

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2021.4.121>

А. М. Цыганков, В. В. Янченко

ОТВЕТЫ АДАПТИВНОЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА НА SARS-COV-2

УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»

Адаптивная система иммунитета (далее СИ) важна для борьбы с вирусными инфекциями. Основными компонентами адаптивной иммунной системы являются В-лимфоциты, CD4 и CD8 Т-лимфоциты. В статье нами были проанализированы публикации, посвященные гуморальным и клеточным ответам людей на инфицирование SARS-CoV-2. Болезнь COVID-19 привела к высокой заболеваемости и смертности во всем мире за короткий срок. Научные достижения в понимании новой болезни были необычайно быстрыми, что является свидетельством работы международного научного сообщества, как в академических, так и в промышленных кругах в крайне напряженных условиях. В этой статье мы рассмотрим нынешнее понимание ответов адаптивного иммунитета при COVID-19 и вакцинации. Следует учитывать, что иммунный ответ способствует не только защите хозяина, но и иммунопатологии. Получив ответы на вопросы, касающиеся адаптивного иммунного ответа на SARS-CoV-2, можно решать практические задачи, которые стоят перед специалистами здравоохранения и обществом.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, лимфоциты, адаптивный иммунный ответ.

А. М. Cygankov, V. V. Yanchenko

RESPONSES OF THE ADAPTIVE SYSTEM OF IMMUNITY TO SARS-COV-2

The adaptive immune system is important for fighting viral infections. The main components of the adaptive immune system are B-lymphocytes, CD4 and CD8 T-lymphocytes. In this article we reviewed publications dealing with humoral and cellular responses in humans to SARS-CoV-2 infection. The COVID-19 disease in question has resulted in high morbidity and mortality worldwide in a short period of time. Scientific advances in understanding the new disease have been extraordinarily rapid, a testament to the work of the international scientific community, both in academia and industry, under extremely stressful conditions. In this article we will look at the current understanding of adaptive immunity responses in COVID-19 and vaccination. It should be borne in mind that the immune response contributes not only to host protection but also to immunopathology. By obtaining answers to questions concerning the adaptive immune response to SARS-CoV-2, the practical challenges facing health professionals and society can be addressed.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, lymphocytes, adaptive immune response.

Введение. Общий объем данных по адаптивным иммунным ответам при COVID-19 увеличивается, как и объем информации о поствакцинальном иммунитете. Продолжающаяся пандемия, унесшая жизни более 3 миллионов человек, требует быстрой интерпретации имеющихся данных. СИ условно разделена на врожденный иммунитет и адаптивный. Важно учесть, что адаптивные иммунные реакции и иммунная память важны для контроля и излечения от большинства вирусных инфекций, также для успешной вакцинации [10].

Любой вирус, который вызывает заболевание у человека, должен иметь по крайней мере один иммунный механизм уклонения. Без способности уклониться от иммунной системы вирус обычно безвреден. Понимание иммунного уклонения важно для по-

нимания патогенеза вирусной инфекции, а также для понимания неэффективной работы иммунной системы и низкой эффективности от вакцинации. В случае SARS-CoV-2 вирус необычайно эффективен в уклонении от ранних врожденных иммунных реакций, в первую очередь связанных с ИФН 1 и 3 типа [3].

Врожденный иммунный ответ служит трем основным целям: 1) ограничение репликации вируса внутри инфицированных клеток; 2) создание противовирусного состояния; 3) вовлечение адаптивного иммунитета. При достижении первых двух целей замедляется репликация и распространение вируса. Третья цель характеризует взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунного ответа [2].

Адаптивный ответ характеризуется медленностью из-за отбора и клонирования вирус-специфиче-

ских клеток из пула наивных В- и Т-лимфоцитов: через несколько дней после представления антигенов. Популяции эффекторных Т-лимфоцитов (CD8 и CD4) и эффекторных В-лимфоцитов пролиферируют и дифференцируются параллельно, чтобы быстро и целенаправленно очистить организм от инфицированных клеток и циркулирующих вирионов. По этим причинам важно измерять антиген-специфичные CD4 Т-клетки, CD8 Т-клетки и антитела у одних и тех же индивидуумов. Чрезмерный местный и системный ответ на повторное заражение SARS-CoV-2 может быстро устранить вирус, но может привести к иммунопатологии. Устойчивый ответ в дыхательных путях потенциально уменьшает клинические проявления, но вирус способен выделяться в окружающую среду. Последний сценарий описывает (бес) малосимптомные случаи, что значимо для распространения в популяции.

Материал и методы

Был проведен поиск медицинской литературы по теме гуморальных и клеточных ответов на инфекцию COVID-19 с использованием систем PubMed, Google Scholar, а также публикаций и материалов других систем по данной теме. Были обобщены и проанализированы данные русскоязычных и англоязычных источников, опубликованных за 2020 год и начало 2021 года.

Результаты и обсуждение

В этой статье отражена актуальная информация в области знаний об адаптивных реакциях иммунитета к SARS-CoV-2.

СИ функционирует на уровне врожденной и адаптивной системы иммунитета. Каждая из них состоит из разных типов клеток, выполняющих различные функции. Адаптивная СИ состоит из трех типов клеток: В-клеток, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. В-клетки выделяют антитела различных классов. CD4⁺ Т-клетки выступают в роли вспомогательных и эффекторных клеток. CD8⁺ Т-клетки приводят к цитолизу инфицированные клетки. Важно отметить, что адаптивные иммунные ответы необходимы для контроля и устранения вирусных инфекций, а более всего иммунная память имеет значимость при вакцинации и повторных встречах с инфекционными агентами [1].

При инфекции СИ производит клетки памяти. Т-клетки памяти сохраняются в организме, чтобы дать усиленный и ускоренный ответ на повторное заражение. Ответы фолликулярных Т-клеток (Тф) могут усиливать ответы В-клеток памяти при повторной инфекции, что особенно усиливает гуморальный ответ. По этим причинам, основная цель всех вакцин заключается в том, чтобы иметь клетки памяти не только местные, но и те, которые готовы перемещаться по организму [4].

В простой модели COVID-19 временной задержки во врожденных иммунных ответах достаточно для того, чтобы привести к бессимптомной инфекции или клинически легкой степени тяжести болезни, потому что реакции Т-лимфоцитов и антител происходят сравнительно быстро и контролируют инфекцию. Присутствие Т-лимфоцитов и антител связано с успешным разрешением болезни средней степени тяжести. Исследования пациентов с COVID-19 показали, что специфические Т-клеточные реакции в значительной степени связаны с более легким заболеванием [6]. Если врожденный иммунный ответ затягивается из-за эффективного уклонения от вируса и/или дефектов врожденного иммунитета, то вирус получает преимущество в репликации в органах дыхания; развивающийся адаптивный ответ становится неэффективным, часто пагубным. Нейтрофилы и макрофаги пытаются контролировать вирус. Это решение оказывается несостоятельным. Стало очевидным, что ранние адаптивные иммунные ответы очень полезны, а поздние просто слишком поздние [36].

Т-клеточные ответы

Т-клетки являются важными регуляторами клеточного и опосредованного антителами иммунитета. Различные типы патогенов требуют контроля различных типов иммунных эффекторных клеток. В случае вирусных инфекций они обычно включают Тф-клетки, которые побуждают В-клетки продуцировать высокоаффинные антитела, также цитотоксические CD8⁺ Т-клетки. Клональное разнообразие в «наивной» популяции Т-клеток означает, что будут присутствовать редкие клетки с Т-клеточным рецептором, способным распознавать новый патоген, например SARS-CoV-2. При продуктивном иммунном ответе эти специфические популяции Т-клеток претерпевают резкое численное увеличение и дифференцируются, чтобы проявлять соответствующие эффекторные функции для устранения патогена [37, 33]. Обычно за этим следует значительная потеря эффекторных клеток, но сохраняется повышенное количество Т-клеток «памяти» различных типов, также называемых подмножествами [31].

Недавнее исследование установило, что тяжесть COVID-19 обратно коррелирует с Т-клеточным иммунитетом хозяина. Пациенты с COVID-19 (с симптомами и без) имеют одинаковые уровни Т-клеточной памяти, специфичной для SARS-CoV-2. В присутствии нейтрализующих антител CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки играют важную роль в выздоровлении пациентов с COVID-19 [30]. Другое исследование показало, что в умеренных и тяжелых случаях COVID-19, характеризующихся лимфопенией, наблюдалось резкое снижение количества как CD4⁺, так и CD8⁺ Т-клеток. Анализ тяжелых случаев COVID-19 показал, что после активации Т-клеток, они теряли полифункци-

ональность и цитотоксичность, что приводило к их истощению [23].

Генетические различия в HLA непосредственно влияют на сродство молекул MHC I/II к антигенам и, следовательно, влияют на распознавание Т-клетками патогенных антигенов [13]. Показано, что HLA-B*46:01 имеет наименьшее количество предсказанных связывающих пептидов для SARS-CoV-2, что указывает на более высокую уязвимость к COVID-19 у индивидуумов с этим аллелем [20]. Напротив, было установлено, что HLA-B*15:03 обладает наибольшей способностью представлять высококонсервативные пептиды SARS-CoV-2, общие для распространенных коронавирусов человека. Эти наблюдения информируют о восприимчивости или устойчивости к инфекции SARS-CoV-2 [33].

Защитный Т-клеточный иммунный ответ на непредсказуемые антигены требует от системы иммунитета создания разнообразного репертуара (далее – ТКР). Поэтому размер и разнообразие ТКР-репертуара являются основными детерминантами иммунного ответа на данный антиген. Репертуар ТКР можно разделить на наивный и репертуар памяти. Наивный репертуар ТКР формируется тимопозом, который вводит новые клоны Т-клеток. Тимопоз может генерировать SARS-CoV-2 реактивные Т-клетки там, где их ранее не было. Репертуар памяти представляет собой репертуар антиген-опытных Т-клеток. Он формируется историей воздействия антигенов на человека. Анализ репертуара может выявить клональность, разнообразие, специфичность антигенов и клеточный контекст, а также пары α и β последовательностей ТКР отдельных Т-клеток. Это также позволяет объединять тяжелые и легкие цепочки последовательностей иммуноглобулинов из отдельных В-клеток. Эти данные в сочетании с вычислительными методами позволяют идентифицировать парные последовательности ТКР α и β цепей со специфичностью к SARS-CoV-2. Что еще более важно, эти данные позволяют одновременно измерять экспрессию белков на поверхности клеток с экспрессией генов и таким образом раскрывать патогенез и его связь с клиническими проявлениями [25].

CD4 Т-клетки

Ответные реакции Т-лимфоцитов обнаруживаются почти после всех инфекций SARS-CoV-2 [16, 18]. Клеточные реакции CD4 Т-лимфоцитов на SARS-CoV-2 более выражены, чем реакции CD8 Т-лимфоцитов и связаны с контролем первичной инфекции. Т-клетки, специфичные для любого вирусного белка, могут быть релевантными для защитного иммунитета. Существует особый интерес к ответам Т-лимфоцитов на белки SARS-CoV-2. В первую очередь «спайк» белок: почти все вакцины COVID-19 редактированы под него. Высокой иммуногенностью обладают белки ORF1 и ORF3 [14].

Исследования SARS-CoV-2 специфичных CD4 Т-лимфоцитов (далее SARS-CoV-2 CD4) более распространены у пациентов с выздоровлением, чем у пациентов с острыми заболеваниями, но важно понимать поведение Т-лимфоцитов при острой инфекции, чтобы иметь возможность интерпретировать функциональный вклад адаптивного иммунитета в борьбу с естественной инфекцией. SARS-CoV-2 CD4 могут быть обнаружены уже на 2–4 день после появления клинических проявлений. Их быстрая индукция при острой форме COVID-19 ассоциировалась с легкой болезнью и ускоренным вирусным клиренсом. Напротив, длительное отсутствие ассоциировалось с тяжелой или смертельной формой COVID-19 [39, 40]. В исследовании, изучавшем CD4 Т-клеточные ответы на белки SARS-CoV-2 в случаях выздоровления COVID-19, были обнаружены ответы почти на все белки SARS-CoV-2, причем ответы CD4 Т-клеток не обнаруживались только для наименьших из белков [21]. Распространенность и величина клеточных ответов SARS-CoV-2 CD4 коррелирует с уровнем экспрессии каждого белка SARS-CoV-2. Наиболее заметными мишенями для SARS-CoV-2 CD4 являются S, M и N белки. S белок является наиболее признанным антигеном SARS-CoV-2 [5, 8], что существенно упрощает измерения SARS-CoV-2 CD4. Антигены CD4 Т-клеток схожи во время острой инфекции, фазы выздоровления и у клеток памяти. CD4 Т-клетки обладают способностью дифференцироваться в ряд вспомогательных и эффекторных типов клеток. Вирус-специфические CD4 Т-клетки обычно дифференцируются в Th1 клетки и Т-фолликулярные вспомогательные клетки (Тф-клетки). Th1 клетки обладают противовирусной активностью посредством интерфероновых ответов. Тф-клетки являются специализированными вспомогательными клетками и играют решающую роль для генерации В-клеток памяти и долгосрочного гуморального иммунитета, в т.ч. нейтрализующих антител. Увеличение Тф-клеток ассоциировалось со снижением тяжести заболевания [22]. CD4 Т-клетки также помогают CD8 Т-клеткам, причем важен в процессе ИЛ-21. На ряду с интерфероном, фактор некроза опухолей и ИЛ-2 являются продуктами Th1-клеток. CCR6 – хемокиновый рецептор, связанный с миграцией в MALT. Экспрессия CCR6 SCV2-CD4 может отражать основные атрибуты Th17-клеток. Примечательно, что ИЛ-22 связан с восстановлением тканей, особенно эпителиальных клеток легких и кишечника, что позволяет предположить, что происходит репарация тканей легких во время COVID-19. Специфический CD4 Т-ответ к «спайк»-белку коррелирует с ответом IgG на «спайк» [29].

CD8 Т-клетки

Эти клетки критичны для клиренса многих вирусов, так как они способны убивать инфицированные клетки. При SARS-CoV-2 присутствие вирус-специфичных CD8 Т-лимфоцитов (далее – SCV2 CD8) ассоцииру-

ется с лучшими исходами COVID-19. В целом, циркулирующие SCV2 CD8 наблюдаются не чаще, чем клетки SCV2 CD4 [34, 35]. HLA способны идентифицировать существенную часть белков SCV2. SCV2 CD8 специфичны для ряда антигенов SARS-CoV-2. SCV2 CD8 ответы могут быстро развиваться при острой форме COVID-19, уже на 1-й день симптомов и демонстрируют высокую экспрессию молекул, таких как ИФН, гранзим В, перфорин и CD107a [34]. Было обнаружено, что пациенты с тяжелым заболеванием демонстрировали значительно большие популяции Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами с легкими проявлениями заболевания. И эти Т-клетки демонстрировали надежный профиль активации. Что приводит к мысли о том, что сильные Т-клеточные ответы связаны с различными исходами заболевания.

В-клетки и иммуноглобулины

У подавляющего большинства инфицированных лиц сероконверсия наблюдается в пределах 5–15 дня симптомов, с 90%-ной сероконверсией с 10 дня [7]. Первичными антигенами, исследованными на предмет сероконверсии, являются «спайк» и нуклеокапсид. «Спайк» является мишенью для нейтрализующих антител, а рецепторный домен связывания (RBD) «спайка» – мишень для более 90% нейтрализующих антител в случаях COVID-19 [27, 11]. «Спайк» IgG, IgA и IgM развиваются у инфицированных одновременно. Нейтрализующие антитела быстро развиваются у большинства людей в тот же период времени, что и сероконверсия. Эти данные свидетельствуют о том, что появление нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 ожидаемо и может быть достигнуто В-лимфоцитами с небольшим созреванием сродства или вообще без него. Данные также указывают на то, что участвуют наивные В-лимфоциты, а не ранее существовавшие клетки с перекрестной памятью. Однако следует также отметить, что циркулирующие титры нейтрализующих антител SARS-CoV-2 относительно низки в значительной доле случаев COVID-19 [7]. Различие Т- и В-ответов клеток может быть связано с разрывом между ответами Т- и В- лимфоцитов в связи с изменением раннего врожденного иммунного ответа. При естественной инфекции для развития адаптивного иммунного ответа требуется время, и многие клетки уже инфицированы к тому времени, когда развивается реакция антител. Часто антитела сами по себе не могут очистить организм от продолжающейся инфекции, для этого требуются Т-клетки. Возможно, поэтому титры нейтрализующих антител SARS-CoV-2 не коррелируют со снижением тяжести COVID-19. Даже высокие концентрации нейтрализующих антител оказывают ограниченное влияние на контроль репликации SARS-CoV-2, и могут выиграть дополнительное время для выработки эффективного адаптивного клеточного

ответа. Имеются многочисленные сообщения о том, что здоровые индивиды успешно борются с инфекцией SARS-CoV-2 практически без нейтрализующих (RBD IgG) антител и при этом имеют значительную Т-клеточную память, специфичную для SARS-CoV-2 [35]. Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время данных можно предположить, что инфекцию SARS-CoV-2 можно контролировать CD4 и CD8 Т-лимфоцитами без нейтрализующих антител. В совокупности данные поддерживают мысль, что скоординированный, ранний ответ всех ветвей адаптивного иммунитета окажется наиболее успешным в борьбе с инфекцией SARS-CoV-2 и развитием осложнений COVID-19.

Недостаточное образование или малая функциональность нейтрализующих антител может ограничить эффективность и продолжительность гуморального иммунитета против SARS-CoV-2. Обнадеживает, что большинство людей положительно реагируют на «спайк» иммуноглобулинами IgG и IgA в крови, что коррелирует с их уровнем в слюне [38]. IgA повышает эффективность нейтрализации SARS-CoV-2. Увеличение вирусной нагрузки может увеличить выработку TGF-beta. В случае секреции последнего в легком облегчает привлечение нейтрофилов, также индуцирует переключение иммуноглобулинов на IgA, что послужило поводом для предложения иммунотерапии анти-TGF-beta [9].

Большой пул вирус-специфичных наивных В-клеток у пациентов коррелировал с развитием более эффективного противовирусного иммунного ответа. Ответ В-клеток памяти на повторную инфекцию SARS-CoV-2 развивается через 1,3–6,2 месяца после первой инфекции [15]. В больших масштабах обычно непрактично измерять вирус-специфичные Т-клетки. Большой интерес представляют корреляции между антителами и Т-клетками. Титры сывороточных антител плохо предсказывали присутствие SARS-CoV-2 CD4 в исследовании Dan и соавторов.

Чтобы контролировать инфекцию, СИ должна действовать локально. Большинство измерений адаптивного иммунитета человека производится из образцов крови, так как это наиболее удобное средство измерения иммунных реакций. Клетки СИ и антитела в крови не обязательно отражают то, что присутствует в инфицированной ткани. Поэтому важно понимать взаимосвязь между иммунным ответом в крови и иммунным ответом в тканях, а также по возможности непосредственно измерять иммунные реакции в пораженных тканях. В настоящее время такие данные ограничены. Тем не менее, данные свидетельствуют о том, что измерения крови в значительной степени коррелируют с местным иммунным ответом [29]. Существует гетерогенность во врожденных и адаптивных иммунных ответах на SARS-CoV-2. Другими словами, не существует вероятности, при которой 100% людей реагируют на вирусную инфекцию идентичным обра-

зом. Среди случаев COVID-19 почти все люди становятся положительными для SCV2-CD4.

Иммунная память. Существует четыре основных компонента иммунологической памяти к вирусам: антитела, В-клетки памяти, клетки памяти CD4 и CD8. Кроме того, могут быть важны подтипы каждой из этих категорий и локальная тканевая иммунологическая память. Исследование показали, что клетки памяти, продуцирующие IgA к «спайку» присутствуют в диапазоне 1–3 месяца после заражения [28]. Вирус-специфические В-клетки памяти, антитела и Т-клетки памяти были обнаружены в легких случаях COVID-19 после 8 месяцев [7]. В контексте реинфекции может присутствовать иммунная память, таким образом, удаляется исходная гонка между вирусом и адаптивным иммунитетом. После удаления вируса большинство эффекторных Т- и В-клеток умирают. Небольшие пулы покоящихся Т-клеток памяти образуются, в то время как персистирующие В-клетки генерируют либо долгоживущие плазматические клетки, продуцирующие антитела, либо покоящиеся В-клетки памяти. Эти разнородные популяции клеток памяти способны быстро реагировать на повторное заражение. Вирусспецифические Т-клетки могут сохранять эффекторные свойства (как эффекторные клетки памяти), другие генерируют клетки памяти со способностью к самообновлению (центральные клетки памяти), которые служат резервуаром для защиты при повторных заражениях в будущем. Т-клетки, расположенные в очагах инфекции, могут стать специализированной тканевой резидентной памятью.

Инфекция SARS-CoV-2 демонстрирует различную степень тяжести заболевания и подчеркивает необходимость более глубокого понимания факторов, определяющих эффективные адаптивные иммунные ответы и длительный защитный иммунитет, особенно в уязвимых группах населения. Ответ Т-клеток на различные вирусные белки SARS-CoV-2, включая S, мембрану (M), нуклеокапсид (N), неструктурные белки (NSP) и рамки считывания, можно обнаружить в течение первых недель после появления симптомов [5, 35].

Реакция клеток памяти на SARS-CoV-2 может либо ослабить симптомы заболевания либо ограничить выделение вируса. Устойчивый ответ в легком может ограничить инфекцию, но при этом позволит вирусу выделяться в течение определенного периода с поверхностью слизистой оболочки носового хода. Это может иметь пагубные последствия для населения, в основном не инфицированного SARS-CoV-2. Слишком сильный местный и системный ответ на повторное заражение SARS-CoV-2 может быстро устранить вирус, но приведет к иммунопатологии [26].

Т-клеточные ответы обычно сосредоточены на нескольких избранных пептидах данного патогена («иммунодоминантность»). Она может быть резко изменена наличием гетерологичной Т-клеточной памяти. Отличительные признаки ответов Т-клеток памяти

включают: 1) увеличение специфических Т-клеток памяти; 2) быстрый и мощный ответ на инфекцию; 3) предварительное обучение типов эффекторных клеток; 4) присутствие их в барьерных тканях [16, 25]. За последний признак отвечают резидентные Т-клетки памяти (T_{RM}), которые поддерживаются в нелимфоидных тканях, включая легкие, и не представлены в крови. Чтобы развить полноценные Т-клетки памяти нужна адекватная первичная реакция. Обязательным условием является наличие наивных Т-клеток с высоким сродством к антигенам (пептидам). По мере старения людей, пул наивных Т-клеток уменьшается из-за снижения выработки Т-клеток из тимуса, а также потери клеток из-за активации или истощения. Эти клетки должны получать надлежащие сигналы во время активации: растворимые факторы, такие как цитокины и межклеточные взаимодействия. Если сигналы недостаточны, первичный ответ может быть неэффективным или чрезмерным, что приведет к патологии у хозяина и/или нарушению развития клеток памяти. В случае неэффективного праймирования или генерации «истощенных» Т-лимфоцитов, они будут потеряны со временем или войдут в постоянно дисфункциональное состояние, даже если хозяин выживает. С другой стороны, Т-клеточные ответы могут стать чрезмерными и приводить к повреждению тканей и/или цитокиновому шторму. Это может привести к стойким изменениям в системе иммунитета, изменяющим будущие иммунные реакции. Собираются доказательства того, что эти способы генерации Т-клеток памяти и реакции происходили у пациентов, перенесших естественную инфекцию SARS-CoV-2.

Изменение пути вакцинации может существенно повлиять на генерацию защитной Т-клеточной памяти. Весьма маловероятно, что мутации SARS-CoV-2 помогут избежать Т-клеточных ответов, так как у человека с COVID-19 распознается очень широкий спектр эпитопов SARS-CoV-2. Ключом является то, что площадь поверхности RBD, на который генерируются нейтрализующие антитела, достаточно велика. Поэтому ни одна вирусная мутация не смогла бы избежать нейтрализации поликлональной сывороткой человека [24]. Предварительный анализ основных компонентов выявил четкое разделение между Т-клетками памяти пациентов с COVID-19 и Т-клетками памяти от выздоравливающих индивидуумов и здоровых доноров крови [5]. В основном представлены антигены CD38, CD69, Ki-67 и PD-1 у CD4+ и CD38, CD39, CD69, CTLA-4, HLA-DR, Ki-67, LAG-3, и TIM-3 у CD8+. Были обнаружены реакции Т-клеток памяти, направленные против внутренних (нуклеокапсид) и поверхностных белков (мембрана и/или шип) у некоторых пациентов, у которых отсутствуют антитела, специфичные для SARS-CoV-2. Это означает, что серораспространенность как индикатор может недооценивать степень адаптивных иммунных реакций против SARS-CoV-2 [12].

Поствакционный иммунитет

Идеальная вакцина COVID-19 позволила бы получить устойчивые титры нейтрализующих антител с высоким титром и обеспечила бы стерилизующий иммунитет для предотвращения болезни и дальнейшей передачи. Если титры нейтрализующих антител достаточны, чтобы снизить вирусную нагрузку, то присутствие Т-лимфоцитов памяти может контролировать инфекцию. Вакцины решают проблему скорости реализации адаптивного иммунитета [17]. Следует отметить, что определяющей характеристикой иммунной памяти COVID-19 является гетерогенность. Простые серодиагностические тесты на антитела не будут надежным индикатором защитного иммунитета у людей, ранее инфицированных SARS-CoV-2. Пока данные указывают на то, что Т- и В-клеточная память, антитела будут сохраняться в течение многих лет у большинства лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [19]. Хотя анализ крови может не позволить провести всестороннюю оценку функционально значимой Т-клеточной памяти

Литература

1. Костинов М. П., Маркелова Е. В., Свитич О. А., Полищук В. Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 700–708.
2. Смирнов В. С., Тотолян А. А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 259–268.
3. Цыганков А. М., Янченко В. В. Защитные механизмы человека против вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции. Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 88–103.
4. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 4–20.
5. Braun J. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 // Nature. – 2020. – Т. 587. – № 7833. – P. 270–274.
6. Carsetti R. et al. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases // Frontiers in immunology. – 2020. – Т. 11. – P. 33–65.
7. Dan J. M. et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection // Science. – 2021. – Т. 371. – № 6529. – P. 40–63.
8. Diao B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Frontiers in immunology. – 2020. – Т. 11. – P. 82–87.
9. Dorp L. et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2 // Nature communications. – 2020. – Т. 11. – № 1. – P. 1–8.
10. Edridge A. W. D. et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting // Nature medicine. – 2020. – Т. 26. – № 11. – P. 1691–1693.
11. Gaebler C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // Nature. – 2021. – № 1. – P. 1–6.
12. Gutierrez L., Beckford J., Alachkar H. Deciphering the TKR Repertoire to Solve the COVID-19 Mystery // Trends

у людей, выздоровевших от инфекции SARS-CoV-2 или вакцинированных, этого может быть достаточно, чтобы ответить на принципиальные вопросы адаптивного иммунитета. Поскольку большая часть населения Земли заразится SARS-CoV-2 или будет вакцинирована, следует тщательно контролировать, повлияет ли какое-либо из этих событий на нашу реакцию на другие коронавирусы в будущем.

Заключение

Несмотря на то, что еще предстоит узнать об адаптивных иммунных ответах на SARS-CoV-2 и их связи с тяжестью заболевания, иммунной памятью и защитой, в 2020 году было сделано чрезвычайно много. Исследования специфичных CD4, CD8 Т-клеток и антител необходимы для дальнейшего понимания иммунных реакций на SARS-CoV-2. В ближайшие годы значимым направлением будет изучение иммунитета к SARS-CoV-2 после болезни и после вакцинации.

in Pharmacological Sciences. – 2020. – Т. 41. – № 8. – P. 518–530.

13. Habel J. R. et al. Suboptimal SARS-CoV-2 – specific CD8+ T cell response associated with the prominent HLA-A* 02:01 phenotype // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Т. 117. – № 39. – P. 24384–24391.

14. Hartenian E. et al. The molecular virology of Coronaviruses // Journal of Biological Chemistry. – 2020. – Т. 295. – № 37. – P. 12910–12934.

15. Hartley G. E. et al. Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence // Science Immunology. – 2020. – Т. 5. – № 54. P. 88–91.

16. Jarjour N. N., Masopust D., Jameson S. C. T cell memory: Understanding COVID-19 // Immunity. – 2021. – Т. 54. – № 1. – P. 14–23.

17. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development // Nature. – 2020. – Т. 586. – № 7830. – P. 516–527.

18. Kumar B. V., Connors T. J., Farber D. L. Human T cell development, localization, and function throughout life // Immunity. – 2018. – Т. 48. – № 2. – P. 202–213.

19. Li G. et al. Coronavirus infections and immune responses // Journal of medical virology. – 2020. – Т. 92. – № 4. – P. 424–432.

20. Lin M. et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // BMC Medical Genetics. – 2003. – Т. 4. – № 1. – P. 1–7.

21. Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // EBioMedicine. – 2020. – Т. 55. – P. 1027–1063.

22. Maggi E., Canonica G. W., Moretta L. COVID-19: Unanswered Questions on Immune Response and Pathogenesis // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2020. – Т. 146. – № 1. – P. 18–22.

23. Mathew D. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications // Science. – 2020. – Т. 369. – № 6508. – P. 5–11.

24. *Melenotte C. et al.* Immune responses during COVID-19 infection // *Oncolimmunology*. – 2020. – Т. 9. – № 1. – P. 1807–1836.

25. *Minervina A. A. et al.* Longitudinal high-throughput TCR repertoire profiling reveals the dynamics of T-cell memory formation after mild COVID-19 infection // *Elife*. – 2021. – Т. 10. – P. 635–702.

26. *Mustapha J. O. et al.* Understanding the implications of SARS-CoV-2 re-infections on immune response milieu, laboratory tests and control measures against COVID-19 // *Heliyon*. – 2021. – P. 51–59.

27. *Ng K. W. et al.* Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans // *Science*. – 2020. – Т. 370. – № 6522. – P. 1339–1343.

28. *Nguyen A. et al.* Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // *Journal of virology*. – 2020. – Т. 94. – №. 13. – P. 510–520.

29. *Noorimotlagh Z. et al.* Immune and bioinformatics identification of T cell and B cell epitopes in the protein structure of SARS-CoV-2: A systematic review // *International immunopharmacology*. – 2020. – Т. 86. – P. 106–122.

30. *Peng Y. et al.* Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 // *Nature immunology*. – 2020. – Т. 21. – № 11. – P. 1336–1345.

31. *Rodda L. B. et al.* Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19 // *Cell*. – 2021. – Т. 184. – № 1. – P. 169–183.

References

1. *Kostinov M. P., Markelova E. V., Svitich O. A., Polishchuk V. B.* Immunnye mekhanizmy SARS-CoV-2 i potencial'nye preparaty dlya profilaktiki i lecheniya COVID-19. Pul'monologiya. – 2020. – Т. 30. – № 5. – S. 700–708.

2. *Smirnov V. S., Totolyan A. A.* Vrozhdenyj immunitet pri koronavirusnoj infekcii // *Infekciya i immunitet*. – 2020. – Т. 10. – № 2. – S. 259–268.

3. *Cyganov A. M., Yanchenko V. V.* Zashchitnye mekhanizmy cheloveka protiv virusov, vyzyvayushchih ostrye respiratornye infekcii. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. – 2021. – Т. 10. – № 1. – S. 88–103.

4. *Harchenko E. P.* Koronavirus SARS-CoV-2: slozhnosti patogenez, poiski vakcin i budushchie pandemii // *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. – 2020. – Т. 19. – № 3. – S. 4–20.

5. *Braun J. et al.* SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 // *Nature*. – 2020. – Т. 587. – № 7833. – R. 270–274.

6. *Carsetti R. et al.* Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Т. 11. – R. 33–65.

7. *Dan J. M. et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection // *Science*. – 2021. – Т. 371. – № 6529. – R. 40–63.

8. *Diao B. et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Т. 11. – S R. 82–87.

9. *Dorp L. et al.* No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2 // *Nature communications*. – 2020. – Т. 11. – № 1. – R. 1–8.

32. *Rodriguez-Morales A. J. et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Travel medicine and infectious disease*. – 2020. – Т. 34. – C. 1016–1023.

33. *Saini S. K. et al.* SARS-CoV-2 genome-wide T cell epitope mapping reveals immunodominance and substantial CD8+ T cell activation in COVID-19 patients // *Science Immunology*. – 2021. – Т. 6. – № 58. – P. 20–34.

34. *Schulien I. et al.* Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells // *Nature medicine*. – 2021. – Т. 27. – № 1. – P. 78–85.

35. *Sekine T. et al.* Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19 // *Cell*. – 2020. – Т. 183. – № 1. – P. 158–168.

36. *Sette A., Crotty S.* Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Cell*. – 2021. – Т. 184. – № 4. – P. 861–880.

37. *Sunil K. S. et al.* SARS-CoV-2 genome-wide T cell epitope mapping reveals immunodominance and substantial CD8+ T cell activation in COVID-19 patients. // *Science Immunology*. – 2021. – Т. 58. – № 6. – P. 1–22.

38. *Sterlin D. et al.* IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 // *Science translational medicine*. – 2021. – Т. 13. – № 577. – P. 22–32.

39. *Tay M. Z. et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Т. 20. – № 6. – P. 363–374.

40. *Wang Z. et al.* Exposure to SARS-CoV-2 generates T-cell memory in the absence of a detectable viral infection // *Nature Communications*. – 2021. – Т. 12. – № 1. – P. 1–8.

10. *Edridge A. W. D. et al.* Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting // *Nature medicine*. – 2020. – Т. 26. – № 11. – R. 1691–1693.

11. *Gaebler C. et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // *Nature*. – 2021. – № 1. – R. 1–6.

12. *Gutierrez L., Beckford J., Alachkar H.* Deciphering the TCR Repertoire to Solve the COVID-19 Mystery // *Trends in Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Т. 41. – № 8. – R. 518–530.

13. *Habel J. R. et al.* Suboptimal SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell response associated with the prominent HLA-A* 02:01 phenotype // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Т. 117. – № 39. – R. 24384–24391.

14. *Hartenian E. et al.* The molecular virology of Coronaviruses // *Journal of Biological Chemistry*. – 2020. – Т. 295. – № 37. – R. 12910–12934.

15. *Hartley G. E. et al.* Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence // *Science Immunology*. – 2020. – Т. 5. – № 54. R. 88–91.

16. *Jarjour N. N., Masopust D., Jameson S. C.* T cell memory: Understanding COVID-19 // *Immunity*. – 2021. – Т. 54. – № 1. – R. 14–23.

17. *Krammer F.* SARS-CoV-2 vaccines in development // *Nature*. – 2020. – Т. 586. – № 7830. – R. 516–527.

18. *Kumar B. V., Connors T. J., Farber D. L.* Human T cell development, localization, and function throughout life // *Immunity*. – 2018. – Т. 48. – № 2. – R. 202–213.

19. *Li G. et al.* Coronavirus infections and immune responses // *Journal of medical virology*. – 2020. – Т. 92. – № 4. – R. 424–432.

20. *Lin M. et al.* Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *BMC Medical Genetics*. – 2003. – Т. 4. – № 1. – R. 1–7.

21. *Liu J.* et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *EBioMedicine*. – 2020. – Т. 55. – R. 1027–1063.
22. *Maggi E.*, *Canonica G. W.*, *Moretta L.* COVID-19: Unanswered Questions on Immune Response and Pathogenesis // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2020. – Т. 146. – № 1. – R. 18–22.
23. *Mathew D.* et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications // *Science*. – 2020. – Т. 369. – № 6508. – R. 5–11.
24. *Melenotte C.* et al. Immune responses during COVID-19 infection // *Oncolimmunology*. – 2020. – Т. 9. – № 1. – R. 1807–1836.
25. *Minervina A. A.* et al. Longitudinal high-throughput TCR repertoire profiling reveals the dynamics of T-cell memory formation after mild COVID-19 infection // *Elife*. – 2021. – Т. 10. – R. 635–702.
26. *Mustapha J. O.* et al. Understanding the implications of SARS-CoV-2 re-infections on immune response milieu, laboratory tests and control measures against COVID-19 // *Heliyon*. – 2021. – R. 51–59.
27. *Ng K. W.* et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans // *Science*. – 2020. – Т. 370. – № 6522. – R. 1339–1343.
28. *Nguyen A.* et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // *Journal of virology*. – 2020. – Т. 94. – № 13. – R. 510–520.
29. *Noorimotlagh Z.* et al. Immune and bioinformatics identification of T cell and B cell epitopes in the protein structure of SARS-CoV-2: A systematic review // *International immunopharmacology*. – 2020. – Т. 86. – P. 106–122.
30. *Peng Y.* et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 // *Nature immunology*. – 2020. – Т. 21. – № 11. – R. 1336–1345.
31. *Rodda L. B.* et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19 // *Cell*. – 2021. – Т. 184. – № 1. – R. 169–183.
32. *Rodriguez-Morales A. J.* et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Travel medicine and infectious disease*. – 2020. – Т. 34. – S. 1016–1023.
33. *Saini S. K.* et al. SARS-CoV-2 genome-wide T cell epitope mapping reveals immunodominance and substantial CD8+ T cell activation in COVID-19 patients // *Science Immunology*. – 2021. – Т. 6. – № 58. – R. 20–34.
34. *Schulien I.* et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells // *Nature medicine*. – 2021. – Т. 27. – № 1. – R. 78–85.
35. *Sekine T.* et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19 // *Cell*. – 2020. – Т. 183. – № 1. – R. 158–168.
36. *Sette A.*, *Crotty S.* Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Cell*. – 2021. – Т. 184. – № 4. – R. 861–880.
37. *Sunil K. S.* et al. SARS-CoV-2 genome-wide T cell epitope mapping reveals immunodominance and substantial CD8+ T cell activation in COVID-19 patients. // *Science Immunology*. – 2021. – Т. 58. – № 6. – R. 1–22.
38. *Sterlin D.* et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 // *Science translational medicine*. – 2021. – Т. 13. – № 577. – R. 22–32.
39. *Tay M. Z.* et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Т. 20. – № 6. – R. 363–374.
40. *Wang Z.* et al. Exposure to SARS-CoV-2 generates T-cell memory in the absence of a detectable viral infection // *Nature Communications*. – 2021. – Т. 12. – № 1. – R. 1–8.

Поступила 19.08.2021 г.