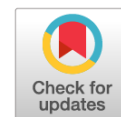


УДК 578.834.1:612.017.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАВИРУСОМ SARS-CoV-2

© Т.И. Миннуллин¹, А.В. Степанов¹, С.В. Чепур¹, Е.В. Ивченко¹, И.В. Фатеев¹,
Е.В. Крюков², В.Н. Цыган²

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В 2020 г. весь мир столкнулся с эпидемиологической вспышкой, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Имеющиеся к настоящему времени сведения свидетельствуют в пользу того, что вновь выделенный коронавирус SARS-CoV-2 следует отнести к «суперантигенам», основными проявлениями которых, как известно, являются подавление факторов неспецифической резистентности и угнетение механизмов врожденного иммунитета, сопряженное с формированием системной воспалительной реакции в виде «цитокинового шторма» и патологической активацией фагоцитов в легочной ткани с ее альтерацией и последующим фиброзированием. В этой связи достаточно сложным, а порой и невозможным, представляется формирование полноценного специфического иммунного ответа на воздействие подобных антигенов. Это, наряду с высокой инфекционной природой заболевания и связанной с ним смертностью, требует особого внимания к лежащему в его основе иммунопатомеханизму(-ам). Возможно, именно поэтому пока получено достаточно мало информации относительно иммуногенных свойств вновь выделенного коронавируса SARS-CoV-2, а также, что особенно важно, о структурах самого вируса, ответственных за формирование специфического иммунитета к нему. Последние будут служить основой для ведения пациентов и разработки вакцин. Тем не менее определенная точка зрения по данному вопросу уже начинает формироваться, поскольку активно разрабатываются средства выявления специфических антител, а также современные диагностические тесты на коронавирус, которые включают полимеразную цепную реакцию в реальном времени, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени и изотермическую амплификацию, опосредованную обратной транскрипцией. Представленный анализ позволяет расширить понимание вопроса, касающегося иммунопатогенеза COVID-19, механизмов возникновения и развития заболевания в живом организме, формирования иммунного ответа на новый коронавирус, а также определить терапевтическую тактику ведения больных с тяжелой коронавирусной инфекцией. Выяснение механизмов возникновения и развития новой коронавирусной инфекции может помочь ученым, практикующим врачам общей практики, клиницистам и врачам лабораторной медицины правильно реагировать на пандемию COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; иммунологическая резистентность; коронавирус; иммунопатомеханизмы; суперантиген; полимеразная цепная реакция в реальном времени; терапевтическая тактика; иммуногенные свойства коронавирусов.

Как цитировать:

Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., Ивченко Е.В., Фатеев И.В., Крюков Е.В., Цыган В.Н. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF SARS-CoV-2 CORONAVIRUS DAMAGE

© T.I. Minnullin¹, A.V. Stepanov¹, S.V. Chepur¹, E.V. Ivchenko¹, I.V. Fateev¹,
E.V. Kryukov², V.N. Tsygan²

¹ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: In 2020 the whole world was faced with an epidemiological outbreak caused by a new coronavirus SARS-CoV-2. The information available to date suggests that the newly isolated SARS-CoV-2 coronavirus should be assigned to superantigens, the main manifestations of which, as it is known, are suppression of nonspecific resistance factors and suppression of innate immunity mechanisms associated with the formation of a systemic inflammatory response in the form of cytokine storm and pathological activation of phagocytes in the lung tissue with its alteration and subsequent fibrosis. In this case, it is quite difficult and sometimes even impossible to observe the formation of fully-fledged specific immune answer on the effect of such antigens. This, along with the high infectious nature of the disease and the associated mortality, requires special attention to the underlying immunopatomechanism(s). Perhaps that is why little information has been obtained regarding the immunogenic properties of the newly isolated SARS-CoV-2 coronavirus so far, as well as, most importantly, about the structures of the virus itself responsible for the formation of specific immunity to it. The latter will serve as the basis for patient management and vaccine development. Nevertheless, a certain point of view on this issue is already beginning to form, as tools for detecting specific antibodies are being actively developed, as well as modern diagnostic tests for coronavirus, which include real-time polymerase chain reaction, real-time reverse transcription polymerase chain reaction and isothermal amplification mediated by reverse transcription. The presented analysis makes it possible to expand the understanding of the issue concerning the immunopathogenesis of COVID-19, the mechanisms of the onset and development of the disease in a living organism, the formation of an immune response to the new coronavirus, and also to determine the therapeutic tactics of managing patients with severe coronavirus infection. Elucidating the mechanisms of the emergence and development of a new coronavirus infection can help scientists, general practitioners, clinicians, and laboratory physicians respond correctly to the COVID-19 pandemic.

Keywords: new coronavirus infection; immunological resistance; coronavirus; immunopatomechanisms; superantigen; real-time polymerase chain reaction; therapeutic tactics; immunogenic properties of coronaviruses.

To cite this article:

Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, Ivchenko EV, Fateev IV, Kryukov EV, Tsygan VN. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):187–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

Начало XXI в. для человечества сопряжено с эпидемиями, вызванными двумя вновь выявленными коронавирусами (CoV) — SARS-CoV и MERS-CoV, характеризующимися выраженной вирулентностью и патогенностью по сравнению с другими представителями данного семейства, а также высокой летальностью среди пораженных ими лиц [1–3]. Впервые коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) был описан в 2003 г. [4]. Озабоченность в плане вызываемых им заболеваний и их тяжести была вызвана отсутствием эффективных средств и методов терапии. В 2002–2003 гг. вирус SARS-CoV инфицировал более 8000 человек, причем примерно у 10 % от общего числа инфицированных не смогли предотвратить летальный исход [5]. Однако в дальнейшем случаи данной инфекции практически перестали регистрировать в человеческой популяции, что в конечном итоге определило окончание всех исследовательских программ в данном направлении. Десятилетие спустя появился еще один необычный вариант коронавируса — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), впервые зарегистрированный в Саудовской Аравии [6]. По своим свойствам MERS-CoV был еще более вирулентным, летальный исход регистрировали в 35–50% от всех диагностированных случаев заражения [7]. Оба зоонозных вируса SARS-CoV и MERS-CoV способны вызвать гораздо более тяжелые заболевания, чем обычно циркулирующие в человеческой популяции CoV, что позволило рассматривать их как потенциальные биологические поражающие агенты (БПА), а вызываемые ими поражения — как глобальную проблему современного здравоохранения, а также военной медицины применительно к военнослужащим. Инфицирование SARS-CoV и MERS-CoV приводит к острому повреждению легких (ОПЛ), сопровождающемуся интерстициальным и альвеолярным отеком и дыхательной недостаточностью на фоне отсутствия патологии со стороны системы кровообращения [8].

Циркуляция различных коронавирусов в популяциях животных повышает вероятность видового переноса и повторения вспышек коронавирусных инфекций в ближайшем будущем, в том числе вызванных принципиально новыми CoV. Вероятность такого переноса все-таки относительно мала, но реализация этого события с сохранением гомологии возможна с применением различных технологий, в том числе с помощью культур клеток человека в военных лабораториях Соединенных Штатов Америки [9]. Примером этому можно считать SARS-CoV-2, происхождение которого было прослежено специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от города Ухань в провинции Хубэй, Китай (декабрь 2019 г.). Новый коронавирус (SARS-CoV-2) отнесен к подсемейству бетакоронавирусов с высокой гомологией последовательности с коронавирусами летучих мышей, позже (февраль 2020 г.) он был обозначен ВОЗ как коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) [10, 11].

Искусственный видовой перенос определил модификацию вируса и превращение его из условного зооноза в выраженный антропоноз. Источником коронавирусной инфекции для человека может быть больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный. Факторы передачи: воздух, пищевые продукты и предметы обихода, загрязненные COVID-19. Инкубационный период от 2 до 14 сут [12]. Клинические проявления, вызываемые новым коронавирусом, весьма вариабельны — от полного отсутствия симптоматики или легкой лихорадки, кашля и одышки до достаточно выраженных клинических проявлений поражения легочной ткани и острого респираторного дистресс-синдрома (acute respiratory distress syndrome — ARDS), приводящего к развитию и прогрессированию дыхательной недостаточности и летальному исходу [13, 14]. Формирование ARDS, как крайней формы воспалительной реакции, требует от организма мобилизации всех противовоспалительных механизмов, в том числе реализуемых при участии иммунной системы [15]. Наиболее тяжелое течение коронавирусной инфекции описывают у пациентов, страдающих ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией [12].

На сегодняшний день иммунологические аспекты возникновения и эволюции новой коронавирусной инфекции находятся на стадии глубокого изучения и понимания, поэтому многие характеристики иммунного ответа организма на эту инфекцию до конца неизвестны. Тем не менее нельзя не признать, что преимущественными входными воротами инфекции служат верхние дыхательные пути, тогда как описывают возможную энтеральную циркуляцию вируса при проглатывании зараженного материала и отделяемого [16, 17]. Вирус имеет преимущественное сродство к клеткам дыхательного эпителия и пневмоцитам, вызывая мощное воспаление легочной ткани. Кроме того, прослежена диссеминация вируса в нервной ткани [18], поражение различных клеток и формирование коагулопатии [19]. В этом SARS-CoV-2 повторяет многие механизмы воздействия других родственных CoV вирусов [20]. Всего из семейства коронавирусов (включает 37 возбудителей, распределенных по четырем группам) только α- и β-коронавирусы патогенны для человека. Наиболее часто в человеческой популяции коронавирусов циркулируют четыре вида CoV: 229E, NL63, OC43 и HKU [21]. До 2003 г. считали, что коронавирусы, как правило, вызывают легкие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), протекающие со скудными симптомами или вовсе бессимптомно [20]. Эпидемические вспышки SARS-CoV или MERS-CoV, несмотря на некоторые особенности, выявили общее свойство пандемических штаммов — выраженный ответ иммунной системы человека. Установлено, что основным клеточным рецептором для SARS-CoV служит

ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin 1 converting enzyme 2 — ACE2) [23, 24], после связывания с которым вирус проникает в клетку, в то же время основным рецептором для MERS-CoV считают эктопептидазу DPP4 [24]. В отличие от инфекции, вызываемой SARS-CoV, которая в первую очередь проявляется тяжелым острым респираторным синдромом, инфекция, вызванная заражением вирусом MERS-CoV, помимо респираторных расстройств, может проявляться почечной недостаточностью. Инфекция, вызванная SARS-CoV, достаточно быстро передается от человека к человеку, в то же время MERS-CoV обладает меньшей заразительностью, в связи с чем легче сдерживается, однако нет ясности, с чем это может быть связано [25].

Предполагают, что развитие в живом организме вирулентных и патогенных для человека коронавирусов сопряжено с блокадой под их влиянием факторов и механизмов неспецифической резистентности, что позволяет уклоняться от их защитных эффектов. Применительно к CoV описано несколько путей, благодаря которым патогены избегают воздействия компонентов иммунной системы [26–28]. Индукцию синтеза эндогенного интерферона (ИФН) I типа рассматривают как раннее неспецифическое звено защиты от многих типов вирусов, в том числе коронавирусов. Вместе с тем, как и в случае других CoV, некоторые белки упомянутых вирусов подавляют синтез и секрецию ИФН I типа, а также супрессивно действуют на другие факторы и механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Эти нарушения продукции ИФН I типа, по-видимому, играют существенную роль в иммунопатогенезе SARS и MERS. Ингибирование системы ИФН под влиянием SARS-CoV и MERS-CoV способствует их размножению и диссеминации в организме и, как следствие, неблагоприятному прогнозу среди пациентов с высокими титрами этих вирусов. Возникающий в условиях инфицирования SARS-CoV и MERS-CoV замедленный противовирусный ответ не только способствует формированию иммунопатологического состояния, но и не позволяет должным образом контролировать репликацию вирусов [26]. В проведенных экспериментальных исследованиях на мышинной модели инфекции SARS-CoV зарегистрировано замедление процессов синтеза и секреции ИФН I типа, в результате чего клиренс вируса из организма падает, а воспалительная реакция, как система гистотопической защиты от пролиферации вируса в клетках, нарастает.

Подобная картина, правда, пока не до конца доказанная, имеет место и при воздействии нового коронавируса SARS-CoV-2 на систему неспецифической резистентности. Кроме ACE2 SARS-CoV-2 может взаимодействовать с дополнительным рецептором CD147, известным как индуктор экстраклеточных матриксных металлопротеиназ (Basigin или EMMPRIN). ACE2 локализована в структурах нервной системы и эндотелиальных клетках различных органов, что определяет

многообразие проявлений поражения [29–31]. Связавшиеся с тем или иным рецептором вирионы попадают в эндосому, где рибонуклеиновая кислота (РНК) вируса высвобождается и распознается эндосомальными рецепторами TLR3 и TLR7. Далее сигнал транслируется нижестоящими посредниками TRIF и TRAF6 в направлении комплекса киназы (I-kB), под влиянием которого диссоциируется и высвобождается NF-κB [32], ответственный за синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких, в частности, как proIL(interleukin)-1, IL-6, proIL-18, IL-21, TNFα, MCP-1. Последние, в свою очередь, привлекают лимфоциты и лейкоциты в очаг инфекции. Другой сигнал трансдуцируется через адаптерный белок TRAF3 на семейство факторов транскрипции интерферона (IRF), включающее, по меньшей мере, IRF3 и IRF7, которые после фосфорилирования мигрируют в ядро, где инициируют синтез ИФН I типа. Если РНК вируса распознает TLR7, трансдукция происходит по классическому пути [29].

Существует еще один механизм уклонения CoV от нейтрализации факторами неспецифической резистентности посредством прямого слияния с плазматической мембраной клеток. В этом случае вирион высвобождает одноцепочечную РНК, которая синтезирует две открытых рамки считывания генов ORF1a и ORF1ab. С этих рамок происходит экспрессия полипротеинов pp1a и pp1ab, из которых в результате посттрансляционных изменений образуются 12 неструктурных белков, локализующихся в перинуклеарном пространстве клетки. Неструктурные белки обладают многовекторной активностью и образуют комплексы с РНК [39]. Кроме процессов репликации, РНК распознают также цитоплазматические рецепторы RLR и MDA5, трансдуцирующие нисходящий сигнал через митохондриальные противовирусные сигнальные белки (MAVS) на протеиновый комплекс TRAF-TANK-IKKε-TBK1, далее на IRF3, IRF7 и NF-κB с последующим импортом в ядро и синтезом ИФН I типа и провоспалительных цитокинов.

Таким образом, допустимо предположить, что патогенные и вирулентные для человека CoV проявляют свои поражающие свойства посредством блокады на ранних этапах инфекционного процесса факторов и механизмов неспецифической резистентности, следствием чего является развитие мощной ограничительной воспалительной реакции, способной привести к выраженным иммунопатологическим нарушениям [34–38]. Иммунотропные эффекты CoV на уровне врожденного иммунитета сопряжены с прогрессией инфекции, т. е. эти эффекты не носят защитного действия применительно к инфицированному организму.

Общеизвестно, что структура практически любого патогена представляет собой комплекс биологически активных субстанций, которые способны, с одной стороны, защитить его от негативного воздействия факторов иммунной защиты макроорганизма, а с другой

стороны — проявить в той или иной степени свои иммуногенные свойства, благодаря которым в инфицированном организме происходит формирование специфического иммунного ответа. Не исключение в этом плане и вновь выявленный коронавирус SARS-CoV-2, вирион которого представляет собой шарообразную частицу диаметром 80–229 нм, содержащую одноцепочечную РНК позитивной полярности, размером около 32 000 нуклеотидов, ассоциированную с N-белком [1]. Вирион окружен липидной оболочкой, в которую встроены три структурных белка, имеющих важное значение в патогенезе инфекции. С внешней стороны липидной мембраны расположены гликопротеиновые шипы (S-белок), образующие некое подобие короны, откуда и название «коронавирус», их основное предназначение — связывание с поверхностными структурами и слияние вириона с цитоплазматической мембраной клетки хозяина. S-белок, а точнее его домен-связывающий рецептор (RBD), может подвергаться конформационным изменениям, позволяющим ему избегать распознавания механизмами врожденного иммунитета. В состав липидной мембраны входят еще два важных структурных белка — Е и М. Кроме перечисленных структурных белков CoV генерирует ряд неструктурных (вспомогательных) белков, играющих важную роль в активации воспаления, подавлении продукции ИФН I типа и уклонении от распознавания вируса системой врожденного иммунитета [39, 40].

Патогенные коронавирусы способны вызывать у инфицированного хозяина тяжелый, а порой и смертельный синдром системной воспалительной реакции (system inflammation reaction syndrome — SIRS), состояние, сопровождающееся «цитокиновым штормом», подавлением выработки ИФН и развитием ARDS. В этом случае подавление системного воспалительного ответа направлено на спасение пациентов, инфицированных COVID-19 [41].

Ключевым механизмом в патогенезе SIRS считают образование так называемых инфламмасом, которые представляют собой следствие взаимодействия возбудителей с клетками макроорганизма, распознаваемое в дальнейшем Nod-подобными рецепторами [42, 43]. Существует большое семейство инфламмасом, выполняющих разнообразные функции в системе врожденного иммунитета. Применительно к новой коронавирусной инфекции наибольшее внимание привлекает NLRP3-инфламмасома, которая формируется в ответ на вторжение различных патогенов и играет ключевую роль в системе противовирусной защиты организма хозяина. Целый ряд патогенов, в том числе РНК-содержащие патогенные вирусы, такие как вирус гриппа, CoV и другие, индуцируют сборку и активацию NLRP3-инфламмасы на ранней стадии инфекции, что сопровождается защитной реакцией организма хозяина [44]. Внедрение патогенного возбудителя сопровождается распознаванием его РНК и белков, что вызывает каскад регуляторных

реакций, приводящих к сборке NLRP3-инфламмасы, образуемой белками NACHT, LRR, NLRP3, спеклоподобного белка ASC, прокаспазы 1 и последующей активации этого комплекса. Процесс формирования и последующей активации инфламмасы детерминирован несколькими событиями. Распознавание патогенного вируса, например, эндосомальными TLR3, TLR7 сопровождается трансдукцией сигнала до I-кВ, диссоциацией этого комплекса, высвобождением NF-кВ и его импортом в ядро с последующим синтезом каскада провоспалительных цитокинов, часть из которых секретируется в форме незрелых предшественников, например, proIL-1, proIL-18 и др. Одновременно с этим вирусные белки (Е-протеин и вспомогательный белок 3а) активируют ионные каналы, приводя к утечке из клетки ионов K^+ и притока Ca^{2+} [45]. Подобный ионный дисбаланс служит сильным активатором NLRP3-инфламмасы. С другой стороны, накопление промежуточных продуктов вирусного метаболизма сопровождается генерацией активных форм кислорода (АФК), повреждением митохондрий с высвобождением из них дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Избыточное высвобождение катепсина в цитоплазму также будет активировать NLRP3-инфламмасому [44]. В результате всех этих событий уже собранная NLRP3-инфламмасома расщепляет прокаспазу 1 до ее зрелой формы, которая обеспечивает протеолитическую обработку proIL-1, proIL-18 и пропиропототического фактора (GSDMD) до их зрелых форм [46, 47]. В свою очередь, GSDMD формирует поры в плазматической мембране, что облегчает секрецию в межклеточное пространство зрелых провоспалительных цитокинов и вызывает гибель клеток. Секретированный в межклеточное пространство IL-1 β рекрутирует нейтрофилы, макрофаги и цитотоксические Т-клетки в место воспаления, которым в случае SARS-CoV становятся нижние дыхательные пути, где накапливаются продукты разрушения вирусом альвеолярных клеток. Отмечено, что низковирулентные вирусы CoV чаще локализуются в верхних дыхательных путях и практически не опускаются на уровень альвеол. Как следствие, инфицирование ими сопровождается легким течением заболевания и минимальной симптоматикой, а нередко и полным отсутствием таковой. Иную картину наблюдают при инфицировании высоковирулентными штаммами SARS-CoV или MERS-CoV, которые проявляют тропизм к альвеолярным клеткам. В этом случае нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цитокинами и хемокинами могут способствовать повреждению легочной ткани, развитию местного отека и тяжелой пневмонии с исходом в фиброз легких. Вероятность подобного исхода увеличивается с возрастом [48].

Таким образом, NLRP3-инфламмасы можно считать ключевым звеном патогенеза вновь выявленной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, причем возможными активаторами NLRP3-инфламмасы

выступают АФК, генерируемые при повреждении лизосом, митохондрий и вследствие других процессов.

Совокупность вышеприведенных данных свидетельствует, что основным этапом развития новой коронавирусной инфекции является уклонение и подавление факторов неспецифической резистентности и блокада врожденного иммунитета с развитием в ответ на антигенное воздействие мощной ограничительной воспалительной реакции макроорганизма, которая в конечном итоге способна привести к нарушениям со стороны иммунной системы и организма в целом. Полученные к настоящему времени сведения свидетельствуют в пользу того, что вновь выделенный коронавирус SARS-CoV-2 следует отнести к «суперантигенам», основными проявлениями инвазии которых, как известно, являются блокада факторов и механизмов врожденного иммунитета с активацией на этом фоне нейро-эндокринно-иммунных взаимосвязей и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов. В этой связи достаточно сложным, а порой и невозможным, представляется формирование полноценного специфического иммунного ответа на воздействие подобных антигенов. Возможно, именно поэтому пока получено достаточно мало информации относительно иммуногенных свойств вновь выделенного коронавируса SARS-CoV-2, а также, что особенно важно, о структурах самого вируса, ответственных за формирование специфического иммунитета к нему. Тем не менее определенная точка зрения по данному вопросу уже начинает формироваться, поскольку активно разрабатываются средства выявления специфических антител, а также современные диагностические тесты на коронавирус, которые включают полимеразную цепную реакцию в реальном времени, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени и изотермическую амплификацию, опосредованную обратной транскрипцией [49–51]. В плане выявления специфических антител основные усилия направлены на разработку иммуноферментных тест-систем и иммунофлуоресцентных тест-систем. Специфические антитела к SARS-CoV-2 могут выявляться у большинства инфицированных людей через 10–15 дней после появления первых симптомов заболевания. Однако пока нельзя отчетливо говорить о динамике образования и накопления этих антител, а следовательно, и о том, как долго они будут сохраняться в крови, каковы их специфичность применительно к конкретному возбудителю и уровень защитного титра, а также насколько они будут обеспечивать защиту организма при повторном заражении этим же возбудителем [52]. Доступные информационные материалы доказывают возможность повторного заражения SARS-CoV-2, что подтверждает предположение о коротком сроке невосприимчивости к возбудителю. В настоящее время не получено полного представления о том, чем в большей степени обусловлена невосприимчивость организма к повторной инфекции — клеточными или гуморальными факторами

специфического иммунитета к SARS-CoV-2. С участием людей проведены два исследования, в которых оценивали уровень антител в сыворотке крови пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV [53, 54]. Так, X. Guo, et al. [53] при динамическом наблюдении за медицинскими работниками ($n = 34$), инфицированными SARS-CoV, на протяжении 13 лет после первичной инфекции показали, что высокие уровни антител класса иммуноглобулина (Ig) G сохранялись на протяжении 1 года после первичной инфекции, однако в дальнейшем титры постепенно падали, хотя и продолжали выявляться на протяжении всего периода наблюдения. Практически аналогичные закономерности были выявлены L.-P. Wu, et al. [54], которые обследовали 173 пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV. В результате серологических исследований было показано, что устойчиво высокие уровни IgG у обследованных лиц сохранялись в течение двух лет после первичного инфицирования, на третий год уровень IgG значительно снижался.

Титры специфических сывороточных антител к потенциальному этиопатогену, безусловно, служат важным и значимым показателем выраженности ответной иммунной реакции организма на его воздействие. Вместе с тем нельзя не признать, что сами по себе титры специфических антител не всегда могут быть объективны в плане формирования иммунологической резистентности к тому или иному антигену. В этой связи более объективным показателем, особенно на популяционном уровне, является уровень положительных сероконверсий, т. е. доля парных сывороток, в которых уровень специфических антител как минимум в 4 раза отличается друг от друга. При анализе доступных информационных материалов по данному вопросу изучены результаты 12 исследований [55–62]. Численность обследованных лиц варьировала от 22 до 173 пациентов, медиана возраста пациентов составляла от 40 до 67 лет. Вместе с тем в ряде исследований имели место определенные ограничения: несбалансированная по полу выборка или отсутствие данных о тяжести заболевания. Количество проанализированных сывороток составляло от 29 до 535. В исследованиях использовали следующие серологические методы: иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛ), протеомные микропанели, анализ GICA (иммунохроматографический анализ с использованием коллоидного золота в качестве метки), коммерческий набор для выявления антител к SARS-CoV-2, иммунохроматографическая тест-полоска, хемилюминисцентный иммуноанализ на микрочастицах, латеральный проточный иммуноанализ. Полученные результаты показали, что периоды сероконверсии IgM и IgG варьировали в зависимости от срока забора клинического материала. В ряде случаев продукцию специфических антител наблюдали через короткое время после появления симптомов инфекции, тогда как в других случаях антитела определяли лишь на промежуточных

или поздних стадиях инфекции. Нельзя не отметить, что динамика специфического антителообразования у инфицированных SARS-CoV-2 практически не отличалась от таковой в ответ на другие антигенные воздействия. А именно, после инфицирования первыми выявляли антитела класса IgM, затем — IgG. Причем уровень IgM превалировал на ранних (до 7 сут) стадиях заболевания и в дальнейшем снижался, в то же время уровень IgG к сроку снижения уровня IgM, как правило, начинал нарастать и увеличивался в среднем и позднем периодах заболевания [63]. Однако нельзя не признать, что подобная динамика специфического антителогенеза не во всех исследованиях была сходной. Так, в двух исследованиях, действительно, в начале регистрировали сероконверсию IgM: медиана периода сероконверсии IgM составляла 10–12 дней, медиана периода сероконверсии IgG — 12–14 дней. Напротив, в других исследованиях антитела класса IgG определяли раньше, чем IgM, или же периоды сероконверсии IgM и IgG были одинаковы [58]. Вышеописанные проявления скорее могут быть исключением из традиционной динамики развития специфического антителогенеза при инфицировании SARS-CoV-2. Возможно, подобная картина может быть объяснена неодинаковой чувствительностью используемых для выявления специфических антител тестов. По данным исследования Y. Gao, et al. [56], частота выявления антител с использованием трех валидированных тестов (ИХЛ, анализ GICA и твердофазный ИФА) была неодинаковой. Частота положительных результатов при определении IgM в сыворотке была выше для анализа GICA, тогда как сывороточные IgG чаще определяли методом твердофазного ИФА. Нельзя также исключить появление подобных результатов за счет нетрадиционной картины формирования иммунного ответа организма к вирусу SARS-CoV-2 на фоне блокады продуктами жизнедеятельности вируса врожденного иммунитета. В трех исследованиях частоты сероконверсий IgM и IgG на разных стадиях инфекции были следующими: 11,1 / 60% и 3,6 / 50% на ранней стадии (1–7 дней от начала симптомов), 53,8 / 86,7% и 57,1 / 76,9% на промежуточной

стадии (8–14 дней от начала симптомов) и 74,2 / 96,7% и 93,3 / 100% на поздней стадии для IgM и IgG соответственно.

Анализ взаимосвязи между частотой сероконверсий и тяжестью заболевания проведен только в двух исследованиях. Тяжесть заболевания варьировала от легкой до тяжелой или критической; взаимосвязи между тяжестью заболевания и частотой сероконверсий не наблюдали [57]. Частоты сероконверсий IgM и IgG (а также уровень антител) не отличались между группами пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Высказано предположение о возможной взаимосвязи между быстрым нарастанием уровня антител в сыворотке на ранней стадии инфекции и риском летального исхода. Вместе с тем появление повторных случаев заражения SARS-CoV-2 выявило особенности протекания заболевания, в том числе и при наличии вируснейтрализующих IgG — при повторном заражении течение заболевания часто было намного тяжелее предыдущего. В этом плане наличие антител могло стать предпосылкой аутоиммунного конфликта [63], требующего раннего применения кортикостероидов как иммунодепрессантов. Заметим, что бессимптомные амбулаторные случаи COVID-19 не включены ни в одно из исследований, а данные о частоте и периоде сероконверсий у таких пациентов отсутствуют.

Таким образом, новая коронавирусная инфекция 2019-nCoV продолжает распространяться в мире. К настоящему моменту имеет место развитие так называемой второй волны инфекции, что предсказуемо, поскольку в эпидемиологическом плане обострение два раза в год (осень, весна) типично для острой респираторной вирусной инфекции. Подавление факторов неспецифической резистентности и угнетение механизмов врожденного иммунитета сопряжено с формированием системной воспалительной реакции в виде «цитокинового шторма» и патологической активацией фагоцитов в легочной ткани с ее альтерацией и последующим фиброзированием. Эти аспекты определяют терапевтическую тактику ведения больных, страдающих тяжелой коронавирусной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Makarov V., Riabova O., Ekins S., et al. The past, present and future of RNA respiratory viruses: influenza and coronaviruses // *Pathog. Dis.* 2020. Vol. 78. No. 7. P. ftaa046. DOI: 10.1093/femspd/ftaa046
2. Peck K.M., Burch C.L., Heise M.T., et al. Coronavirus host range expansion and Middle East respiratory syndrome coronavirus emergence: biochemical mechanisms and evolutionary perspectives // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2. No. 1. P. 5–117. DOI: 10.1146/annurev-virology-100114-055029
3. Vijay R., Perlman S. Science Direct Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome // *Curr. Opin. Virol.* 2016. Vol. 16. P. 70–76. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.01.011
4. Alsahafi A.J., Cheng A.C. The epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012–2015 // *Int. J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 45. P. 1–4. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.02.004

5. Drexler J.F., Corman V.M., Drosten C. Ecology evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS // *Antiviral. Res.* 2014. Vol. 101. P. 45–56. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.10.013
6. Milne-Price S., Miazgowicz K.L., Munster V.J. The emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus // *Pathog. Dis.* 2014. Vol. 71. No. 2. P. 121–136. DOI: 10.1111/2049-632X.12166
7. Weber D.J., Rutala W.A., Fischer W.A., et al. Emerging infectious diseases: focus on infection control issues for novel coronaviruses (severe acute respiratory syndrome-CoV and Middle East respiratory syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9) // *Am. J. Infect. Control.* 2016. Vol. 44. No. 5. P. e91–e100. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.11.018
8. Yadam S., Bihler E., Balaan M., et al. Acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care. Nurs. Q.* 2016. Vol. 39. No. 2. P. 190–195. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
9. Barh D., Andrade B.S., Tiwari S. Natural selection versus creation: a review on the origin of SARS-CoV-2 // *Infez. Med.* 2020. Vol. 28. No. 3. P. 302–311.
10. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses — a statement of the Coronavirus Study Group // *Nature Microbiology.* 2020. Vol. 5. P. 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
11. Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance // *JAMA.* 2020. Vol. 323. No. 8. P. 709–710. DOI: 10.1001/jama.2020.1097
12. Крюков Е.В., Зайцев А.А., Чернов С.А., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2020.
13. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., et al. Pathogenesis of COVID-19 // *Zdorov'e Rebenka.* 2020. Vol. 15. No. 2. P. 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
14. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. No. 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
15. Medzhitov R., Schneider D.S., Soares M.P. Disease tolerance as a defense strategy // *Science.* 2012. Vol. 335. No. 6071. P. 936–941. DOI: 10.1126/science.1214935
16. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection // *Virus Res.* 2020. Vol. 286. P. 198103. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198103
17. Cipriano M., Ruberti E., Giacalone A. Gastrointestinal infection could be new focus for coronavirus diagnosis // *Cureus.* 2020. Vol. 12. No. 3. P. e7422. DOI: 10.7759/cureus.7422
18. Garg R.K. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review // *Neurol. India.* 2020. Vol. 68. No. 3. P. 560–572. DOI: 10.4103/0028-3886.289000
19. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., et al. The natural history, pathobiology, and clinical Manifestations of SARS-CoV-2 infections // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020. Vol. 15. No. 3. P. 359–386. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5
20. Song Z., Xu Y., Bao L., et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight // *Viruses.* 2019. Vol. 11. No. 1. P. 59. DOI: 10.3390/v11010059
21. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., и др. Респираторные РНК-вирусы: как подготовиться к встрече с новыми пандемическими штаммами // *Успехи современной биологии.* 2020. Т. 140, № 4. С. 359–377. DOI: 10.31857/S0042132420040043
22. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections // *J. Pathol.* 2015. Vol. 235. No. 2. P. 185–195. DOI: 10.1002/path.4454
23. Mackay I.M., Arden K.E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission // *Virology.* 2015. Vol. 12. P. 222. DOI: 10.1186/s12985-015-0439-5
24. Wan Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus // *J. Virology.* 2020. Vol. 94. No. 7. P. e00127. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
25. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B-coronaviruses, including 2019-nCoV // *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5. No. 4. P. 562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y
26. 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
27. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
28. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. Vol. 579. No. 7798. P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
29. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. СПб.: Гиппократ, 2020.
30. Berger J.R. COVID-19 and the nervous system // *J. Neurovirol.* 2020. Vol. 26. No. 2. P. 143–148. DOI: 10.1007/s13365-020-00840-5
31. Shi C.S., Qi H.Y., Boularan C., et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193. No. 6. P. 3080–3089. DOI: 10.4049/jimmunol.1303196
32. Плужников Н.Н., Гайдар Б.В., Чепур С.В., и др. Редокс-регуляция: фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные и прикладные проблемы и перспективы развития военной медицины: научн. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИ ВМ МО РФ.* СПб., 2003. Т. 4. С. 139–173.
33. Martín-Vicente M., Medrano L.M., Resino S., et al. TRIM25 in the regulation of the antiviral innate immunity Front // *Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1187. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01187
34. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin. Immunopathol.* 2017. Vol. 39. P. 529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
35. Chien J.-Y., Hsueh P.-R. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome // *Respirology.* 2006. Vol. 11. No. 6. P. 715–722. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x
36. Cong Y., Hart B.J., Zhou H., et al. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. No. 3. P. e0194868. DOI: 10.1371/journal.pone.0194868
37. Gralinski L.E., Bankhead III A., Jeng S., et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury // *mBio.* 2013. Vol. 4. No. 4. P. e00271-13. DOI: 10.1128/mBio.00271-13

38. Kim E.S., Choe P.G., Park W.B., et al. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Korean Med. Sci.* 2016. Vol. 31. No. 11. P. 1717–1725. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.11.1717
39. Chan R.W.Y., Chan M.C.V., Agnohthram S., et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures // *J. Virol.* 2013. Vol. 87. No. 12. P. 6604–6614. DOI: 10.1128/JVI.00009-13
40. Channappanavar R., Fehr A.R. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // *Cell. Host. & Microbe.* 2016. Vol. 19. No. 2. P. 181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
41. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
42. Nieto-Torres J.L., Verdía-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus e protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome // *Virology.* 2015. Vol. 485. P. 330–339. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.010
43. Zhao C., Zhao W. NLRP3 Inflammasome — a key player in antiviral responses // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 211. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00211
44. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле. Ч. 1. Триггеры воспаления. Рецепция триггеров воспаления и сигнальная трансдукция / под ред. Н.Н. Плужникова, С.В. Чепура, О.Г. Хурцилавы. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018.
45. Li S., Yuan L., Dai G., et al. Regulation of the ER stress response by the ion channel activity of the infectious bronchitis coronavirus envelope protein modulates virion release, apoptosis, viral fitness, and pathogenesis // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
46. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signal-ing // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 16. P. 407–420. DOI: 10.1038/nri.2016.58
47. Rathinam V.A.K., Chan F.K.-M. Inflammasome, inflammation and tissue homeostasis // *Trends. Mol. Med.* 2018. Vol. 24. No. 3. P. 304–318. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.01.004
48. Wang Y., Shi P., Chen Q., et al. Mitochondrial ROS promote macrophage pyroptosis by inducing GSDMD oxidation // *J. Mol. Cell Biol.* 2019. Vol. 11. No. 12. P. 1069–1082. DOI: 10.1093/jmcb/mjz020
49. Loutfy M.R., Blatt L.M., Siminovitch K.A., et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study // *JAMA.* 2003. Vol. 290. No. 24. P. 3222–3228. DOI: 10.1001/jama.290.24.3222
50. Rialdi A., Campisi L., Zhao N., et al. Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation // *Science.* 2016. Vol. 352. No. 6289. P. aad7993. DOI: 10.1126/science.aad7993
51. Wang R., Xiao H., Guo R., et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections // *Emerg. Microbes Infect.* 2015. Vol. 4. No. 5. P. e28. DOI: 10.1038/emi.2015.28
52. Bao L., Deng W., Gao H. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 1033–1036. DOI: 10.1038/s41591-020-0913-5
53. Guo X., Guo Z., Duan C., et al. Long-Term persistence of IgG antibodies in SARS-CoV // *Infected Healthcare Workers.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.12.20021386
54. Wu L.-P., Wang N.-C., Chang Y.-H., et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome // *Emerg. Infect Dis.* 2007. Vol. 13. No. 10. P. 1562–1564. DOI: 10.3201/eid1310.070576
55. Gao H.-X., Li Y.-N., Xu Z.-G., et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019 novel coronavirus infected cases from different stages // *Chinese Med. J.* 2020. Vol. 133. No. 12. P. 1479–1480. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000820
56. Gao Y., Yuan Y., Li T.T., et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19) // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92. No. 10/ P. 1975–1979. DOI: 10.1002/jmv.25919
57. Haveri A., Smura T., Kuivanen S., et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020 // *EuroSurveill.* 2020. Vol. 25. No. 11. P. 2000266. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
58. Jiang H.-W., Li Y., Zhang H., et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. P. 3581. DOI: 10.1038/s41467-020-17488-8
59. Liu R., Liu X., Han H., et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
60. Pan Y., Li X., Yang G., et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients // *J. Infect.* 2020. Vol. 81. No. 1. P. e28–e32. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051
61. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S., et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *The Lancet. Infectious Diseases.* 2020. Vol. 20. No. 5. P. 565–574. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
62. Xiao D.A.T., Gao D.C., Zhang D.S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report // *J. Infect.* 2020. Vol. 81. No. 1. P. 147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.012
63. Amanat F., Stadbauer D., Strohmaier S., et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans // *Nature Medicine.* 2020. Vol. 26. P. 1033–1036. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037713
64. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19 // *J. Autoimmun.* 2020. Vol. 114. P. 102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506

REFERENCES

1. Makarov V, Riabova O, Ekins S, et al. The past, present and future of RNA respiratory viruses: influenza and coronaviruses. *Pathog Dis.* 2020;78(7):ftaa046. DOI: 10.1093/femspd/ftaa046
2. Peck KM, Burch CL, Heise MT, et al. Coronavirus host range expansion and Middle East respiratory syndrome coronavirus emergence: biochemical mechanisms and evolutionary perspectives. *Annu Rev Virol.* 2015;2(1):95–117. DOI: 10.1146/annurev-virology-100114-055029

3. Vijay R, Perlman S. Science Direct Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Virol*. 2016;16:70–76. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.01.011
4. Alsahafi AJ, Cheng AC. The epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012–2015. *Int J Infect Dis*. 2016;45:1–4. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.02.004
5. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res*. 2014;101:45–56. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.10.013
6. Milne-Price S, Miazgowiec KL, Munster VJ. The emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Pathog Dis*. 2014;71(2):121–136. DOI: 10.1111/2049-632X.12166
7. Weber DJ, Rutala WA, Fischer WA, et al. Emerging infectious diseases: focus on infection control issues for novel coronaviruses (severe acute respiratory syndrome-CoV and Middle East respiratory syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9). *Am J Infect Control*. 2016;44(5):e91–e100. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.11.018
8. Yadam S, Bihler E, Balaan M, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(2):190–195. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
9. Barh D, Andrade BS, Tiwari S. Natural selection versus creation: a review on the origin of SARS-CoV-2. *Infez Med*. 2020;28(3):302–311.
10. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses — a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology*. 2020;5:536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
11. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8):709–710. DOI: 10.1001/jama.2020.1097
12. Kryukov EV, Zaitsev AA, Chernov SA, et al. *Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital*. Moscow: GVKG im. NN Burdenko; 2020. (In Russ.).
13. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, et al. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e Rebenka*. 2020;15(2):133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
15. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012;335(6071):936–941. DOI: 10.1126/science.1214935
16. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020;286:198103. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198103
17. Cipriano M, Ruberti E, Giacalone A. Gastrointestinal infection could be new focus for coronavirus diagnosis. *Cureus*. 2020;12(3):e7422. DOI: 10.7759/cureus.7422
18. Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review. *Neurol India*. 2020;68(3):560–572. DOI: 10.4103/0028-3886.289000
19. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–386. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5
20. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019. Vol. 11. No. 1. P. 59. DOI: 10.3390/v11010059
21. Chepur SV, Pluzhnikov NN, Chubar OV, et al. Respiratory RNA viruses: how to prepare for a meeting with new pandemic strains. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2020;140(4):359–377. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0042132420040043
22. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*. 2015;235(2):185–195. DOI: 10.1002/path.4454
23. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*. 2015;12:222. DOI: 10.1186/s12985-015-0439-5
24. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virology*. 2020;94(7):e00127. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
25. Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B-coronaviruses, including 2019-nCoV. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y
26. 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
27. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
28. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
29. Smirnov VS, Zarubaev VV, Petlenko SV. *Biology of pathogens and control of influenza and SARS*. St. Petersburg: Hippocrates; 2020. (In Russ.).
30. Berger J.R. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol*. 2020;26(2):143–148. DOI: 10.1007/s13365-020-00840-5
31. Shi CS, Qi HY, Boularan C, et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol*. 2014;193(6):3080–3089. DOI: 10.4049/jimmunol.1303196
32. Pluzhnikov NN, Gaidar BV, Chepur SV, et al. Redox regulation: fundamental and applied problems. *Actual and applied problems and prospects for the development of military medicine: scientific tr. NIITS (MBZ) GNII VM MO RF*. St. Petersburg. 2003;4:139–173. (In Russ.).
33. Martín-Vicente M, Medrano LM, Resino S, et al. TRIM25 in the regulation of the antiviral innate immunity. *Front Immunol*. 2017;8:1187. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01187
34. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol*. 2017;39:529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
35. Chien J-Y, Hsueh P-R. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*. 2006;11(6):715–722. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x
36. Cong Y, Hart BJ, Zhou H, et al. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194868. DOI: 10.1371/journal.pone.0194868
37. Gralinski LE, Bankhead III A, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-

- induced acute lung injury. *mBio*. 2013;4(4):e00271-13. DOI: 10.1128/mBio.00271-13
38. Kim ES, Choe PG, Park WB, et al. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci*. 2016;31(11):1717–1725. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.11.1717
39. Chan RWY, Chan MCV, Agnohthram S, et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *J Virol*. 2013;87(12):6604–6614. DOI: 10.1128/JVI.00009-13
40. Channappanavar R, Fehr AR. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host & Microbe*. 2016;19(2):181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
41. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2020.2.88-91
42. Nieto-Torres JL, Verdía-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus e protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 2015;485:330–339. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.010
43. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome — a key player in antiviral responses *Front Immunol*. 2020;11:211. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00211
44. Pluzhnikov NN, Chepura SV, Khurtsilava OG, editors. *Sepsis: fire and riot on a ship sinking in a storm. Part 1. Triggers of inflammation. reception of inflammatory triggers and singal transduction*. St. Petersburg: Publishing House of the I. I. Mechnikov NWSMU; 2018. (In Russ.).
45. Li S, Yuan L, Dai G, et al. Regulation of the ER stress response by the ion channel activity of the infectious bronchitis coronavirus envelope protein modulates virion release, apoptosis, viral fitness, and pathogenesis. *Front Microbiol*. 2020;10:3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
46. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signal-ling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:407–420. DOI: 10.1038/nri.2016.58
47. Rathinam VAK, Chan FK-M. Inflammasome, inflammation and tissue homeostasis. *Trends Mol Med*. 2018;24(3):304–318. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.01.004
48. Wang Y, Shi P, Chen Q, et al. Mitochondrial ROS promote macrophage pyroptosis by inducing GSDMD oxidation. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(12):1069–1082. DOI: 10.1093/jmcb/mjz020
49. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*. 2003;290(24):3222–3228. DOI: 10.1001/jama.290.24.3222
50. Rialdi A, Campisi L, Zhao N, et al. Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation. *Science*. 2016;352(6289):aad7993. DOI: 10.1126/science.aad7993
51. Wang R, Xiao H, Guo R, et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(5):e28. DOI: 10.1038/emi.2015.28
52. Bao L, Deng W, Gao H. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2020;26:1033–1036. DOI: 10.1038/s41591-020-0913-5
53. Guo X, Guo Z, Duan C, et al. Long-Term persistence of IgG antibodies in SARS-CoV. *Infected Healthcare Workers*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.12.20021386
54. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 200;13(10):1562–1564. DOI: 10.3201/eid1310.070576
55. Gao H-X, Li Y-N, Xu Z-G, et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019 novel coronavirus infected cases from different stages. *Chinese Med J*. 2020;133(12):1479–1480. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000820
56. Gao Y, Yuan Y, Li TT, et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). *J Med Virol*. 2020;92(10):1975–1979. DOI: 10.1002/jmv.25919
57. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *EuroSurveill*. 2020;25(11):2000266. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
58. Jiang H-W, Li Y, Zhang H, et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nat Commun*. 2020;11:3581. DOI: 10.1038/s41467-020-17488-8
59. Liu R, Liu X, Han H, et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Front Microbiol*. 2020;10:3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
60. Pan Y, Li X, Yang G, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(1):e28-e32. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051
61. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2020;20(5):565–574. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
62. Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect*. 2020;81(1):147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.012
63. Amanat F, Stadbauer D, Strohmeyer S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine*. 2020;26:1033–1036. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037713
64. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506

ОБ АВТОРАХ

***Тимур Ильдарович Миннуллин**, кандидат медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

AUTHORS INFO

***Timur I. Minnullin**, candidate of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Alexander V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Сергей Викторович Чепур, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Иван Владимирович Фатеев, доктор медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vn-t@mail.ru

Sergey V. Chepur, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Evgeny V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Ivan V. Fateev, doctor of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mail.ru.

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Vasily N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn-t@mail.ru