

Что мы знаем про иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции?

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, И.Г. Ульченко

What do we know about the immune response in a new coronavirus infection?

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, I.G. Ulchenko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: антитела, иммунитет, иммуноглобулины, Т-клетки, В-клетки, SARS-CoV2.

Резюме

Что мы знаем про иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции?

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, И.Г. Ульченко

Для разработки эффективной стратегии профилактики современных вирусных инфекций (в частности, коронавирусной инфекции COVID-19), необходимо понимать, как формируется естественный иммунный ответ, а также принцип образования антител различных классов. Биологические свойства антител играют различную роль в формировании клеточной и гуморальной защиты, особым образом влияя на макроорганизм.

Ключевые слова: антитела, иммунитет, иммуноглобулины, Т-клетки, В-клетки, SARS-CoV2.

Abstract

What do we know about the immune response in a new coronavirus infection?

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, I.G. Ulchenko

To develop an effective strategy for the prevention of modern viral infections (in particular, coronavirus infection COVID-19), it is necessary to understand how the natural immune response is formed, as well as the principle of the formation of antibodies of various classes. The biological properties of antibodies play a different role in the formation of cellular and humoral defense, in a special way affecting the macroorganism.

Key words: antibodies, immunity, immunoglobulins, T cells, B cells, SARS-CoV2.

Жукова Наталья Валериевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Килесса Владимир Владимирович, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Костюкова Елена Андреевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Ульченко Ирина Григорьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». medfarmservice_simf@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Шкадова Марина Геннадьевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

*«Желание знать» является самым мощным человеческим двигателем.
(Бернар Вербер)*

Удивительная вещь – познание. Живя сейчас, в первой четверти 21 века, человечество столкнулось с суровой болезнью, которая не прошла мимо ни одного дома, ни одной семьи. Огромное количество людей с различным образом жизни, мироощущением, вероисповеданием, местом жительства вынуждены вникать в особенности течения болезни, способам борьбы с ней и возможностями реабилитации. Имя этого злодея – SARS-CoV-2 или COVID-19. Те же, кто уже справился с болезнью, все чаще произносят загадочные слова «иммунитет» и «антитела». А что же мы с вами все-таки знаем об этой важной функции человеческого организма, кроме того, что иммунитет – это наша защита? Попробуем вспомнить.

Биологические свойства антител

Антителами называются специфические антимикробные гликопротеины, которые являются гуморальными факторами приобретённого иммунитета, относятся к фракции γ -глобулинов плазмы крови и являются продуктами секреторной деятельности плазматических клеток (конечной стадии дифференцировки В-лимфоцитов) [9].

Антитела характеризуются следующими фундаментальными свойствами: специфичностью, валентностью, авидностью и аффинностью.

- **специфичность** – способность распознавать только один антиген из множества;
- **валентность** – способность к одновременному взаимодействию с определённым количеством одинаковых антигенов;
- **аффинность** – степень сродства антигенсвязывающего сайта антитела с антигенной детерминантой возбудителя;
- **авидность** – сила связи между антителом и распознанными антигенами.

Существует 5 классов (**изотипов**) иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, которые отличаются по строению константных участков тяжёлых цепей и функциональными свойствами. Кроме того, выделяют **аллотипы** (отличающиеся по структуре отдельных субъединиц константных участков) и **идиотипы** (по структуре антиген-связывающих участков) иммуноглобулинов [16].

Имуноглобулины разделяются на классы и подклассы, в зависимости от строения константных участков тяжёлых цепей. Отличия между указанными участками определяют особенности функциональных свойств каждого класса иммуноглобулинов. Так как в формировании иммунного ответа к вирусной инфекции IgE и IgD отношения не имеют, то рассмотрим наиболее важные в противовирусном иммунитете антитела: IgG, IgM, IgA

Первыми иммуноглобулинами, вырабатываемыми в начале иммунного ответа на попадание чужеродного антигена в организм, являются антитела класса **IgM**. Для их образования не требуется дополнительного участия лимфоцитов Т-хелперов, которые ответственны за переключения синтеза на другие классы иммуноглобулинов, что и позволяет быстро запустить гуморальные иммунные механизмы защиты организма.

IgM преимущественно циркулируют в кровотоке и составляют 5-10% от всех иммуноглобулинов крови. IgM является пентамером – состоит из пяти субъединиц, каждая из которых имеет по два антигенсвязывающих центра. Длительность полужизни IgM в организме – 5 дней. Данные антитела связываются с антигенами, опсонизируют и усиливают их фагоцитоз, активируют систему комплемента по классическому пути. IgM в связи с большой молекулярной массой не способны проникать через плаценту от матери к плоду, поэтому их повышенное количество к определённому антигену свидетельствует о внутриутробном инфицировании плода. К IgM относятся изогемагглютинины групп крови (антиА и антиВ), гетерофильные антитела и ранний ревматоидный фактор [9].

Специфические IgM вырабатываются в ответ на воздействие определённого антигена. Они начинают синтезироваться при первичном контакте с инфекционным агентом или чужеродным веществом, на несколько дней раньше, чем появляются первые антитела класса IgG. Количество IgM увеличивается в течение первых недель после инфицирования и постепенно снижается до полного исчезновения. IgM сменяются IgG, которые обеспечивают длительную защиту от инфекций [16].

Имуноглобулины класса А – гликопротеины, которые синтезируются в основном плазматическими клетками слизистых оболочек в ответ на местное воздействие антигена.

В организме человека IgA существует в двух формах – сывороточной и секреторной. Время их полужизни – 6-7 суток. Секреторный IgA обладает димерной структурой и устойчив к воздействию ферментов благодаря особенностям строения. Секреторный IgA находится в слезах, поте, слюне, молоке и молозиве, секретах бронхов и желудочно-кишечного тракта и защищает слизистые оболочки от инфекционных агентов. 80-90% циркулирующих в крови IgA состоят из сывороточной мономерной формы данного класса антител. IgA входят во фракцию гамма-глобулинов и составляют 10-15% от всех иммуноглобулинов крови [9].

Антитела класса IgA являются важным фактором местной защиты слизистых оболочек. Они связываются с микроорганизмами и предотвращают их проникновение с внешних поверхностей вглубь

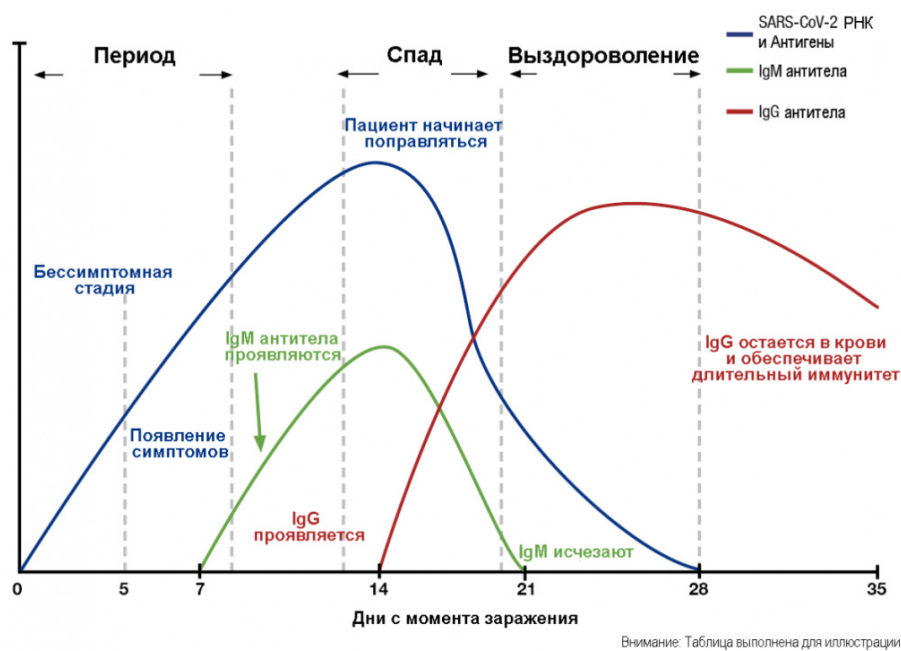


Рис. 1. Динамика уровня антител при COVID-19 инфекции

тканей, усиливают фагоцитоз антигенов путем активации комплемента по альтернативному пути. Достаточный уровень IgA в организме препятствует развитию IgE-зависимых аллергических реакций. IgA не проникают через плаценту, но поступают в организм ребенка с молоком матери при кормлении [7].

Основными иммуноглобулинами, которые обеспечивают длительную гуморальную защиту от повторного инфицирования, являются **иммуноглобулины класса G**. IgG составляют 70-80% от всех иммуноглобулинов крови. Время их полужизни в организме – 21-24 дня. Они нейтрализуют токсины, вирусы, опсонизируют антигены, усиливая их фагоцитоз, активируют систему комплемента по классическому пути. Данный класс антител способен проникать во внесосудистое пространство и выполнять защитную функцию в тканях. IgG – единственный вид иммуноглобулинов, который проникает через плаценту от матери к плоду и защищает ребенка в течение первых 4-6 месяцев жизни от возбудителей инфекций, с которыми ранее контактировала мать [7].

Специфические IgG вырабатываются в ответ на воздействие определенного антигена. Они начинают синтезироваться при первичном контакте с инфекционным агентом или чужеродным веществом, но позже, чем антитела класса IgM. Затем количество IgG постепенно увеличивается в течение нескольких недель после начала инфекции и потом снижается до уровня, который в норме в течение многих лет сохраняется в крови. Повторное воздействие антигена вызывает быструю выработку большого количества IgG, что препятствует новому инфицированию. Данная особенность работы иммунной системы взята за основу при проведении

вакцинации с использованием антигенов различных микроорганизмов [16].

Существует несколько подклассов IgG: IgG-1, IgG-2, IgG-3, IgG-4. Снижение уровня отдельных субклассов бывает причиной рецидивирующих инфекций. При этом дефицит иногда длительно не обнаружен, так как общий показатель IgG может находиться в пределах референсных значений. Дефицит или гиперпродукция суммарного IgG могут быть изолированными или сочетаться с изменением уровня других классов иммуноглобулинов. Например, недостаточный уровень IgG-2 и IgG-4 нередко сопровождается дефицитом IgA [16].

В силу того что у разных людей COVID-19 может протекать в разных формах, диагностика представляет некоторые сложности. ПЦР может давать ложноотрицательный результат на начальных стадиях болезни при низкой интенсивности размножения вируса. Антитела IgG вырабатываются не сразу, а через 10-14 дней от начала инфекционного процесса, поэтому могут использоваться только для диагностики по факту уже перенесенной болезни. Важным фактором в диагностике может служить определение IgM, которые начинают выделяться организмом в ответ на внедрение вируса уже через несколько дней. Это исследование выполняется для диагностики бессимптомного течения болезни в первые несколько дней после заражения (антитела этого вида исчезают из крови примерно через неделю после первичного инфицирования). IgM могут быть выявлены до того, как вирус размножится в достаточном количестве, чтобы был получен положительный анализ ПЦР, и раньше, чем появляются антитела IgG; таким образом, можно получить нужный фактор для диагностики в тот период, в который определение инфекции затруднено [14].

Иммуноглобулины класса G (IgG) начинают вырабатываться примерно с 6-го дня заболевания, достигая максимума на 9-18-й день. IgG могут сохраняться в крови длительное время, формируя специфический иммунный ответ на инфекцию. Выявление IgG к шиповидному (S) белку возбудителя новой коронавирусной инфекции COVID-19 подтверждает факт встречи с вирусом и позволяет судить о наличии защитного иммунитета к COVID-19 [12, 14].

С оговорками, на сегодняшний день – большинство исследователей указывают на то, что уровень антител класса IgM снижается и (у части пациентов) исчезает к 7-8 неделе от появления симптоматики; при этом IgG продолжают определяться более 10 недель. Как долго – неизвестно (из-за малого срока изучения инфекции, вызванной SARS-CoV-2). Серологические методы имеют важное значение для общественного здравоохранения и клинического применения для мониторинга пандемии COVID-19 и принятия ответных мер.

Чаще всего антитела обнаруживаются через 1-3 недели после появления симптомов, и в это время данные свидетельствуют о том, что заразность, вероятно, значительно снижается и что у них сформировалась некоторая степень иммунитета от будущей инфекции. Тем не менее, необходимы дополнительные данные, прежде чем изменять рекомендации общественного здравоохранения на основании результатов серологических тестов, включая решения о прекращении физического дистанцирования и использовании средств индивидуальной защиты [6].

Широко доступные серологические тесты на SARS-CoV-2 могут сыграть важную роль в понимании эпидемиологии вируса среди населения в целом и выявлении групп с повышенным риском заражения. В отличие от методов прямого обнаружения, таких как амплификация вирусной нуклеиновой кислоты или тесты на обнаружение антигена, которые могут выявить остро инфицированных людей, тесты на антитела помогают определить, был ли тестируемый ранее инфицированным, даже если у этого человека никогда не было симптомов. Серологические тесты выявляют излечившуюся или перенесенную вирусную инфекцию SARS-CoV-2 косвенно, измеряя гуморальный иммунный ответ человека на вирус. Таким образом, серологические тесты обычно не заменяют методы прямого обнаружения в качестве основного инструмента для диагностики активной инфекции SARS-CoV-2, но они имеют несколько важных областей применения для мониторинга и реагирования на пандемию Covid-19 [14].

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) – это глобальная пандемия, унесшая более миллиона жизней во всем мире и затронувшая несчетное количество других. Разработка эффективных вакцин и методов лечения требует понимания того, как вирус и иммунный ответ влияют на патологию за-

болевания и как адаптивная иммунная система распознает и в конечном итоге уничтожает вирус. На сегодняшний день большинство усилий сосредоточено на опосредованном В-клетками ответе антител на вирус. Примечательно, что подавляющее большинство текущих усилий по разработке вакцины сосредоточено на получении нейтрализующих антител к вирусу, чаще всего путем иммунизации белком spike (S) коронавируса 2 (SARS-CoV-2) при тяжелом остром респираторном синдроме или даже просто рецептор-связывающий домен (RBD) белка S [12]. Менее понятно, как цитотоксические CD8 + Т-клетки распознают и очищают инфицированные клетки. У людей, выздоровевших от близкородственного коронавируса SARS-CoV, вирус-специфические CD8 + Т-клетки памяти сохраняются в течение как минимум 6-11 лет, тогда как В-клетки памяти и антивирусные антитела в значительной степени не обнаруживаются в эти более поздние моменты времени [8, 11]. Точно так же реакция антител на SARS-CoV-2 может быть обнаружена у большинства пациентов с COVID-19 через 10-15 дней после появления симптомов, но у многих пациентов реакция снижается до исходного уровня в течение 3 месяцев [10]. Эти результаты показывают, что вакцины, ориентированные исключительно на выработку нейтрализующих антител к S-белку, могут быть недостаточными для выработки длительного иммунитета к коронавирусам. У мышей, инфицированных SARS-CoV, вирус-специфических CD8 + Т-клеток достаточно для увеличения выживаемости и уменьшения клинического заболевания [15], а иммунизация одним иммунодоминантным Т-клеточным эпитопом CD8 + обеспечивает защиту от летальной вирусной инфекции [4]. Эти исследования подчеркивают важность понимания естественного ответа CD8 + Т-клеток на SARS-CoV-2 как пути к разработке более долговечных вакцин.

Хотя пептидные пулы могут выявить CD8 + Т-клеточные ответы у пациентов с COVID-19 [2,3], они не идентифицируют, какие конкретные эпитопы распознаются. Эти эпитопы различались для разных типов HLA по общему количеству распознаваемых эпитопов и по белкам, в которых они находятся. Это подчеркивает важность поиска ассоциаций MHC с исходом заболевания у пациентов с COVID-19 и подробного отслеживания аллелей MHC при иммунном мониторинге испытаний вакцин.

Знание идентичности этих эпитопов дает возможность быстро отслеживать Т-клетки, реагирующие на SARS-CoV-2, у пациентов с различным течением заболевания и оценивать эффективность вакцин в выработке ответов, имитирующих естественную инфекцию. Кроме того, измерение реактивности по отношению к идентифицированным нами эпитопам может служить основой для диагностики на основе Т-клеток, аналогичной анализу высвобождения IFN- γ , используемому для тестирования на туберкулез [1]. Тестирование на основе Т-клеток может быть важным дополнением к серологическо-

му тестированию, поскольку недавние отчеты показали быстрое снижение иммуноглобулиновых G (IgG) ответов после вирусной инфекции, при этом 40% бессимптомных лиц становятся серонегативными в течение 3 месяцев [6]. Кроме того, Т-клетки памяти могут сохраняться дольше, чем антитела или В-клетки памяти, как это наблюдалось в случае SARS-CoV [5, 8, 11].

Литература

1. Albert-Vega C., Tanfiki D.M., Trouillet-Assant S. et al. Immune Functional Assays, From Custom to Standardized Tests for Precision Medicine. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2367
2. Altmann D.M., Boyton R.J. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci. Immunol.* 2020; 5: eabd 6160
3. Braun J., Loyal L., Frensch M., Wendisch D. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020; (Published online)
4. Channappanavar R., Fett C., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Virol.* 2014; 88: 11034-11044
5. Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020; 584: 457-462
6. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26: 1200-1204
7. Назаренко Г. П., Кишкун А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – 533 с.
8. Peng H., Yang L.T., Wang L.Y. et al. Long-lived memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology.* 2006; 351: 466-475
9. Рабзон А., Ройт А. Основы медицинской иммунологии. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
10. Seow J., Graham C., Merrick B. et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>
11. Tang F., Quan Y., Xin Z.T. et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J. Immunol.* 2011; 186: 7264-7268
12. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Sinai Immunology Review Project/ Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020; 52: 910-941
13. Wilson D. McGraw-Hill Manual of Laboratory and Diagnostic Tests 1st Ed. Normal, Illinois, 2007: 666 p.
14. Zhang W, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9: 386-389.
15. Zhao J., Zhao J., Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J. Virol.* 2010; 84: 9318-9325
16. Ярыгин А. А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.