

## ФЕНОМЕН АНТИТЕЛО-ЗАВИСИМОГО УСИЛЕНИЯ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Демьяненко А.В.<sup>1</sup>, Пузырева Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Автор, ответственный за переписку:** Демьяненко Анастасия Владимировна  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. a79831137252@mail.ru

### Резюме

Формирование вирусспецифических антител считаются защитным противовирусными механизмом макроорганизма и играет важную роль в борьбе с вирусными инфекционными заболеваниями. Однако специфические антитела могут помогать в работе инфекционного агента. Данное явление называется ADE- антителозависимое усиление инфекционного процесса. Антителозависимое усиление инфекционного процесса возникает при налчии специфических антител, которые усиливают проникновение вируса в клетку, а именно в моноциты\макрофаги и гранулоцитарные клетки, взаимодействуя с Fc и/или рецепторами комплемента. Данный процесс имеет место быть у вирусов, представляющих различные семейства и роды, которые имеют значение для мирового здравоохранения. Данные инфекционные агенты имеют некоторое сходство, например преимущественная репликация в макрофагах, антигенное разнообразие и способность к сохранению.

На сегодняшний день быстрое распространение недавно появившегося коронавируса с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), вызывающего коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19), затронуло огромное количество человек. Пандемия коронавируса является серьезной проблемой. В обзоре литературы описаны пять механизмов развития антителозависимого усиления на примере вируса Денге, вируса иммунодефицита человека, вируса Эбола, коронавируса. Описаны стадии развития этого феномена. Известно о формировании феномена антителозависимого усиления при соматических заболеваниях, например при сахарном диабете первого типа.

После изучения данного вопроса было описано множество подходов к разработке вакцин с минимальным риском или без риска для антителозависимого усиления. Для этой цели важна идентификация вирусных эпитопов, связанных с антителозависимым усилением или их нейтрализация. Кроме того, понимания процессов, происходящих в клетке, после проникновения вируса через антителозависимое усиление стало решающим для разработки эффективных способов профилактики и лечения. Однако механизмы антителозависимого усиления все еще нуждаются в более глубоком понимании.

**Ключевые слова:** антителозависимое усиление, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лихорадка Денге, вакцинаци. вирус Коксаки типа В.

### Список сокращений

ВИЧ - вируса иммунодефицита человека

США - Соединенные Штаты Америки

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

ADE- antibody-dependent enhancement

AЗУ-антителозависимое усиление

### Введение

После прикрепления инфекционной частицы к мембране на поверхности клетки начинается вирусный процесс, при котором специфические рецепторы клетки связываются с поверхностным вирусным белком. Чтобы блокировать это вирусное прикрепление к клеткам-мишеням, секретируются антитела, которые специально нацелены на белки вирусной поверхности. Они контактируют с вирусом, ослабляя их инфекционную способность. Однако существуют антитела, которые при связывании с вирусными поверхностными белками способствуют вирусной инвазии при определенных условиях и усиливают инфекционный процесс. Этот эффект называется антителозависимым усилением [30]. В 2020 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала статистику, согласно которой 7 место из 10 ведущих причин смерти занимают инфекционные заболевания [1]. Одно из значений в борьбе с инфекционными агентами принадлежит иммунитету, который зависит от многих факторов.

Феномен антителозависимого усиления (АЗУ) инфекции впервые был описан в

работе R. A. Hawkes в 1964 г. [13]. Он первым заметил, что при заражении куриного эмбриона флавивирусами при наличии там специфических антител “выход” вируса увеличивался. Далее в 70-х годах 20 века, учеными была обнаружена роль АЗУ в патогенезе тяжелых форм лихорадки Денге. У больного, в крови которого были обнаружены специфические антитела, отмечалось более тяжелое течение при заражении другим серотипом [12].

Существует два основных варианта феномена АЗУ: первый, при котором вирусспецифическое антиитело облегчает проникновение инфекционного агента в фагоцитирующие клетки макроорганизма и второй, когда происходит усиление инфекционного процесса путем взаимодействия с Fc-рецептором (FcR) и/или рецептором комплемента. Этот феномен проявлялся в ответ на образование антител изотипа IgG1: это сиалогликопротеины FcγRI, FcγRII и FcγRIII (CD16). Рецептор FcγRI в основном находится на поверхности фагоцитирующих клеток человека и активно взаимодействует с IgG. Поэтому он наиболее часто встречается при появле-

нии феномена антитело-зависимого усиления инфекционного процесса [21]. Во время взаимодействия комплекса “антитело-возбудитель” с Fc- рецепторами и рецепторами комплемента моноцитов изменяется тропность возбудителя.

Наибольшее значение имеет усиление связи между инфекцией и клетками-мишенями. Явление АЗУ было замечено более чем у 40 видов вирусов. Эти вирусы имеют несколько различных антигенов, некоторые стимулируют нейтрализующие антитела, другие активизируют усиленные антитела. Примером можно считать патогенез коронавируса SARS-CoV на начальном этапе не может проникнуть в моноциты/макрофаги из-за отсутствия на них узнаваемых рецепторов. Через некоторое время после попадания вируса в организм, начинается выработка антител к оболочке коронавируса, с помощью которых вирус приобретает способность к проникновению в моноциты/макрофаги через FcγRIIA-рецептор, утяжеляя течение болезни [31].

ADE состоит из двух этапов. Вначале появляется внешний путь антитело-зависимого усиления инфекционного процесса, с образованием на поверхности макрофагов\моноцитов комплексов специфических антител с помощью Fc-фрагмента с рецептором Fc и/или с рецепторами комплемента. Этот процесс способствует активному распространению вируса по фагоцитам. Внутриклеточное антитело-зависимое усиление инфекционного процесса наступает, когда комплексы «вирусспецифическое антитело» дают сигналы, блокирующие клеточную защиту против вирусом, и тем самым способствуют внутриклеточной персистенции инфекции, что клинически проявляется вирусемией.

Исследователи предполагают, что в основе АЗУ лежит пять механизмов и что

все пять активно используются разными вирусами и не обязательно облегчаются единственным вариантом.

Первый механизм, когда АЗУ развивается после предшествующего инфекционного процесса, то есть в сенсibilизированном организме с зависимостью от FcR. FcR находятся на клетках иммунитета и являются рецепторами, нацеленными на участки Fc на антителах [7]. При взаимодействии антитела и поверхностного вирусного белка образуется комплекс антитело-вирус. Комплекс облегчает присоединение вируса за счет взаимодействия Fc-части антитела и его рецептора на поверхности определенных клеток. Данный механизм был обнаружен у вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса денге и вируса Западного Нила. Среди них лихорадка денге является болезнью, наиболее сильно проявляющейся АЗУ [6], что может привести к глобальной эпидемией.

Вирус лихорадки Денге (DENV) проникает в эндосомы клетки, на которых есть рецепторы: toll-подобный рецептор 3 (toll-like receptor, TLR-3) — распознает двухцепочечную РНК (dsRNA) вируса; TLR8 — распознает G-богатые олигонуклеотиды; TLR7 — распознает ssРНК. После работы рецепторов начинается активная выработка интерферонов и противовоспалительных цитокинов [25]. Данная реакция ограничивает инфекционный процесс и защищает соседние клетки, которые становятся невосприимчивыми к вирусу [26]. Антитела, которые являются специфическими к В- и Т-клеткам лихорадки Денге образуются спустя шесть суток после появления вируса в организме и полностью контролируют развитие инфекции. Нейтрализующая активность специфических антител к лихорадке Денге проявляется блоком взаимодействия вируса и рецептора клетки.

При вторичном инфицировании реакция организма на DENV не похожа на типичный иммунный ответ. Во-первых наблюдается антигенный импринтинг или феномен первичного антигенного греха, затем происходит феномен антителозависимого усиления инфекционного процесса. Комплекс, который состоит из молекулы вируса Денге и специфического антитела запускает обратные регуляторы инфекции через Fc рецептор. Клетка не узнает вирус, а значит, не происходит производство интерферонов и интерлейкинов. Таким образом, клетки не защищают себя и ограничения процесса не происходит. В клетках идет активное размножение вируса Денге [14]. Из этого следует, что при вторичном инфицировании течение болезни становится более тяжелым. В 2019 г. в США было разрешено использование живой аттенуированной вакцины от лихорадки Денге лишь в ограниченном количестве. Причина этого ограничения связана с опасением, что вакцина увеличит шанс развития АЗУ у вакцинированных людей [20].

Второй механизм АЗУ развивается в результате персистирующего инфекционного процесса и зависит от C3. Комплемент C3 активируется классическим путем с помощью связывания антитела с поверхностным белком вируса, далее комплекс вирус–антитело–комплемент способствует усилению адгезии вируса. Рецептор комплемента располагается на иммунных клетках, фолликулярных дендритных клетках и гладкомышечных клетках [7].

В этом механизме АЗУ молекулы C1q, входящие в состав комплемента C1, действуют совместно с проэнзимом сериновой протеазы, C1r и C1s. После связывания C1q с антителом C1r и C1s отходят от C1q под действием индукции ингибитора C1 в плазме крови. Затем C1s расщепляет

комплемент C2 и C4, позволяя C1q активировать комбинацию между удаленным эффекторным комплементом C3 и его рецепторами на клетках. Так происходит связывание вируса и комплемента. Данный вариант развития феномена антителозависимого усиления инфекционного процесса лежит в основе вируса Западного Нила и ВИЧ-инфекции. При ВИЧ-инфекции существует этапность в развитии антителозависимого усиления. Сначала феномен реализуется через V3-петлю gp120 (по типу FcR-ADE); по типу C - АЗУ феномен начинает проявляться перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции [24].

Третий механизм АЗУ инфекционного процесса может существовать и без предшествующей сенсibilизации организма инфекционным антигеном и зависит от C1q. Комплексы вирус–антитела объединяются C1q, происходит соединение капсулы вируса и мембраной клетки [28]. Прочное объединение антител и вирусов вызывает образование C1q-вирус-антитело. Данный комплекс образуется на поверхности клеток, запуская сигнальный путь внутри клеток, далее способствуя связыванию вируса и его специфического рецептора, а также эндоцитозу клеток-мишеней. Бывают случаи, когда C1q связывается напрямую с gp41, который является одним из гликопротеинов на внешней мембране вируса во время ВИЧ-инфекции. Рецепторы C1q обнаруживаются моноцитах/макрофагах, нейтрофилах, В-клетках, фибробластах, гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках. Таким образом, ADE, опосредованный C1q, объясняет, почему на начальных этапах противовирусная сыворотка активизирует инфекцию в немногочитах. Данный путь также присущ вирусу Эбола. ADE, который образовался при лихорадке

Эбола развивается в результате взаимодействия образующихся вирусспецифических антител с вирусом и Fc1-рецептором или компонентом комплемента C1q и его рецептором (C1ADE) у макрофагов [22].

Четвертым механизмом АЗУ является снижение уровня экспрессии противовирусных генов через активацию определенных эффектов клеток-мишеней, таких как эндоцитоз [27]. Этот механизм был выявлен у вируса реки Росс. В ходе этого механизма вирусы полагаются на Fc-рецепторы, которые под действием АЗУ усиливают проникновение вируса, а контакт между вирусом и вирусным рецептором снижается. Данный процесс появляется при размножении вируса, приводя к подавлению противовирусных генов. Примером таких генов является фактор некроза опухоли (TNF). Вирус имеет возможность в данном случае иммунологически избежать [18]. Такой же путь существует у лихорадки Денге.

Последним вариантом АЗУ является усиление слияния вирусов и клеток за счет изменения конформации вирусного белка путем его связывания с антителом. Это было обнаружено при ВИЧ-инфекции Салливаном и его коллегами. Моноклональные антитела распознают gp120 на наружной мембране ВИЧ и образуют конгломерат, состоящий из антитела и субъединицы вируса, образуя субнейтрализующей концентрации. Затем это организует структурные изменения в остаточных субъединицах и способствует слиянию вирусов и клеток-мишеней через мембрану путем активации вирусного гликопротеина. Специфическое антитело к gp120 также будет регулировать взаимодействие между gp120 и вирусным лигандом CCR5 [11].

После декабря 2019 г., весь мир погрузился в пандемию Новой коронавирусной инфекции COVID-19. Механизм развития и быстрого прогрессирования атипичной пневмонии оставался неясным до некоторого времени. Многими коллективами авторов было доказано наличие феномена АЗУ у больных с этой новой инфекцией [10, 23, 33]. В 2005 г. команда китайских ученых разработала первую вакцину против SARS, которая полностью блокировала и препятствовала развитию вирусемии SARS-CoV в модифицированном аттенуированном белке вируса оспы [17]. В 2019 г, когда началась эпидемия атипичной пневмонии в Китае, на введение первой вакцины в организме больного увеличивается синтез большого количества нейтрализующих антител (S-IgG). Эти антитела эффективно снижали вирусную нагрузку в верхних дыхательных путях, однако, они также усиливали и эффект повреждение легочной ткани. Была обнаружена положительная корреляция степенью повреждения легких и количеством антител в сыворотке крови [4].

Существует два основных типа макрофагов. Первый- активированный макрофаг (M1), он запускает синтез провоспалительных факторов. Данный тип имеет все возможности для фагоцитоза. Второй тип- альтернативно активированный макрофаг (M2), который обладает противовоспалительными функциями, влияет на заживление ран. Антитело против спайка SARS-CoV изменяет функцию макрофагов M2 путем связывания с FcR. Затем эндоцитоз гликопротеина и иммунодепрессия в макрофагах ослабляются, в то время как обогащение цитокинами увеличивается. Макрофаги M1, которые должны восстанавливать патологические повреждения в легких, наоборот провоцируют и способствуют возникновению воспаления [16].

Существует мнение, что при некоторых инфекционных нозологиях сформированные антитела не приводят к выздоровлению, а наоборот приводят к прогрессированию инфекционного процесса. Примерами могут служить лихорадка Денге [27, 3], ВИЧ-инфекция [24], новая коронавирусная инфекция COVID-19 [30]. Этот процесс называется феноменом антителозависимого усиления инфекционного процесса.

Феномен АЗУ инфекционного процесса, довольно часто работает совместно с антигенным импринтингом. Иммунная система при появлении нового серотипа вируса начинает вырабатывать антитела, на предыдущий вариант антигена. Данные антитела не в силах справиться с новым вариантом вируса и образуется, так называемое “слепое пятно”, при котором выработанные антитела не могут повлиять на антиген, а быстрое производство новых антител невозможно, из-за наличия уже образованных. Эти перекрестные антитела могут образовывать феномен АЗУ инфекции [8]. Существует мнение, что АЗУ может усугублять соматические заболевания, например СД 1 типа, при котором подвергаются разрушению бета-клетки поджелудочной железы. Считается, что в патогенезе данной нозологии участвуют как внутренние (генетические факторы), так и внешние факторы.

Внешним фактором является вирус Коксаки типа В (CV-B), энтеровирус семейства *Picornaviridae*. Доминирующим антигеном этого вируса является структурный белок-антиген VP4 [2]. Он координирует попадание вируса в клетку, но антитела к VP4 не блокируют инфекцию, а запускают механизм ее антителозависимого усиления [14]. Повторное инфицирование вирусом Коксаки типа В в сочетании с АЗУ стимулируют активный

синтез IFN- $\alpha$ , который способствует развитию аутоиммунных реакций в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у пациентов, которые имеют предрасположенность к СД первого типа. В это же время моноциты распространяют вирус по клеткам поджелудочной железы [2, 14].

АЗУ может наблюдаться при вакцинации. Для его устранения необходимо в состав вакцины включать антигенный компонент без эпитопов, вызывающий синтез антител с перекрестной специфичностью. Данные антитела не блокируют синтез инфекции, но взаимодействуют с Fc- или C-рецепторами на поверхности моноцитов/макрофагов [29,5]. Другим вариантом является развитие в организме антител к специфическому инфекционному процессу, но без полноценного Fc-участка антитела. Для этого необходимо использовать векторную вакцину или ДНК-вакцину [9].

Современной векторной вакциной является Спутник. В состав препарата входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген белка S - вируса SARS-CoV-2. .

В нашей стране большая часть населения была привита векторной вакциной Спутник. В некоторых других странах активно используют вакцины Pfizer и Moderna. Данные вакцины разработаны на базе генетической информации SARS-CoV-2 в форме мРНК. Она содержит код-спайк-белок. Код транспортируется в клутку при помощи наночастиц. Данные частицы не наносят вред клетке и не несут опасность человеческому организму.

Через некоторое время иРНК исчезает. Она не влияет на структуру и работу человеческой ДНК. После разрушения

мРНК дальнейшее производство антигена прекращается.

Главным плюсом мРНК-вакцин является быстрая реакция на изменчивость вируса. А также быстрое производство: за несколько недель производится большее количество доз [32].

Pfizer также является РНК-вакциной. Обе вакцины показали хороший результат [19]. На данный момент сложно сказать какой механизм действия вакцины является более успешным, но РНК-вакцины имеют ряд преимуществ.

### Заключение

Делая выводы из всех вышеприведенных данных, можно заметить, что не все реакции нашей иммунной системы

направлены на защиту организма. В своем порыве быстрее защитит, наш организм отвечает слишком бурно, что приводит к таким понятиям как феномен антитело-зависимого усиления инфекционного процесса и антигенного импринтинга. ADE – частый процесс, возникающий при инфекционных болезнях, вакцинопрофилактике и лечении иммуноглобулинами. Существующий лозунг вакцинопрофилактики «чем выше титр антител, тем сильнее иммунитет», не является истинным при вероятности развития антитело-зависимого усиления инфекции. Данный феномен должен заставить медицинское сообщество по новому оценить подходы к иммунологической безопасности населения, которое имеет антитела к различным инфекциям.

### ЛИТЕРАТУРА

Всемирная организация здравоохранения. . <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Дата последнего обновления: October 15 2021. Дата последнего доступа: October 21 2021.

Supotnickij M.V. Unwelcome immunology. Aktual'naja infektologija. 2016;2(11):73-97. Russian (Супотницкий М.В. Неудобная иммунология. Актуальная инфектология. 2016;2(11):73-97.)

Balsitis S.J., Williams K.L., Lachica R. et al. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification. PLoS Pathog. 2010;6(2):e1000790. doi: 10.1371/journal.ppat.1000790.

Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S. et al. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.

Crill W.D., Hughes H.R., Trainor N.B. et al. Sculpting humoral immunity through dengue vaccination to enhance protective immunity // Frontiers in Immunology. 2012;3:334. doi: 10.3389/fimmu.2012.00334.

de Alwis R., Chen S., Gan E.S. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. EBio-Medicine. 2020;55:102768. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102768

Dustin M.L. Complement Receptors in Myeloid Cell Adhesion and Phagocytosis. Microbiol Spectr. 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.MCHD-0034-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.

Fierz W., Walz B. Antibody Dependent Enhancement Due to Original Antigenic Sin and the Development of SARS. Front Immunol. 2020;11:1120. doi: 10.3389/fimmu.2020.01120.

Flingai S., Plummer E.M., Patel A. et al. Protection against dengue disease by synthetic nucleic acid antibody prophylaxis/immunotherapy. Sci Rep. 2015;5:12616. doi: 10.1038/srep12616.

- Fung T.S., Liu D.X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529–557. doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759.
- Guillon C., Schutten M., Boers P.H. et al. Osterhaus AD. Antibody-mediated enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infectivity is determined by the structure of gp120 and depends on modulation of the gp120-CCR5 interaction. *J Virol.* 2002;76(6):2827–34. doi: 10.1128/jvi.76.6.2827-2834.2002.
- Halstead S.B., Mahalingam S., Marovich M.A. et al. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(10):712–22. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70166-3.
- Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1964;43:465–482. doi: 10.1038/icb.1964.44.
- Jaïdane H., Hober D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34(6 Pt 1):537–48. doi: 10.1016/j.diabet.2008.05.008.
- Kurosu T. Quasispecies of dengue virus. *Trop Med Health.* 2011;39(4 Suppl):29–36. doi: 10.2149/tmh.2011-S02.
- Linn M.L., Aaskov J.G., Suhrbier A. Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis. *J Gen Virol.* 1996;77 (Pt 3):407–11. doi: 10.1099/0022-1317-77-3-407.
- Liu L., Wei Q., Lin Q. et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4(4) doi: 10.1172/jci.insight.123158.
- Mahalingam S., Lidbury B.A. Suppression of lipopolysaccharide-induced antiviral transcription factor (STAT-1 and NF-kappa B) complexes by antibody-dependent enhancement of macrophage infection by Ross River virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(21):13819–24. doi: 10.1073/pnas.202415999.
- Pfizer. <https://www.pfizer.ru/node/4801>. Дата последнего обновления: Nov 25 2021. Дата последнего доступа: Nov 27 2021.
- Shukla R., Ramasamy V., Shanmugam R.K. et al. Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572681. doi: 10.3389/fcimb.2020.572681.
- Takada A., Ebihara H., Feldmann H. et al. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection // *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 347–56. doi: 10.1086/520581..
- Takano T., Yamada S., Doki T. et al. Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *J Vet Med Sci.* 2019;81(6):911–915. doi: 10.1292/jvms.18-0702.
- Thomas H.I., Wilson S., O'Tolle C.M. et al. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 // *Clin. Exp. Immunol.* 1996;103:185–191. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.951642.x.
- Tsai Y.T., Chang S.Y., Lee C.N., Kao C.L. Human TLR3 recognizes Dengue virus and modulates viral replication in vitro. *Cell. Microbiol.* 2009;11:604–15. doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01277.x.
- Ubol S., Chareonsirisuthigul T., Kasisith J. et al. Clinical isolates of Dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells. *Virology.* 2008;376:290–6. doi: 10.1016/j.virol.2008.03.030.
- Ulrich H., Pillat M.M., Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A.* 2020 Jul;97(7):662–667. doi: 10.1002/cyto.a.24047.
- von Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R. et al. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q. *J Virol.* 2014;88(14):8102–8115. doi: 10.1128/JVI.00649-14.
- Wang Y., Si L., Luo Y. et al. Replacement of pr gene with Japanese encephalitis virus pr using reverse genetics reduces antibody-dependent enhancement of dengue virus 2 infection. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2015;99:9685–98. doi: 10.1007/s00253-015-6819-3.
- Wen J., Cheng Y., Ling R. et al. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *Int J Infect Dis.* 2020;100:483–489. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.015.
- Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y. et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology.* 2014;11:82. doi: 10.1186/1743-422X-11-82.

Yong C.Y., Ong H.K., Yeap S.K. et al. Recent advances in the vaccine development against Middle East respiratory syndrome-coronavirus. *Front Microbiol.* 2019;10:1781. doi: 10.3389/fmicb.2019.01781

Zusammen gegen corona. Information regarding COVID-19 in Germany.  
<https://www.zusammengegencorona.de/ru/der-covid-19-impfstoff-von-moderna-im-ueberblick/>.  
Дата последнего обновления: Nov 12 2021. Дата последнего доступа: Nov 1 2021.