе РНК с отрицательной цепью. Синтезируются как полноразмерные, так и множественные субгеномные РНК с отрицательной цепью. Первая служит матрицей для новых полноразмерных геномных РНК, а вторая — синтезом субгеномных матричных (мРНК), необходимых для экспрессии структурных и вспомогательных генов вируса, находящихся в 3'-проксимальной четверти генома. Репликация РНК коронавируса происходит на индуцированной вирусом ретикуловезикулярной сети модифицированных мембран эндоплазматического ретикулума (ER). Сборка вирионов быстро сопровождается накоплением новой геномной РНК и структурных компонентов. Белок N образует комплексы спиральной структуры с геномной РНК. Трансмембранный белок М, локализованный на внутриклеточных мембранах промежуточного компартмента ER-Гольджи (ERGIC), взаимодействует с другими вирусными структурными белками (белками S, E и N), обеспечивая почкование вирионов. После сборки и почкования вирионы транспортируются в пузырьках и в конечном итоге высвобождаются экзоцитозом [18, 26, 29, 30].

В иммунопатогенезе SARS-CoV-вирусов можно выделить две фазы. Вирус напрямую поражает клетки-мишени, приводящие к дисфункциям иммунной системы и последующему повреждению органов и систем макроорганизма. Размножение вируса, вызывающее местные воспалительные процессы с последующим развитием инфекции, приводят к повреждению тканей легких.

T-лимфоциты и макрофаги являются основными клетками, которые поражают вирусы, что способствует инфицированию вторичных органов иммунной системы. Эти особенности иммунопатогенеза SARS-CoV-2-инфекции схожи с вирусом иммунодефицита человека. SARS-CoV-2 вызывает повреждение легких, в основном, за счет подавления функции АПФ 2. АПФ 2 является важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы

(RAS). В этой системе ангиотензиноген сначала превращается в ангиотензин I (AngI) с помощью ренина, а затем AngI превращается в Ang II под влиянием АПФ 2. АПФ 2 подавляет уровни AngI и Ang II, что способствует развитию легочной гипертензии, легочного фиброза. Ang II способствует экспрессии факторов роста, приводящих к превращению фибробластов в миофибробласты и накоплению коллагена. SARS-CoV-2 за счет вирусных двухцепочечных (дцРНК) и мРНК подавляет чувствительность рецепторных структур RIG-I и MDA5 клеток врожденного иммунитета. Это приводит к снижению секреции интерферонов (IFN) I типа и подавлению проведения сигналов через транскрипционный фактор, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B- cells (NF-κB) и активатора транскрипции — signal transducer and activator of transcription (STAT), подавлению секреции других противовирусных белков. В итоге имеет место репликация SARS-CoV и генерализация инфекции. Как SARS-CoV, так и MERS-CoV-2 используют этот механизм уклонения от факторов врожденного иммунитета. SARS-CoV-2 ингибирует ядерную транслокацию регуляторного фактора интерферона 3 (Interferon Regulatory Factor 3 — IRF3), тогда как MERS-CoV может препятствовать модификации гистонов. Кроме того, оба вируса могут ингибировать передачу сигналов IFN за счет снижения фосфорилирования STAT1. Гиперактивированные нейтрофилы и моноциты-макрофаги секретируют в больших количествах провоспалительные цитокины: интерлейкин 6 (IL-6), туморнекротический фактор α (TNF-α), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-моноцитарный фактор (GM-CSF) и хемокин IL-8, способствуя развитию «цитокинового шторма». Поэтому абсолютное количество нейтрофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) тесно связаны с тяжестью заболевания у пациентов, инфицированных COVID-19, и могут быть предложены в качестве маркеров неблагоприятного прогноза заболевания. Колониестимулирующие факторы индуцируют дифференцировку клеток миелоидного происхождения. GM-CSF вызывает пролиферацию и активацию легочных дендритных клеток и макрофагов. Хемокин CXCL8 целенаправленно рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легких, способствуя развитию пневмонии и полиорганной недостаточности [5, 15, 21, 25].

Основной причиной смертности от COVID-19 является дыхательная недостаточность, вызванная острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Развитию «цитокинового шторма» способствуют не только высокие уровни провоспалительных цитокинов, но и IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, индуцибельный белок-10 (IP-10), макрофагальный хемотаксический протеин (MCP-1), макрофагальный белок воспаления (MIP-1α) и TNF-α. Неблагоприятное развитие событий также связано с повышенными уровнями IL-6 и С-реактивного белка. Раннее повышение

уровней провоспалительных цитокинов интерферона γ (IFNγ), IL-1β, IL-6 и IL-12 может вызывать активацию SARS-CoV-инфицированных Th1 и NK-клеток к секреции мощнейшего активатора нейтрофилов — IL-8, и это в итоге может приводить к выраженному воспалению легких. Гиперцитокинемия провоспалительных цитокинов у многих пациентов приводит к снижению количества CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов в периферической крови. В результате создаются благоприятные условия для ухода вируса от контроля иммунокомпетентными клетками, что коррелирует с тяжестью заболевания SARS-CoV-2. Одной из возможных причин уменьшения количества Т-клеток может быть то, что после заражения альвеолярных эпителиальных клеток, структурные и неструктурные белки вируса подавляют продукцию интерферонов первого типа. А высокий уровень хемокинов в это время приводит к инфильтрации ткани легких нейтрофилами, моноцитами-макрофагами, которые активно синтезируют провоспалительные цитокины. Это запускает апоптоз Т-лимфоцитов. Показано, что истощение моноцитов-макрофагов или нейтрализация провоспалительных цитокинов защищает мышей от летальной инфекции SARS-CoV-2. Особенно высокий риск развития пневмонии существует на фоне увеличения продукции: макрофагального воспалительного белка-1 альфа (MIP-1α или CCL3), макрофагального хемотаксического протеина — MCP-1, IP-10, IL-8. На высоте инфекции у некоторых пациентов макрофаги и дендритные клетки, инфицированные SARS-CoV-2, теряют способность вырабатывать интерфероны I типа и провоспалительные цитокины. Кроме того, обнаружены более высокие уровни IFNγ у лиц со смертельным исходом SARS, чем у лиц с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Известно, что содержание в плазме крови хемокинов IL-8, IP-10 и MCP-1 достигает нормальных значений в течение 5–10 дней после терапии кортикостероидами. Однако при этом не происходит снижения уровней IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12, TNFα и IFNγ [12, 16, 28].

Установлено, что лица с наличием аллелей HLA: HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DRB1*1202 и HLA-Cw*0801 ассоциированы с низким риском развития коронавирусной инфекции. Отмечено, что многие лица, перенесшие инфекцию SARS-CoV, сохраняли специфический Т-клеточный иммунный ответ в течение нескольких лет. Противовирусные антитела также имеют большое значение в предотвращении повторного заражения SARS-CoV. Так антитела против SARS-CoV-2 были обнаружены уже через 4 дня после начала заболевания, при этом среднее время положительной реакции на сероконверсию иммуноглобулинов (Ig) M и IgG составляло 11 и 14 дней после начала заболевания соответственно. Выявлено, что высокие уровни антител не всегда обеспечивают нейтрализацию вируса. Так, у критических пациентов были обнаружены значительно более высокие титры антител, специфичных к вирусу, по сравнению с лицами,

у которых заболевание протекало в более легкой форме. Кроме IgM и IgG при развитии COVID-19-инфекции обнаруживались и специфические IgA-антитела. Среди субизотипов IgG наибольшей реактивностью обладали IgG3-антитела, меньшей — IgG1. Данные, появившиеся в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что антитела против одних коронавирусов могут перекрестно реагировать с антигенами других коронавирусов. Установлена и следующая важная особенность: антитела к spike-белку с низкой специфичностью или низким титром не нейтрализуют вирус и способствуют контаминации иммунокомпетентных клеток через Fc-рецепторы, что в итоге приводит к нарушению развития противовирусного иммунного ответа. Низкоаффинные антитела или низкий уровень антител могут способствовать повышенной чувствительности к SARS-CoV-2 и развитию тяжелых форм заболевания COVID-19 [4, 5, 25].

Со стороны клеточного иммунного ответа при COVID-19 было отмечено значительное снижение количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов. При этом у пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 количество CD8⁺-Т-лимфоцитов, ответственных за распознавание и уничтожение инфицированных клеток, было значительно ниже по сравнению с больными легкими формами течения инфекции. У таких лиц также было снижено и количество регуляторных Т-лимфоцитов, что приводило к развитию мощных воспалительных реакций и повреждению тканей при COVID-19 [19, 22].

Таким образом, в иммунопатогенезе COVID-19 можно выделить следующие основные события. SARS-CoV-2 проникает в клетку, используя преимущественно рецептор АПФ 2. Главной мишенью вируса являются, в основном, пневмоциты I и II типов и альвеолярные макрофаги. Реплицируется SARS-CoV-2 в 3,2 раза быстрее, чем SARS-CoV, поэтому за короткий период он поражает большее количество тканей. SARS-CoV-2 может инфицировать все области дыхательных путей и индуцировать выработку IL-1 и IL-6, которые, в свою очередь, способствуют развитию лихорадки, фиброза и, в конечном итоге, приводят к развитию пневмонии. Другие провоспалительные цитокины, такие как IL-2, IL-7, TNF- α , G-CSF, IP-10, MCP-1, MCP-1 α , также ответственны за «цитокиновый шторм» и приводят к более

тяжелому течению инфекции и смертности. Так, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлялись повышенные уровни IL-2, IL-18, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, ферритина на фоне нейтрофилии и лимфоцитопении. Выявлено, что соотношение наивных Т-хелперов к Т-хелперам памяти повышается в тяжелых случаях COVID-19. При этом снижение CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺ наивных Т-клеток и CD3⁺CD8⁺CD28⁺ цитотоксических Т-клеток может быть связано со слабостью иммунного ответа на SARS-CoV-2. Противовирусные антитела вырабатываются у большинства инфицированных. Так, уровни изотипов IgG и IgM-антител к нуклеопротеину и поверхностному спайк-рецептору начинают выявляться через 8–10 дней после появления симптомов, а полная сероконверсия у большинства пациентов происходит в течение первых трех недель.

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдались диарея, поражение печени и почек, а также гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Это указывает на то, что диапазон клеток-хозяев вируса может быть шире, чем считается в настоящее время. Сообщается, что SARS-CoV-2 инфицирует Т-лимфоциты. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдалось серьезное снижение количества иммунокомпетентных клеток, однако еще предстоит определить, вызвано ли это явление непосредственно вирусом или косвенным нарушением регуляции выработки цитокинов иммунокомпетентными клетками.

Учитывая, что основными продуцентами IL-1 β являются макрофаги: IL-2 — Т-хелперы 1-го типа; IL-4 — Т-хелперы 2-го типа; IL-6 — Т-хелперы 2-го типа, фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки; IL-8 — активированные фибробласты; IL-10 — макрофаги; IL-12 — моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты, натуральные киллеры; IL-13 — Т-хелперы 2-го типа; IL-16 — CD8⁺-Т-лимфоциты; эпителиальные клетки, мастоциты; IL-18 — активированные Т-лимфоциты, макрофаги; IFN γ — Т-хелперы 1-го типа, натуральные киллеры; TNF α — макрофаги, Т-лимфоциты — иммунопатогенез COVID-19 является сложным, многогранным и разносторонним процессом, в котором задействованы многочисленные клеточные и гуморальные факторы врожденного и адаптивного иммунитета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Рудой А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 351 с.
2. Сбойчаков В.Б., Москалев А.В., и др. Лабораторная диагностика вирусных инфекций // Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. 3-е изд., испр. доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т. 2. С. 513–568.
3. Chen B., Tian E.K., He B., et al. Overview of lethal human coronaviruses // *Signal Transduct Target Ther.* 2020. Vol. 10, No. 5 (1). P. 89. doi: 10.1038/s41392-020-0190-2
4. Chang H.W., de Groot R.J., Egberink H.F., Rottier P.J. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene // *J Gen Virol.* 2010 Feb. Vol. 91, No. 2. P. 415–420. doi: 10.1099/vir.0.016485-0
5. Chu H., Zhou J., Wong B.H., et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response // *Virology.* 2014, No. 454–455. P. 197–205. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.018
6. Chan K.H., Chan J.F., Tse H., et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human

- coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests // *J Infect.* 2013. Vol. 67, No. 2. P. 130–140. doi: 10.1016/j.jinf.2013.03.015
7. Chan J.F., Lau S.K., To K.K., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // *Clin Microbiol Rev.* 2015. Vol. 28, No. 2. P. 465–522. doi: 10.1128/CMR.00102-14
8. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., и др. Патогенез COVID-19 // *Здоровье ребенка.* 2020. Т. 15, № 2. С. 133–144.
9. Chang H.W., de Groot R.J., Egberink H.F., Rottier P.J. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene // *J Gen Virol.* 2010. Vol. 91, No. 2. P. 415–420. doi: 10.1099/vir.0.016485-0
10. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeh A.A., et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study // *Lancet Infect Dis.* 2013. Vol. 13, No. 9. P. 752–761. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4
11. Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia // *Clin Infect Dis.* 2016. Vol. 63. P. 951–53.
12. Chan K.H., Chan J.F., Tse H., et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests // *J Infect.* 2013. Vol. 67, No. 2. P. 130–140. doi: 10.1016/j.jinf.2013.03.015
13. Chu H., Chan J.F., Wang Y., et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19 // *Clin Infect Dis.* 2020. Vol. 12, No. 71 (6). P. 1400–1409. doi: 10.1093/cid/ciaa410
14. Chu H., Zhou J., Wong B.H., et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response // *Virology.* 2014, No. 454–455. P. 197–205. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.018
15. Decaro N., Mari V., Elia G., et al. Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe // *Emerg Infect Dis.* 2010. Vol. 16, No. 1. P. 41–47. doi: 10.3201/eid1601.090726
16. de Wilde A.H., Raj V.S., Oudshoorn D., Bestebroer T.M., et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment // *J Gen Virol.* 2013. Vol. 94, No. 8. P. 1749–1760. doi: 10.1099/vir.0.052910-0
17. Chan J.F., Lau S.K., To K.K., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // *Clin Microbiol Rev.* 2015. Vol. 28, No. 2. P. 465–522. doi: 10.1128/CMR.00102-14
18. de Wilde A.H., Raj V.S., Oudshoorn D., et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment // *J Gen Virol.* 2013. Vol. 94, No. 8. P. 1749–1760. doi: 10.1099/vir.0.052910-0
19. Li G., Fan Y., Lai Y., et al. Coronavirus infections and immune responses // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92, No. 4. P. 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685
20. Liu J., Zheng X., Tong Q., et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92, No. 5. P. 491–494. doi: 10.1002/jmv.25709
21. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections // *Front Microbiol.* 2019. Vol. 19, No. 10. P. 1327. doi: 10.3389/fmicb.2019.01327
22. Prompetcha 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, No. 1. P. 1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772
23. Belouzard S., Millet J.K., Licitra B.N., et al. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein // *Viruses.* 2012. Vol. 4, No. 6. P. 1011–1033. doi: 10.3390/v4061011
24. Rose N.R. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview // *Am J Epidemiol.* 2016. Vol. 1, No. 183 (5). P. 403–406. doi: 10.1093/aje/kww292
25. Iwasaki A., Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19 // *Nat Rev Immunol.* 2020. Vol. 20, No. 6. P. 339–341. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6
26. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 17, No. 323 (11). P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
27. Cauchemez S., Fraser C., Van Kerkhove M.D., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility // *Lancet Infect Dis.* 2014. Vol. 14, No. 1. P. 50–56. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70304-9
28. Hijawi B., Abdallat M., Sayaydeh A., et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation // *East Mediterr Health J.* 2013. Vol. 19, No. 1. P. 12–18. PMID: 23888790.
29. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin Infect Dis.* 2020. Vol. 28, No. 71 (15). P. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
30. Mo Y., Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome // *J Antimicrob Chemother.* 2016. Vol. 71, No. 12. P. 3340–3350. doi: 10.1093/jac/dkw338

REFERENCES

1. Moskalev AV, Sboichakov VB, Rudoy AS. *Obshchaya immunologiya s osnovami klinicheskoy immunologii.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
2. Sboychakov VB, Moskalev AV, et al. *Medicinskie laboratornie tehnologii: rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike. 3-e ed.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 513–568. (In Russ.)
3. Chen B, Tian EK, He B, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;10:5(1):89. doi: 10.1038/s41392-020-0190-2
4. Chang HW, de Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJ. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis

- of the viral 3c gene. *J Gen Virol.* 2010;91(2):415–420. doi: 10.1099/vir.0.016485-0
5. Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology.* 2014;454–455:197–205. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.018
6. Chan KH, Chan JF, Tse H, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect.* 2013;67(2):130–140. doi: 10.1016/j.jinf.2013.03.015
7. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465–522. doi: 10.1128/CMR.00102-14
8. Abaturon AE, Agafonova EA, Krivusha EL, et al. Pathogenesis of Covid-19. *Zdorov'e rebenka.* 2020;15(2):133–144. (In Russ.)
9. Chang HW, de Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJ. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol.* 2010; 91(2):415–420. doi: 10.1099/vir.0.016485-0
10. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):752–761. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4
11. Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis.* 2016;63:951–53.
12. Chan KH, Chan JF, Tse H, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect.* 2013; 67(2):130–140. doi: 10.1016/j.jinf.2013.03.015
13. Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;12:71(6):1400–1409. doi: 10.1093/cid/ciaa410
14. Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology.* 2014;454–455:197–205. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.018
15. Decaro N, Mari V, Elia G, et al. Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):41–47. doi: 10.3201/eid1601.090726
16. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol.* 2013;94(8):1749–1760. doi: 10.1099/vir.0.052910-0
17. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465–522. doi: 10.1128/CMR.00102-14
18. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol.* 2013;94(8):1749–1760. doi: 10.1099/vir.0.052910-0
19. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4):424–432. doi: 10.1002/jmv.25685
20. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491–494. doi: 10.1002/jmv.25709
21. Behzadi MA, Leyva-Grado VH. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *Front Microbiol.* 2019;19(10):1327. doi: 10.3389/fmicb.2019.01327
22. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772
23. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, et al. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4(6):1011–1033. doi: 10.3390/v4061011
24. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol.* 2016;1:183(5):403–406. doi: 10.1093/aje/kwv292
25. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):339–341. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6
26. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;17:323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
27. Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(1):50–56. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70304-9
28. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J.* 2013;19(1):12–18. PMID: 23888790
29. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;28:71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
30. Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3340–3350. doi: 10.1093/jac/dkw338

ОБ АВТОРАХ

***Москалев Александр Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850

Гумилевский Борис Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор.

AUTHORS INFO

***Moskalev Alexander V.**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850.

Gumilevsky Boris Yu., doctor of medical sciences, professor.

Гумилевская Оксана Петровна, доктор медицинских наук, доцент.

Апчел Василий Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор. ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

Цыган Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор.

Gumilevskaya Oksana P., doctor of medical sciences, associate professor.

Apcel Vasily Ya., doctor of medical sciences, professor professor. ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-code: 4978-0785

Tsygan Vasily N., doctor of medical sciences, professor.