

Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии

Служенье муз не терпит суеты.

А. С. Пушкин

Е. П. Харченко*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

Резюме

Актуальность. Вакцина против коронавируса SARS-Cov-2 рассматривается как наиболее перспективное средство для укрощения вызванной им нынешней пандемии и воспрепятствования возникновению новой. В числе трудностей создания вакцин – выбор иммунодоминантных антигенов, обеспечивающих их эффективность и безвредность. **Цель** исследования – показать полезность применения концепции пептидного континуума родства белков (ПКРБ) для понимания сложности патогенеза Covid-19, поиска вакцин против Covid-19 и обсудить возможную природу будущих пандемий. **Материалы и методы.** Для выявления компьютерным анализом пептидного (иммуноэпитопного) родства S, M и N белков SARS-Cov-2 с белками человека и других вирусов был выполнен поиск гомологичных последовательностей. Источниками первичных последовательностей белков служили доступные в Интернете базы данных. **Результаты.** S-белку свойственно пептидное (иммуноэпитопное) родство со многими белками человека, локализующимися на поверхности клеток или циркулирующими в крови, и вирусов. Образование антител к SARS-Cov-2, перекрестно реагирующих с гомологичными последовательностями в белках человека, может отягощать течение Covid-19. Присутствие таких гомологичных последовательностей в вакцине против Covid-19 связано с риском развития аутоиммунных осложнений и гетерологичного иммунитета. **Вывод.** Концепция пептидного континуума родства белков (ПКРБ) представляется полезной в поисках иммунных эпитопов для вакцин против Covid-19 и позволяет спрогнозировать возможные риски, связанные с их применением. По-видимому, в будущем коронавирусные вспышки и пандемии будут чаще, чем пандемии гриппа.

Ключевые слова: Covid-19, SARS-Cov-2, S-белок, вакцина, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19(3):4–20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.

The Coronavirus SARS-Cov-2: the Complexity of Infection Pathogenesis, the Search of Vaccines and Possible Future Pandemics EP Kharchenko**

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russian Federation,

Abstract

Relevance. The vaccine against the SARS-Cov-2 coronavirus is considered as the most promising approach to curb (tame) a current pandemic and prevent new one. Among difficulties in vaccine creating is a right choice of immunodominant antigens providing the effectiveness and safety of vaccines. **Aim** is to show the usefulness of application of the global immune epitope continuum protein relationship concept in the search of vaccines against SARS-Cov-2 and discuss the possible nature of future pandemics. **Materials and method.** For the computer analysis of peptide (immune epitope) relationship amongst the SARS-Cov-2 structural proteins, human proteins and proteins of other viruses, the search of homologous sequences was made. All protein sequences were used from databases available on the INTERNET. Results. In the SARS-Cov-2 structural proteins, especially in S-protein, there are a large number of peptide sequences homologous to human and viral proteins that may be the cause of autoimmune complications and/or heterologous immunity. **Conclusion:** The concept of the global immune epitope continuum of protein relationship is of value in the search of immune epitopes for the vaccines against SARS-Cov-2 and allows us to predict the possible risks in vaccines. The coronavirus breaks and pandemics may be more often than the influenza pandemics.

Keywords: SARS-Cov-2, Cov-2, S-protein, vaccine, pandemic

No conflict of interest to declare.

For citation: The Coronavirus SARS-Cov-2: the Complexity of Infection Pathogenesis, the Search of Kharchenko EP. Vaccines and Possible Future Pandemics. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(3):4–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Torea pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

Введение

Характерная особенность Covid-19 – нередкое затяжное течение с мозаичной картиной поражения организма, что связывают с гиперактивацией врожденной и дисрегуляцией адаптивной иммунных систем (ИС). Каждый вирус обладает своим набором механизмов «преодоления» ИС хозяина. В качестве триггеров, запускающих патологические реакции в организме, могут выступать как продукты транскрипции и репликации вирусного генома, так и вирусные белки. Особенность инфекций – нарушение выделительных процессов и накопление в организме продуктов распада вызвавшего ее агента, приводящие к РНКемии (в случае Covid-19) и пептидемии, и соответственно к дезорганизации ИС и полисистемному поражению организма в результате нарушения его глобального регуляторного континуума. В описании изменений ИС при коронавирусных пневмониях более подробно приводятся показатели гиперактивации врожденной ИС и порождаемого ею цитокинового шторма, но скупо характеризуются сдвиги в адаптивной ИС и особенности репертуара образующихся к SARS-Cov-2 антител. Лимфопения и истощение и изнашивание пула Т-клеток – вот наиболее краткая характеристика изменений адаптивной ИС. Из числа других ее особенностей: инфильтрация легких лимфоцитами и раннее от начала клинических проявлений обнаружение специфических к коронавирусу IgM, с последующим переключением синтеза на IgG, отягощающим течение инфекции [1–4]. Это дает основание полагать, что при длительном инкубационном периоде Covid-19 включаются сложные механизмы адаптивной ИС с образованием поликлональных антител к SARS-Cov-2, выступающие как фактор патогенеза, осложняющий течение болезни.

Для раскрытия потенциальной роли адаптивной ИС в патогенезе Covid-19, как и для поиска вакцин против SARS-Cov-2 и прогнозирования связанных с ними рисков, полезными представляются концепция пептидного континуума родства белков (ПКРБ) в эволюционной иерархии организмов и частное его проявление – иммуноэпитопный континуум родства белков (ИЭКРБ). Первичные структуры белков различных организмов, включая и вирусы, обнаруживают блочное родство, то есть их последовательности родственны не по всей длине, а лишь по отдельным протяженным блокам, причем разветвленная сеть блочного родства охватывает белки, глубоко различающиеся по своим функциям. Это дало основание ввести понятие ПКРБ и показать возможные его проявления [5,6]. Выявляя в структурных белках SARS-Cov-2 последовательности, гомологичные белкам человека и белкам других вирусов можно:

1) спрогнозировать, потенциально с какими белками человека будут перекрестно связываться индуцированные инфекцией SARS-Cov-2 антитела, вызывая поражения органов и определяя клиническую симптоматику Covid-19;

2) выбрать для вакцины такие последовательно-сти белков SARS-Cov-2, которые минимально гомологичны белкам человека и будут соответственно распознаваться ИС как «чужие» с образованием к ним антител;

3) спрогнозировать для разрабатываемых вакцин потенциальные риски возникновения аутоиммунных осложнений и гетерологического иммунитета.

Цель данного исследования – показать полезность применения концепции ПКРБ/ИЭКРБ для объяснения сложности патогенеза Covid-19, поиска вакцин против SARS-Cov-2 и обсудить возможную природу будущих пандемий.

Материалы и методы

Для компьютерного анализа были использованы последовательности 12 000 белков человека, входящих во все ткани и органы, клеточные органеллы и межклеточное вещество, ферменты, участвующие в синтезе и метаболизме. В анализ были включены также поверхностные белки из 30 РНК и ДНК-содержащих вирусов (в частности, ВИЧ, вирус гриппа, гепатитов А, В и С, кори, паротита, краснухи, полиомиелита, клещевого энцефалита, Денге, Эбола, бешенства, желтой лихорадки, цитомегаловирус, аденовирус, вирус папилломы, простой герпес, синцитиально-респираторный вирус). Источником первичных структур белков служили доступные в Интернете базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>).

Аргументация существования ИЭКРБ строилась на основе того, что совокупность иммунных эпитопов (ИЭ) белков в организме является подмножеством множества всех возможных в белках пептидов (П), равных по длине ИЭ [5]. Поэтому необходимым условием для существования ИЭКРБ является существование ПКРБ. Размеры ИЭ, распознаваемых главными комплексами гистосовместимости (МНС I и II), заметно отличаются, составляя соответственно 8–11 и 13–24 аминокислот. Для МНС I в качестве стандарта обычно принимается ИЭ длиной в 9 аминокислот (P_9), поэтому анализ в контексте Т-клеточного иммунитета был сосредоточен на выявлении P_9 КРБ. Так как первичная структура ИЭ в пределах каждого мотива может значительно варьировать, то условно родственными пептидами принимались те из них, которые проявляли идентичность аминокислот по 5–9 позициям. Поскольку полость МНС II вмещает лишь пептид длиной в 13–14 аминокислот и концы пептида большей длины провисают вне торцов полости, не участвуя в иммунном узнавании, то применительно к МНС II анализировались лишь пептиды длиной в 14 аминокислот (P_{14}) и условно родственными принимались те из них, которые проявляли с P_{14} в других белках идентичность по 8–14 позициям.

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – глутаминовая кислота,

F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изо-лейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин.

Результаты и обсуждение

Объяснение патогенеза Covid-19 должно протекать от бессимптомного вирусоносительства SARS-Cov-2, свойственного значительной части населения, до тяжелого течения болезни. В данной статье мы ограничимся рассмотрением возможного участия адаптивной ИС в мозаике клинических симптомов Covid-19 со сложным течением, заметив что при бессимптомном вирусоносительстве к защите организма от SARS-Cov-2 привлекаются преимущественно механизмы врожденной ИС с участием естественных антител (ЕА), конститутивный синтез которых происходит спонтанно в ее В1-клетках. Последние секретируют преимущественно IgM (в меньших количествах и другие классы иммуноглобулинов) без гипермутирования зародышевых генов иммуноглобулинов независимо от Т-клеток и соответственно без презентации им антигена. Характерная особенность ЕА – полиреактивность и аутореактивность – простирается как на белки самого человеческого организма, так и на вирусы. Примером последнего служит выявление в крови пуповины здоровых новорожденных (от здоровых родителей) ЕА, распознающих пептиды из второй консервативной области gp120 ВИЧ-1 [7]. Ныне ЕА рассматриваются в числе участников первой линии обороны хозяина против инфекции, способных, что иллюстрируется приведенным примером, привносить искажения в оценки чувствительности и специфичности диагностических тестов на инфекционные агенты.

В результате компьютерного анализа в белках SARS-Cov-2 было выявлено большое множество пептидов, гомологичных белкам человека и вирусов (табл. 1 и 2). Наибольшее количество их приходится на S-белок. Из-за меньших размеров репертуар пептидов белков человека, гомологичных белкам N и M SARS-Cov-2, намного скромнее, чем у S-белка. Рассмотрим последовательно, как распространенность среди структурных белков SARS-Cov-2 пептидов, гомологичных белкам человека и других вирусов, может влиять на патогенез Covid-19, поиск и выбор вакцины против него и выявление рисков, связанных с их использованием.

Вовлеченность выявленных в белках человека пептидов, гомологичных белкам SARS-Cov-2, в патогенез Covid-19 возможна с помощью, по крайней мере, четырех разных механизмов. Первый определяется участием ИС. Из-за длительности инкубационного периода Covid-19 к началу клинического его проявления успевают включаться и механизмы адаптивной ИС с образованием антител с перекрестной активностью, которые будут связываться

с гомологичными последовательностями, общими для хозяина и SARS-Cov-2. Второй может быть связан с функциональными нарушениями, вызванными комплементарным связыванием гомологичной последовательности SARS-Cov-2 с теми молекулами, с которыми белок хозяина с соответствующей гомологичной последовательностью взаимодействует функционально. Третий механизм сопряжен с первым: с нарушением клеточной целостности в результате связывания с кросс-реактивными антителами происходит сопутствующая активация ИС в отношении новых высвобождаемых, ранее «молчащих», ИЭ. Наконец, четвертый механизм включает антитело-зависимое усиление инфицирования, фагоцитоза клеток и связывания комплемента, когда синтезируемые к патогену антитела не обладают способностью нейтрализовать сам патоген, но связываются с ним.

Перечисленные механизмы хорошо известны в молекулярной биологии и иммунологии, но скрыты от клинициста, поскольку выявление и анализ их в инфекционном процессе является трудной проблемой из-за сложности исследований молекулярных взаимодействий. Поэтому трактовка этиопатогенеза инфекционного процесса чаще всего предстает на упрощенном патофизиологическом уровне.

Для иллюстрации сложности механизмов адаптивной ИС, способных вызывать множественность поражений при Covid-19 и трудности поисков вакцин против SARS-Cov-2, кратко охарактеризуем природу иммунного узнавания и специфичности гуморального иммунного ответа.

В течение длительного времени господствовало представление, что иммунное узнавание основано на однозначном соответствии между Т-клеточным рецептором и комплексом МНС-эпитоп, то есть иммунное узнавание считалось невырожденным. В последние годы отмечается пересмотр многих фундаментальных положений иммунологии, затрагивающий, в частности, концепцию клональной селекции [8–11] в связи с функциональной вырожденностью, пронизывающей все уровни биологической организации. Применительно к иммунному узнаванию вырожденность проявляется в том, что, как уже показано экспериментально, любой ИЭ может быть распознан разными Т-клеточными рецепторами, и, следовательно, может активировать большое множество клонов лимфоцитов. В этом аспекте иммунное узнавание можно охарактеризовать как поликлональное.

С другой стороны, любой клон лимфоцитов способен распознавать множество различных ИЭ, что можно было бы определить как полиузнавание [8]. Сам процесс иммунного узнавания ныне не сводится к контакту комплекса МНС-эпитоп с Т-клеточным рецептором, а представляется как результат коллективного взаимодействия разных клеток, поскольку ключевым моментом являются последствия этого контакта. А они неоднозначны, то есть

Таблица 1. Гомологичные фрагменты S-белка SARS-Cov-2 и белков человека
Table 1. The homologous fragments of the SARS-Cov-2 S-protein and human proteins

VLTESNKKFLPFQQ (551-564)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
FLTESNKSVLQFQN (278-291)	калиевый потенциал-зависимый канал/potassium voltage-gated channel subfamily B member 1
VEAEVQIDRLITGR (987-1000)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
VEAFVQISREAGGV (230-243)	метаботропный глутаматный рецептор/metabotropic glutamate receptor
DEDDSEPVCLKGVKL (1257-1270)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
DSDDSRPLLKEMKR (210-223)	ионотропный глутаматный рецептор/glutamate receptor ionotropic, kainate 3
WFVTQRNFYEPQII (1102 -1115)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
EFVTQRNCNLQTQIG (743-756)	ионотропный глутаматный рецептор/glutamate receptor ionotropic, kainate 2
IRAAEIRASANLAA (1013-1026)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
PRRASRGASALLAA (7-20)	кальциевый потенциал-зависимый канал/voltage-dependent calcium channel subunit alpha-2/delta-3
DLPIGINITRFQTL (228-241)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
DVPIGIYRTESQKL (953-966)	калиевый канал/potassium channel subfamily T member 2
GRLQSLQTYVTQQL (999-1012)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
. .	
GRIKSLQTRVDQIV (574-587)	калиевый потенциал-зависимый канал/potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 4
KVEAEVQIDRLITG (986-999)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
GKEAEVQGDRA SPG (1071-1084)	периаксин/periakxin
PGDSSSGWTAGAAA (251-264)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
CGDSSSGKHYGIYA (50-63)	фоторецепторный специфический ядерный рецептор/photoreceptor-specific nuclear receptor
QSYGFQPTNGVG YQ (493-506)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
TSYGKLTNGVG GH (693-706)	субстрат 1 инсулинового рецептора/insulin receptor substrate 1
GDSSSGWTAGAAAY (252-265)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
GGSESPGDAGAAAE (23-36)	ассоциированный с мембраной рецептор прогестерона/membrane-associated progesterone receptor component 2
SNCVADYSVLYNSA (359-372)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
. .	
LSVLGYSVLYSSL (193-206)	D2 рецептор простагландина/prostaglandin D2 receptor
LPLVSSQCVNL TTR (8-21)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
LPSNSSQERPLDTR (19-32)	рецептор V2 вазопрессина/vasopressin V2 receptor
FQTLALHRSYLTP (238-251)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
FQELLCLRRSSLKA (336-349)	бета-2 адренергический рецептор/beta-2 adrenergic receptor
QQLIRAAEIRASAN (1010-1023)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
QRQKAAEKAASAN (336-349)	рецептор гамма-аминомасляной кислоты/gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-2
STECNLLLQYGSF (746-759)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	
STEVSVLLLTYLTL (505-518)	рецептор 2 релаксина/relaxin receptor 2
NITRFQTLALHRS (234-247)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
LITMFFTMLALMAS (197-210)	рецептор 4 меланокортина/melanocortin receptor 4
CLGDIAARDLICAQ (840-853)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.	

Таблица 1. Гомологичные фрагменты S-белка SARS-Cov-2 и белков человека (продолжение)
Table 1. The homologous fragments of the SARS-Cov-2 S-protein and human proteins (continued)

YLGNLAAADLILAC (95-108)	рецептор B2 брадикинина/B2 bradykinin receptor
SSVLHSTQDLFLPF (45-58)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
SSVGKSTATLPLSF (445-458)	мускариновый рецептор 3 ацетилхолина/muscarinic acetylcholine receptor M3
NCVADYSVLYNSAS (360-373)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
NCVLDPLVYYFSAE (289-302)	рецептор 5 лизофосфатидиловой кислоты/lysophosphatidic acid receptor 5
KSNIIRGWIFGTTL (97-110)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
LDNIIAGWPFNGTM (206-219)	рецептор 2 нейропептида FF/neuropeptide FF receptor 2
SFELLHAPATVCGP (514-527)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
IFKLLQAPFTDCGD (519-532)	рецептор типа 1 инозитол-1,4,5-трифосфата/inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1
VFLVLLPLVSSQCV (3-16)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
LILVLLPVASSDCD (15-28)	интерлейкин-7/Interleukin-7
DITPCSFQGVSVIT (586-599)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
VITPESFGRDSSLT (355-368)	альфа-субъединица рецептора интерлейкина-7/interleukin-7 receptor subunit alpha
SIAIPTNFTISVTT (711-724)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
SLLPVNFTIKVTG (29-42)	альфа-субъединица рецептора интерлейкина-5/interleukin-5 receptor subunit alpha
QALNTLVKQLSSNF (957-970)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
QTLRTTVKEASSTF (335-348)	рецептор типа 2 интерлейкина-1/interleukin-1 receptor type 2
DAVDCALDPLSETK (287-300)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
DSVMWALDGLSFTY (152-165)	рецептор 1 интерферона альфа/бета/interferon alpha/beta receptor 1
TNLCPFGEVFNATR (333-346)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2 C4-A
TNKCTAPEVENAIR (1588-1601)	рецептор типа 1 комплемента/complement receptor type 1
FNCYFPLQSYGFQP (486-499)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
FACYYPVEYGFQV (1616-1629)	компонент C4-A комплемента/complement C4-A
VNLTRTQLPPAYT (16-29)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
VNLSCETQLPPERS (208-221)	белок 4, подобный Fc-рецептору/Fc receptor-like protein4
LALHRSYLTPGDSS (242-255)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
GALHRSSMQPDNSS (470-483)	поверхностный гликопротеин CD5 Т-клеток/T-cell surface glycoprotein CD5
GVLTESNKKFLPFQ (550-563)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
QVLLESNIKVLPTW (377-390)	поверхностный гликопротеин CD4 Т-клеток/T-cell surface glycoprotein CD4
LSSTASALGKLQDV (938-951)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
SSSEASALGHLNFL (1042-1055)	минорный белок комплекса гистосовместимости/minor histocompatibility protein HA-1
LIAIVMVTIMLCCM (1224-1237)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
LIACMVVTVILCRM (387-400)	рецептор 2 фибробластного фактора роста/fibroblast growth factor receptor 2
GAISSVLNDILSRL (971-984)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2

Таблица 1. Гомологичные фрагменты S-белка SARS-Cov-2 и белков человека (продолжение)
Table 1. The homologous fragments of the SARS-Cov-2 S-protein and human proteins (continued)

GAPISALLSILSFL (221-234)	вкусовой рецептор/taste receptor type 2 member 1
TRGVYYPDKVFRSS (33-46)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
TRGFTAPSKHFRSS (271-284)	аносмин/anosmin-1
NVVIKVCEFCND (125-138)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
NGVGDVCEDDFDND (693-706)	тромбоспондин-3/thrombospondin-3
GKIQDSLSTASAL (932-945)	рецептор тромбопоэтин/thrombopoietin receptor
GPKQTSPSREASAL (221-234)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2

вырожденность иммунного узнавания дополняется функциональной вырожденностью – множественностью иммунных процессов, которые им запускаются: селекция Т-лимфоцитов в тимусе, выживание наивных Т-клеток и дифференциация их в эффекторные клетки и клетки памяти, возникновение толерантности, характеризующейся множеством механизмов ее формирования [12]. Каждый из этих процессов обуславливается комплексом факторов: своим временем разворачивания, содержанием ИЭ, типом антиген-презентирующей клетки, аффинностью Т-клеточного рецептора, специфическим окружением и кругом соучаствующих других клеток и регуляторных факторов, а также перепрограммированием самой Т-клетки, затрагивающим в ней экспрессию генов и организацию мембраны, гомеостатическим кругооборотом клеток ИС и путями их миграции и др. Поэтому само взаимодействие комплекса МНС-ИЭ с Т-клеточным рецептором является триггером последующей, уже предуготовленной цепи молекулярно-клеточных событий, определяемой состоянием самих участников иммунного узнавания, средой, в которой оно происходит, и составом и состоянием других участников эффекторного ответа ИС. Все это характеризует ИС как нечеткую систему с континуумом состояний дифференциаций и линий (популяций, клонов) клеток, в котором каждая клетка проявляет в данный момент ее жизненного цикла в некоторой степени уникальный паттерн характеристик, реализуемых ее геномом [11].

Стало уже очевидным, что иммунная специфичность не predetermined, а возникает [8] и формируется в организме в результате селекционного процесса и в контексте переплетения множества механизмов, как, например, последовательное возрастание аффинности антител к антигену в процессе успешного уничтожения инфекционного патогена. Возникает потому, что размеры генома ограничены и невозможно унаследовать в нем сколько-нибудь значительное число генов иммуноглобулинов и самих Т-клеточных рецепторов не только к патогенам, но и к различным встречающимся в природе молекулам, а также к синтетическим продуктам, отсутствующим в ней. Для динамического обеспечения

ими организма наследуется не само многообразие их генов, а стохастический механизм его формирования из сравнительно небольшого числа их «заготовок», что служит демонстрацией экономного использования природой генетического материала. Не будет преувеличением утверждать, что в антителогенезе и в формировании многообразия рецепторов Т-клеток природа сфокусировала большинство своих разработок по быстрому изменению содержания генетической информации. Их комбинирование является противовесом высших организмов быстро размножающимся и изменяющимся патогенным микроорганизмам.

Если специфичность иммунного ответа возникает стохастично и формируется под влиянием селекции, являясь протяженным во времени процессом, то необходимо ли строго однозначное узнавание Т-клеточным рецептором комплекса МНС-ИЭ? Ответ однозначный: не необходимо. В этом случае природа не допускает излишеств, и поэтому иммунное узнавание вырождено. Для полноты ответа следует добавить, что строго однозначное узнавание и невозможно из-за ограниченности локальных ресурсов ИС и участия самих молекул МНС на обеих стадиях селекции Т-клеток в тимусе

Независимо от их источника общим свойством иммуноглобулинов являются полиреактивность и аутореактивность, особенно в случае ЕА [13]. Еще 30 лет назад было признано, что и моноклональные антитела всегда полиспецифичны [14]. Тестирование специфичности IgG ЕА на микропанели почти из 10 000 белков выявило их взаимодействие с более чем 1000 белков, зависимость состава IgG естественных антител от возраста, пола и имеющегося патологического состояния [15]. При ограниченности числа аллелей МНС у индивидуума и огромном множестве ИЭ распознавание их на уровне МНС априорно является сильно вырожденным. Первичные структуры ИЭ, связывающиеся с одним аллелем МНС, составляют мотив. В пределах мотива первичные структуры ИЭ существенно варьируют, и их родство к конкретному аллелю МНС обусловлено наличием в определенных позициях их первичной структуры якорных аминокислот, которыми они связываются с полостью МНС.

Таблица 2. Гомологичные фрагменты S-белка SARS-Cov-2 и белков других вирусов

Table 2. The homologous fragments of the SARS-Cov-2 S-protein and other virus proteins

H R S Y L T P G D	(245-253)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
W P S Y L T P D D	(38-46)	белок VP2, риновирус/белок VP2, Rhinovirus
A L G K L Q D V V	(944-952)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
A L K T L Q D F V	(178-186)	гликопротеин слияния, в.Сендай/fusion glycoprotein, Sendai virus
Q D S L S S T A S	(935-943)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
T D S L S D A A S	(565-573)	белок VP4, ротавирус/capsid protein VP4, Rotavirus A
A V D C A L D P L	(288-296)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
A V S G A L D G L	(210-218)	белок VP1, в.гепатита A/protein VP1, hepatitis A virus
N S P R R A R S V	(679-687)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
.		
Q S P R R R R S Q	(198-206)	е антиген, в.гепатита B/external core antigen, hepatitis B virus
V V L S F E L L H	(511-519)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
V V L L F L L L A	(336-344)	белок E, в.гепатита C/protein E2, hepatitis C virus
S L Q T Y V T Q Q	(1003-1011)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
S L A T V V Q Q Q	(92-100)	белок VP35, в.Эбола/protein VP35, Ebola virus
T A P A I C H D G	(1077-1085)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
T A P A P C H A G	(119-127)	белок E2, в. краснухи/protein E2, rubella virus
D L G D I S G I N	(1165-1173)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
D L R F I N G I N	(138-146)	гематтглютинин-нейраминидаза, в.папотита/protein HEM-NEUR, mumps virus
F V I R G D E V R	(400-408)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
F K I I G D E V G	(96-104)	гематтглютинин, в.кори/hemagglutinin, measles virus
V V I G I V N N T	(1128-1136)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
V V I R S V N F T	(238-246)	белок gp120, HIV1/protein gp120, HIV1
I P I G A G I C A	(664-672)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
I P P T A G I L A	(59-67)	капсидный белок C, в. Денге/ protein C, Dengue virus
F N F N G L T G T	(541-549)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
F L F N I L T G K	(51-59)	белок E, в. желтой лихорадки/protein E, yellow fever virus
G G F N F S Q I L	(798-806)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
G M S W F S Q I L	(455-463)	белок E, вирус Зика/protein E, Zika virus
L D S F K E E L D	(1145-1153)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
L T S F K R E L G	(81-89)	белок C, в. японского энцефалита/protein C, Japanese encephalitis virus
A G T I T S G W T	(879-887)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
A G F I E G G W T	(351-359)	гематтглютинин A/California/01/2019/H1N1 hemagglutinin, influenza virus A/California/01/2019/H1N1
G Y F K I Y S K H	(199-207)	S-белок, SARS-Cov-2 / S-protein, SARS-Cov-2
G Y F K I Q S G K	(272-280)	гематтглютинин, в.гриппа A/California/11/2019/ H3N2 hemagglutinin, influenza virus A/California/11/2019/ H3N2
V T L A D A G F I	(826-834)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
V T L M L A I F I	(561-569)	гематтглютинин, в.гриппа B/Yamagata/ hemagglutinin, influenza virus B/Yamagata
L I V N N A T N V	(118-126)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
P I P A N A T N V	(671-679)	белок-гексон, аденовирус/ hexon protein, human adenovirus

Предвидение реакции ИС индивидуума на ИЭ патогена осложняется многочисленностью ее регуляторных клеток и гаплотипов МНС, выявленной в последние годы размытостью путей представления антигена через МНС I и МНС II, а также особенностями иммунопротеасом и неопределенностью иммунодоминантности антигенов. Обычно МНС I связывают пептиды (из белков эндогенного происхождения), генерируемые протеасомами, в эндоплазматическом ретикулуме, а МНС II комплексируют с генерированными лизосомным протеолизом пептидов из эндоцитированных либо фагоцитированных белков, т.е. экзогенных антигенов. Однако оба МНС имеют доступ к экзогенным и эндогенным антигенам, и презентацию МНС I пептидов из экзогенных белков, интернализованных эндоцитозом или фагоцитозом, называют кросс-презентацией [16,17]. Сам же спектр образованных ИЭ будет определяться составом протеаз в лизосомах и иммунопротеасомах и условиями протекания процесса протеолиза [18,19]. К тому же антителогенез запускается координированным узнаванием рецепторами В-клеток трехмерной структуры ИЭ и рецептором хелперной Т-клетки линейной структуры пептида, предъявляемого В-клеткой через МНС II (т.е. через двойное узнавание), и соответствие между ними остается неизведанной областью иммунологии.

В таблице 1 представлены некоторые примеры фрагментов S-белка SARS-Cov-2, гомологичных тем белкам человека, которые локализованы на поверхности клеток или являются циркулирующими. Среди них белки нервной системы, гормоны, медиаторы, регуляторные пептиды и их рецепторы, белки ИС, рецептор вкуса и белок anosмии, белки свертывающей системы крови, фактор роста и интегрин. Все они входят в состав тех функциональных систем организма человека, нарушение которых определяет симптоматику Covid-19 (включая, помимо пневмонии, нарушения иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, почек, повышенную склонность к тромбообразованию, потерю вкуса и обоняния) и отражает нарушения глобального регуляторного континуума организма [6]. В дополнение к таблице 1 хотелось бы особо оговорить, что все структурные белки SARS-Cov-2 отличаются высоким содержанием последовательностей, гомологичных белкам гемостаза, и их высвобождение протеолизом и выход в циркуляцию потенциально могли бы быть триггером повышенного тромбообразования при Covid-19.

Из поверхностных белков вирусов S-белок SARS-Cov-2 является наиболее крупным и составляет 1218 а.к. (для сравнения, длина гемагглютинаина вируса гриппа 566 а.к.) и содержит множество последовательностей, гомологичных разным белкам человека, что обуславливает сложную картину иммунных взаимодействий и обрекает Covid-19 на пестроту клинической симптоматики с его

частым затяжным течением и системным поражением организма из-за активного вовлечения в патогенез (в дополнение к цитокиновому шторму) и адаптивной ИС, проявляющегося, возможно, образованием антител к SARS-Cov-2, реагирующих перекрестно с белками хозяина. Участие антител в регуляции физиологических процессов не нуждается в подтверждении, и их многочисленность не вызывает сомнения. Для некоторых ЕА, например, выявлены ключевые мишени их действия и конкретное участие как в физиологических процессах, отличных от иммунных, так и в патогенезе различных заболеваний [15], т.е. ЕА являются активными соучастниками глобального регуляторного континуума, под которым можно понимать совокупность всех регуляторных систем организмов, способных реагировать на возникающие внешние и внутренние стимулы. По сравнению с другими регуляторами, как подчеркивается И. П. Ашмариным и И. С. Фрейдлином в их гипотезе [20], они способны «к долговременной коррекции уровня тех или иных физиологических и биохимических процессов», что обуславливается сроками их существования и пожизненного конститутивного синтеза.

В аспекте рассматриваемого концепта ИЭКРБ, каким путем антитела, специфичные к SARS-Cov-2, способны вызывать отягощение патогенеза Covid-19 или поствакцинальные осложнения? Допустима реализация множества сценариев, и на уровне белков они определяют следующим:

- 1) одно и то же антитело может, по причине существования ИЭКРБ, связываться с разными белками;
- 2) один и тот же белок может содержать несколько разных ИЭ для связывания с разными антителами, каждое из которых может по-разному модулировать функцию белка;
- 3) эффект будет определяться множественностью индуцированных антител к SARS-Cov-2 и составом ИЭ в белках;
- 4) поскольку между белками и антителами поддерживаются отношения «один ко многим» и «многие к одному», то существование родственных ИЭ в разных белках позволяет одним и тем же антителам вызывать многоуровневые изменения во множестве белков, которые можно рассматривать как сеть, сформированную компонентами ИЭКРБ [5].

Выявление и анализ таких сетей в патогенезе инфекций представляется еще более трудным, чем анализ антиидиотипических сетей, и даже не возможным, так как эффект антитела будет определяться длительностью его контакта (динамичность ассоциации и диссоциации) с ИЭ в белке, что обуславливается аффинностью данного антитела к ИЭ. Само взаимодействие антитела с белком может проявляться не только во включении или исключении функции белка, но и модулировать уровень его активности. Обратимость и последовательность

связывания белка с разными антителами будут менять во времени профиль активности белка, который в значительной степени будет зависеть от концентраций антител в различных областях организма.

Рассмотрим далее, как распространенность среди структурных белков SARS-Cov-2 фрагментов, гомологичных белкам человека и других вирусов, может влиять на поиск и выбор вакцины против Covid-19. На сегодняшний день, несмотря на блистательные достижения молекулярной биологии и иммунологии, пробелы в наших знаниях о механизмах функционирования ИС, формирующих эффективный специфичный ответ на патоген, как и во времена Пастера, но на другом научном и технологическом уровне, низводят поиски вакцин (как, например, в случае ВИЧ или вируса гепатита С) до ловли удачи. При исключении пастеровского подхода поиск вакцины распадается на две составляющие. Первая – выбор иммуногена (антигена) возбудителя, позволяющего избежать осложнений, связанных с вакцинами из цельного инфекционного агента. Вторая стадия – создание для иммуногена платформы-носителя, вводимой в организм индивидуума. Современные биотехнологии позволяют быстро синтезировать множество вариантов вакцин-кандидатов к любому патогену, а проверка их иммуногенности и безопасности, когда окончательно решается – «быть или не быть» вакцине, процесс многоэтапный и длительный, поскольку поствакцинальные осложнения, обусловливаемые ИС, могут проявиться в отдаленном (от момента прививки вакцины) времени аутоиммунными нарушениями и/или гетерологичным иммунитетом при новых инфекциях.

В стартовавшей гонке за вакциной против Covid-19 у ее участников нет недостатка в вариантах ее изготовления: убитая вакцина (цельновирионная или расщепленная), множество вариантов живой вакцины, рекомбинантная, ДНК, мРНК, субъединичная, пептидная вакцины, вирусоподобные частицы при множестве вариантов наноплатформ. Если класть на чашу весов, определяющих важность вклада иммуногена и его платформы в эффективность и безопасность вакцины, то, признавая важность роли платформы в реализации эффекта иммуногена, бесспорно то, что первоначально решается проблема выбора самого иммуногена, а лишь потом «примеряется» к нему соответствующая платформа. При рассмотренной выше неоднозначности иммунного узнавания, как и иммунного ответа, трудно точно прогнозировать безопасность разрабатываемой вакцины.

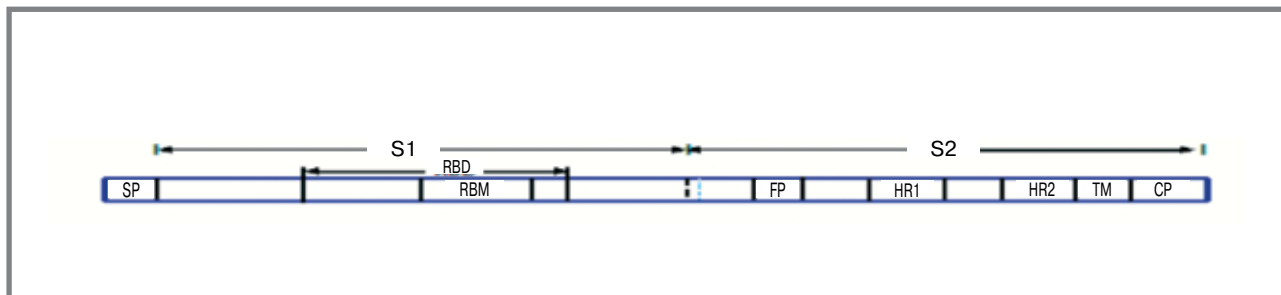
Для оценки роли выявленной гомологии белков в рамках ПКРБ следует иметь в виду, что любой белок вируса может быть «покрыт» полностью гомологичными пептидами длиной в 9 аминокислот (P_9) из белков человека, которые соответствуют длине ИЭ, презентруемых МНС I и узнаваемых рецепторами CD8 T-лимфоцитов. Однако «покрыть»

полностью белки гомологичными пептидами длиной в 14 аминокислот (P_{14} – длина ИЭ, презентруемых МНС II и узнаваемых рецепторами CD4 T-лимфоцитов) практически невозможно из-за большего отражения в P_{14} уникальности первичных структур белков [5].

В предельном случае P_9 -КРБ позволяет обеспечить организм в основном аутоотолерантным репертуаром CD8 T-лимфоцитов. Максимальный уровень связности вирусных белков с белками человека по P_9 должен бы обуславливать слабую «видимость» их для короткоживущих CD8 T-лимфоцитов, поскольку они и элиминируются из организма, и лишь частичную распознаваемость P_{14} как чужеродных CD4 T-лимфоцитами [5]. Это находится в согласии с данными о формировании стойкого иммунитета к вирусам, которые «поражают и уходят», за счет гуморального иммунитета [21], опосредуемого, как известно, через участие CD4 T-лимфоцитов, и с коллизиями при поиске вакцин, способных индуцировать, наряду с гуморальным иммунитетом, CD8 клеточный ответ. Эти поиски остаются безуспешными и против тех вирусов, которые «вторгаются и поселяются», (в частности, против ВИЧ, вируса гепатита С), т.е. патогенов, вызывающих хронические инфекции. Лишь частичная распознаваемость ИЭ вирусных белков как чужеродных CD4 T-лимфоцитами сужает их потенциал реагирования и объясняет феномен иммунной доминантности в аспекте способности ИС реагировать лишь на малую долю ИЭ из их большого множества [5]. В контексте концепции об ИЭКРБ выбор ИЭ из протеома патогена в качестве потенциальных кандидатов вакцин уже на самых ранних этапах поиска должен быть обоснован хотя бы тем, что эти ИЭ не охвачены ИЭКРБ.

Из перечисленных в таблице 1 гомологичных последовательностей S-белка на рецептор-связывающий мотив (его позиция представлена на рис. 1) приходится пептиды инсулинового рецептора, C4 компонента комплемента; на рецептор-связывающий домен – пептиды рецепторов лизофосфатидиловой кислоты, инозитол-1,4,5-трифосфата, простагландина D2 и комплемента; на S2 субъединицу – пептиды метаболитного и ионотропного глутаматных рецепторов, потенциал-зависимых кальциевого и калиевого каналов, рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, фибробластного фактора роста, тромбопоэтина, релаксина и брадикинина, интегрин, вкусового рецептора. Даже на такой ограниченной выборке гомологичных пептидов, приведенных в таблице 1, проявляется резкая асимметричность их представленности в рецептор-связывающем мотиве в S1 и S2 субъединицах – резкое преобладание их в S2 субъединице, что не является случайным явлением. S2 субъединица, по сравнению с S1, характеризуется существенно большей консервативностью.

Для избегания селективного давления со стороны ИС хозяина в консервативных областях

Рисунок 1. Схема организации S белка SARS-Cov-2**Figure 1. The schematic representation of the S protein SARS-Cov-2 functional domains**

Примечание: S1 и S2 – субъединицы белка S, SP – сигнальный пептид, RBD – рецептор-связывающий домен, RBM – рецептор-связывающий мотив, FP – пептид слияния, HR-гептадный повтор, TM – трансмембранный домен, CP – цитоплазматический домен.

Notes: S1 and S2 are the subunits of the S-protein, CP, cytoplasm domain, FP, fusion peptide, HR, heptad repeat, RBD, receptor-binding domain, RBM, receptor-binding motif, SP, signal peptide; TM, transmembrane domain.

вирусных белков природой используется стратегия заселения их фрагментами, гомологичными белкам хозяина. Частичная гомология белков человека затрудняет распознавание ИС хозяина гомологичных последовательностей в белках вирусов как «не своих», облегчая вирусу инфицирование хозяина. Соответственно выработка к этим гомологичным последовательностям антител будет ограниченной или невозможной, и они будут слабыми иммуногенами при попытке создать на их основе вакцины. В этом аспекте следует предостеречь от больших надежд и ожиданий относительно создания вакцин к быстро мутирующим вирусам, нацеливаясь на консервативные области их белков, и S2 субъединица применительно к вакцинам против SARS-Cov-2 представляется, с одной стороны, как балласт, а с другой стороны, как содержащая наибольшие риски индуцирования аутоиммунных осложнений в случае снятия толерантности ИС к гомологичным последовательностям. Редуцирование же представленности в вакцине S-белка до S1 субъединицы является оптимальным в аспекте снижения возможных поствакцинальных аутоиммунных осложнений. Мозаичные вакцины из пептидов вирусных белков, неомологичных белкам человека, обеспечат более высокую вероятность индуцирования специфических к вирусу антител, но для усиления их иммуногенности потребуются использование адъювантов.

В лучшем случае обнаружение в вирусном белке последовательности, гомологичной белку человека, следует рассматривать по иммуногенности как потенциально «немую» при условии сохранности механизмов ауто толерантности к соответствующему белку человека. В противном случае такая последовательность представляет риск возникновения аутоиммунной реакции. Механизм ее возникновения часто остается непонятным прежде всего из-за неясности, реализуется ли она через центральные или многочисленные периферические механизмы. Центральные механизмы ауто толерантности охватывают лишь те белки, гены которых хаотически экспрессируются

под контролем транскрипционного регулятора AIRE (белок аутоиммунного регулятора) в медуллярных эпителиальных клетках тимуса, затрагивая примерно лишь 2000–3000 белков протеома человека [22]. К большинству белков протеома человека ауто толерантность обеспечивается через периферические механизмы. Они могут реализовываться через использование ингибиторных молекул (CTLA-4, PD-1, LAG-3 и др.), анергию иммунных клеток, игнорирование антигена, активную супрессию, апоптоз, редактирование рецепторов [23]. В последние годы расширились представления о механизмах периферической иммунной толерантности, и показано участие в ней стромальных клеток лимфоузлов – фибробластических ретикулярных клеток и лимфатических эндотелиальных клеток [24].

Остается загадкой, какой ИЭ окажется вредоносным и посредством какого механизма малая доза вакцины, введенная далеко от органа-мишени, запускает нередко не только органные, но и системные поражения в организме. В качестве возможных триггеров аутоиммунной реакции могут выступать и нуклеиновые кислоты, в частности, РНК. Присутствие в клетках врожденной ИС большого числа их сенсоров переместило фокус исследований патогенеза аутоиммунных поражений к распознаванию чужеродных РНК эндосомальными и цитозольными сенсорами как триггеров аутоиммунных нарушений [23]. Введение мРНК вакцин в организм сопровождается умеренной и редко сильной реакцией в местах инъекции, вызывая иногда и серьезные осложнения [25]. Хотя при использовании мРНК в качестве вакцины предварительно над ней осуществляют ряд модификаций для стабилизации ее структуры и оптимизируют состав кодонов для увеличения ее транслируемости, она представляется как наиболее трудно предсказуемая в отношении эффективности и длительности вызываемого ею иммунитета. Для проявления своего действия мРНК-вакцина должна первоначально транслироваться в белковый продукт, после чего ИЭ последнего будут презентированы МНС. Для ДНК-вакцин необходим еще один дополнительный

этап – транскрипция ДНК в РНК. Реагирование ИС на введенную в организм дозу мРНК/ДНК-вакцины может привести к ее расщеплению (особенно будет подвержена этому длинная мРНК вакцины S-белка SARS-CoV-2), снижению трансляции ее в белок и, соответственно, к уменьшению иммуногенности. Живая природа сотнями тысячелетий «шлифует» структуру генов и белков вирусов, чтобы придать им совершенство в распространении и выживании. Опыт же создания мРНК-вакцин простирается лишь на три последних десятилетия, и, по-видимому, рано рассматривать их как совершенные. На сегодня нет ни одной лицензированной мРНК-вакцины ни к одному из инфекционных агентов. Если сравнивать РНК/ДНК-вакцины с белковыми вакцинами, то у первых более длинный путь до стадии реализации их иммуногенности и больше шансов быть разрушенными (частично или полностью), прежде чем они обретут ее. В этом аспекте мРНК-вакцины, как и ДНК-вакцины, не являются идеальными платформами для экспрессии ИЭ в организме. Другой риск с мРНК вакцинами связан с неопределенностью эффектов ее модификации и оптимизации кодонов на котрасляционное формирование третичной структуры белка и экспозицию в нем ИЭ. Не будет удивительным, что мРНК вакцины против SARS-CoV-2 не окажутся в лидерах среди других вакцин.

Неопределенность с выбором ИЭ для вакцины снижается относительно белков органов с иммунной привилегией (мозг, глаза, яички, ногти, волосные мешочки, печень, кишечник и др.). Например, в мозгу транскрибируется до 10% генома, в то время как в других органах – лишь 3–5% [26], т.е., учитывая и принадлежность мозга к иммунопривилегированным органам, к подавляющей части белков мозга толерантности не существует. Это подтверждается при паранеопластической нейродегенерации, проявляющейся неврологическими нарушениями, которые развиваются у пациентов со злокачественными опухолями (чаще всего при раке молочной железы и яичников, мелкоклеточном раке легких) и обусловлены эффективным противоопухолевым иммунным ответом против антигенов раковых клеток, которые в норме экспрессируются исключительно в мозгу. Их обозначают как онконейральные антигены. Индуцированный онконейральными антигенами иммунный ответ нередко супрессирует рост опухоли. Успешный иммунный ответ и сами опухоли не были бы замечены, если бы иммунные клетки, первоначально распознающие онконейральные антигены в опухоли, не проникали бы в мозг, вызывая аутоиммунную реакцию против нейронов, экспрессирующих те же антигены, что и возникшая опухоль, и соответствующую неврологическую симптоматику [27,28].

При включении в состав вакцины белка вируса с фрагментом, гомологичным белку мозга, с большой вероятностью можно ожидать образования к нему антител и развития поствакцинальных

осложнений в центральной нервной системе. Подтверждением этому служит известный прецедент во время пандемии гриппа 2009 – 2010 гг. Так, в случае использования противогриппозной вакцины Pandemrix была показана связь возникновения повышенной частоты нарколепсии с наличием в нуклеопротеине вакцинного штамма гриппа H1N1 пептида, гомологичного фрагменту внеклеточной петли рецептора гипокретина 2 (орексина) человека, поскольку антитела к нуклеопротеину реагировали перекрестно с гомологичным пептидом гипокретина 2 [29]. Дополнительно в нуклеопротеине были также выявлены фрагменты, гомологичные фрагментам мелатонинового и глутаматного рецепторов [30], что позволяет предполагать более сложный механизм поствакцинального нарушения механизмов сна и бодрствования. Нарколепсия, возможно, не единственное поствакцинальное последствие, и ее выявлению способствовала, по-видимому, легкость ее клинического распознавания, не требовавшего каких-либо специальных методов.

Для прогнозирования возможной эффективности любой конструируемой вакцины исключение в ней только последовательностей, гомологичных белкам человека, было бы недостаточным, поскольку человек заселен множеством микроорганизмов. Если выявление в белках вируса последовательностей, гомологичных белкам человека, представляется важным в отношении прогнозирования как его иммунодоминантности, так и риска возникновения аутоиммунных осложнений при вакцинации, то выявление гомологии белков вакцинного вируса с белками вирусов, постоянно заселяющих человека, представляется важным преимущественно в отношении прогнозирования доминантности ИЭ белков вакцинного вируса. Оценка влияния иммуноэпитопного потенциала микробиома на эффективность вакцины пока представляет непреодолимую проблему, но в минимальном варианте следовало бы учесть репертуар ИЭ известных вирусов, выявляемых у 70–100 % человечества. К таковым относятся цирковир, большинство представителей вируса герпеса, полиомавирусы ВК и JC, аденоассоциированный вирус [31]. Значительная часть населения поражена и другими вирусами, иммуногенный потенциал которых также следует учитывать как при дизайне вакцины, так и в рекомендациях о возможности ее использования среди этой части населения.

Попытаемся кратко сформулировать рекомендации по ограничению выбора белков для вакцины. В контексте ИЭКРБ выбор белка из протеома патогена для включения его в состав вакцины уже на самых ранних этапах эксперимента должен быть обоснован хотя бы тем, что он минимально охвачен ИЭКРБ по P_{14} и P_9 . С этой целью следует провести иммуноинформационный анализ белков инфекционного патогена на наличие в них P_{14} и P_9 , гомологичных

соответственно не только белкам человека, но и белкам других вирусов, включая и вирусы, заселяющие 70–100% населения. Вакцинный белок должен содержать минимальное число последовательностей, гомологичных белкам человека; ограниченно допустимо присутствие в нем последовательностей, гомологичных тем белкам человека, которые не попадают в циркуляцию или не экспрессированы на поверхности клеток. Необходимо избегать последовательностей, гомологичных белкам иммунопривитых органов, особенно мозга.

К перечисленным ограничениям следовало бы прибавить отказ от использования в качестве векторов вакцины тех вирусов, для которых ранее было установлено возникновение феномена иммунного импринтинга. Последний обусловлен реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом и иммунной памятью, сформировавшейся предшествующими вакцинацией против этого вируса или первичной инфекцией. Этот феномен описан для ВИЧ, вирусов гриппа, кори, Эбола, Денге, респираторно-синцитиального вируса и др. [32,33] и объясним в рамках ИЭКРБ [5,30]. В этой связи возникают сомнения относительно рациональности выбора аденовируса, как и вирусов кори и гриппа, против которых во всем мире регулярно применяется вакцинация, в качестве векторов вакцины против SARS-CoV-2. При использовании векторных вакцин игнорируются возможности проявления феноменов иммунного импринтинга и иммунодоминантности антигенов, что можно рассматривать как стремление исследователей быть умнее природы, которая в итоге опрокидывает их попытки обойти установленные ею границы возможного. Как известно, недостатки векторных вакцин следующие:

- 1) сами векторы являются антигенными, могут быть иммунодоминантными и реактогенными, вызывать нежелательные эффекты;
- 2) предсуществующий иммунитет к ранее перенесенной инфекции либо вакцинации может существенно ограничить потенциал вакцины из-за выведения вируса-вектора из организма до того, как он сможет инфицировать клетки хозяина и обеспечить экспрессию введенных в него генов патогена;
- 3) при повторном введении вектора для усиления иммунного ответа сформировавшийся к нему в организме хозяина иммунный ответ нейтрализует его действие. Шансы на успех у векторных вакцин не гарантированы и весьма скромны, что подтверждают первые результаты испытания вакцины против SARS-CoV-2 на основе аденовирусного вектора [34]. Имея в виду феномен иммунного импринтинга, неясно, как вакцинация против Covid-19 проявится у лиц, уже переболевших им явно или бессимптомно. Остается ждать, пополнят ли коронавирусы приведенный выше список вирусов.

Традиционно выявление аутоиммунных, как и других, осложнений от вакцин-кандидатов и отсеивание

подавляющего большинства их приходится на стадии II–III клинических испытаний. Дополнительная информация поступает на стадии IV, после одобрения регуляторными органами использования вакцины в национальном масштабе и по прошествии кампании массовой иммунизации населения. Проявляются аутоиммунные отклонения по-разному: от бессимптомной циркуляции аутореактивных клеток и аутоантител и повышения их содержания до органных и системных поражений. Кроме того, важными параметрами любой вакцины служат такие характеристики, как стабильность (длительность) вызываемого иммунитета, полнота подавления основной симптоматики, вызываемой инфекционным агентом, и способность формировать защитный уровень иммунитета у всех категорий населения. (В последнем случае имеются в виду ограничения в возникновении иммунитета после вакцинации у пожилых из-за снижения у них потенциала формирования новых В-клеток памяти и наивных Т-клеток ИС.) Следовательно, оценка безвредности, переносимости и эффективности вакцины, как и длительности вызываемого ею иммунитета, не терпит спешки и, как сказано в эпиграфе статьи, суety. (После прививки вакцины против гриппа, например, могут утрачивать свой протективный потенциал задолго до окончания эпидсезона, т.е. привитый может заболеть гриппом повторно в течение эпидсезона. Нужна ли такая вакцина против Covid-19?). При длительности эпидсезона в полгода заполучить за 3–4 месяца эти характеристики вакцины нереально. Однако современные биотехнологии позволяют отклонить вакцину уже на самом первом этапе преклинических испытаний – до оценки ее специфичности к инфекционному агенту. Существующие тест-системы для выявления аутореактивных антител, охватывая более 10 000 человеческих белков, позволяют исключить вакцину из дальнейших исследований уже на самом начальном этапе ее испытаний и с меньшими затратами сойти с продолжающейся гонки, обратившись к другой стратегии дизайна вакцины.

Альтернативой вакцинам против Covid-19 рассматривается пассивная иммунотерапия моноклональными антителами, специфичными к SARS-CoV-2, либо антителами с широким спектром специфичности. Ограничениями для их использования может быть высокая стоимость, аутореактивность, возникновение к ним резистентных мутантов коронавирусов.

По своей природе гены вирусов, как и гены их хозяев, являются химерными, поскольку в эволюции активно происходит генетическая рекомбинация между вирусами и их хозяевами, а также между самими вирусами, что обуславливает присутствие и в белках вирусов, и в белках человека гомологичных последовательностей [35]. Это может быть причиной возникновения ранее упомянутых двух типов поствакцинальных рисков – аутоиммунных заболеваний и гетерологичного иммунитета.

В первом варианте под гетерологичным иммунитетом подразумевается активация иммунной памяти к ранее вторгавшемуся инфекционному агенту новым неродственным ему патогеном, которая может изменить реакцию ИС на новый патоген и вызываемый им инфекционный процесс, усиливая либо ослабляя его. Во втором варианте гетерологичный иммунитет на инфекцию может быть вызван предшествующей ей вакцинацией, когда белковые компоненты привитой вакцины и патогена, вызвавшего инфекцию, содержат гомологичные последовательности. Так, перекрестная реактивность CD8 Т-лимфоцитов к вирусу гриппа и вирусу Эпштейна-Барр или к вирусу гриппа и вирусу гепатита С может являться причиной развития соответственно острого инфекционного мононуклеоза и молниеносного гепатита [36].

Поскольку SARS-Cov-2 имеет самый крупный геном среди РНК-содержащих вирусов, то априорно можно полагать, что его белки содержат последовательности, гомологичные белкам других вирусов, и высока вероятность, что изготавливаемые из SARS-Cov-2 вакцины будут носителями упомянутых гомологичных последовательностей, потенциально способных, как и сам SARS-Cov-2, вызывать различные осложнения в зависимости от того, какие белки или их фрагменты будут использованы в качестве иммуногенов. Почти все вирусы, включенные в сравнительный анализ данного исследования, имеют гомологичные последовательности с белками SARS-Cov-2, и многие из них содержат по несколько гомологичных P_9 для разных белков. В таблице 2 представлены некоторые примеры P_9 S-белка SARS-Cov-2, гомологичных поверхностным белкам разных вирусов. Не отражает ли это перекрестное пептидное родство SARS-Cov-2 с другими вирусами пеструю клиническую симптоматику Covid-19? Обратимся лишь к двум параллелям. В S-белке SARS-Cov-2 присутствуют P_9 , гомологичные таковым в трех поверхностных белках респираторно-синцитиального вируса человека – главном поверхностном гликопротеине, гликопротеине слияния и матриксном белке. Ранее с вакциной против SARS-Cov, на основе S-белка были выявлены осложнения (отягощение заболевания и иммунопатология, проявлявшаяся эозинофильной инфильтрацией и Th2 опосредованным повреждением альвеол), которые были сходны с давно известными особенностями проявления поражений респираторно-синцитиальным вирусом детей и экспериментальных животных [37]. В числе кожных симптомов Covid-19 отмечается сыпь. Среди вирусов, имеющих гомологичные последовательности с S-белком SARS-Cov-2, вирусы кори, краснухи и герпеса, и характерными типичными проявлениями их инфекций является сыпь. Случаен ли этот перекрест у вирусов по проявлению клинических симптомов и наличию гомологичных последовательностей? Не являются ли гомологичные последовательности у белков вирусов

молекулярными маркерами клинических проявлений инфекций? Это вопросы, ждущие ответа. При наличии такого большого числа перекрестов SARS-Cov-2 по гомологичным последовательностям со множеством других вирусов предстоит долгий путь по выяснению, как вакцинация против Covid-19 скажется на протекании последующих после нее инфекций, вызываемых другими вирусами.

Потребуется и прослеживание влияния вакцинации против SARS-Cov-2 на иммунитет к другим инфекционным патогенам, сформировавшийся в результате предшествовавших прививок или перенесенных инфекций. Любая вакцинация изменяет гомеостаз клеток памяти и наивных клеток адаптивной ИС, влияя на количественные соотношения между вновь возникшими и ранее сформировавшимися к другим патогенам клетками памяти и снижая долю наивных клеток. Вакцины могут вызывать гетерологичные и неспецифические эффекты. Если убитая комбинированная вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка ассоциировалась с вредными эффектами, то вакцины против оспы, туберкулеза или кори имели протективное действие, снижая заболеваемость и смертность от неродственных патогенов [38].

Неодинаковые исходы пандемии Covid-19 в разных странах позволили установить связь между смертностью от Covid-19 и тем, как давно и насколько широко в странах применяли предназначенную для борьбы с туберкулезом вакцину БЦЖ [39]. Поскольку в гонку за вакциной против SARS-Cov-2 включились исследователи из разных стран, то можно предвидеть разные результаты испытаний эффективности одной и той же вакцины в разных группах испытуемых. К примеру, в США, где не используется прививка БЦЖ, непривитые БЦЖ волонтеры будут, вероятно, более реактивны на вакцину против SARS-Cov-2, чем группа волонтеров из России, где прививка БЦЖ обязательна и охватывает практически все население. Исходя из резко отличной чувствительности к Covid-19 детей и лиц пожилого возраста, обеспечить их защиту от него одной и той же вакциной представляется маловероятным. Различия в государственных программах вакцинации населения, по-видимому, также повлияют на охват вакцинацией против Covid-19 в разных странах, как и, по-видимому, этнические особенности, имея в виду существенно более низкие показатели летальности от Covid-19 в странах Азиатского региона. Особенности эпидемиологии Covid-19 в разных географических регионах и в разных возрастных группах не объяснимы одной истиной. Поэтому изначально следует ориентироваться на поиски разных вариантов вакцин к SARS-Cov-2 и внимательно относиться на всех стадиях клинического испытания к подбору состава добровольцев и при анализе результатов учитывать их возраст, группу крови, этническую принадлежность и иммунологическую историю жизни, включая вакцинацию, и перенесенные инфекционные болезни.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что, несомненно, состав вакцин против SARS-Cov-2 будет влиять на спектр иммунодоминантных эпитопов и характер иммунного ответа, как и способы иммунизации и генетические особенности иммунизируемых субъектов, в числе которых состав гаплотипов их МНС. Уменьшить и даже избежать риски возможно, проводя превентивный иммуноинформационный анализ белков вакцинальных вирусов на наличие в них ИЭ, гомологичных таковым в белках человека, и непременно преклинический анализ специфичности индуцируемых вакциной антител на микропанелях с многотысячным набором образцов белков человека.

На современном этапе развития научных технологий возникли возможности многомерного анализа, позволяющего одновременно обозреть множества разных объектов по разным параметрами и прогнозировать сложные феномены. Примером этому служит полезность использования иммуноинформационного анализа белков коронавирусов в рамках концепта ПКРБ/ИЭКРБ.

После разработки вакцины против Covid-19 станет ли она вакциной *ad hoc* (лат. специально для этого), и обретет ли мир большую биобезопасность в отношении новых коронавирусных пандемий? Грядущей осенью мир ждет новая волна Covid-19, а в последующем при нарастающем коллективном иммунитете и ослабевающем пандемическом потенциале SARS-Cov-2 вакцину против него ждет, по-видимому, та же участь, что и вакцину против пандемии гриппа 2009–2010 гг. Что же касается биобезопасности мира, то с возникновением Covid-19 риски возможных новых пандемий разного происхождения увеличились. Если в течение 1918–2020 гг. мир подвергался 4 раза пандемиям гриппа с периодом 10–40 лет, то на протяжении 2002–2020 гг. отмечены 2 коронавирусные вспышки (SARS и MERS) и пандемия Covid-19 с интервалом в 7–10 лет. В случае гриппа мы уже вступили в период, когда с каждым годом возрастает вероятность возникновения новой пандемии гриппа, и уже обновлены программы и стратегии контроля и предотвращения заболеваемости гриппом, в которых делается акцент на предготовленность к пандемии и создание универсальных вакцин против него.

Многочисленность семейства *Coronaviridae* служит свидетельством распространенности коронавирусов, как и вирусов гриппа, среди многих животных, окружающих человека и являющихся неиссякаемым резервуаром для возникновения новых их подтипов, которые потенциально могли бы поражать и человека. Время их возникновения и эпидемический потенциал молекулярных характеристик новых подтипов пока непредсказуемы, и вакцины из SARS-Cov-2 в отношении их, вероятно, будут малоэффективными. Более высокая, чем для гриппа, вероятность возникновения коронавирусных вспышек разных масштабов

требует безотлагательного тесного международного сотрудничества в формировании стратегий и программ противодействия им.

Что предвещает более частую, чем в случае гриппа, череду коронавирусных вспышек и пандемий в будущем? Ответ на этот вопрос связан с различиями в механизмах изменчивости генома коронавирусов и вирусов гриппа. Для вирусов гриппа характерны фрагментарность генома и малая изменчивость (у представителей одного и того же типа) длины генов, эволюция генома посредством реассортации (обмена генами) и мутаций при отсутствии редактирующей способности у РНК-зависимой РНК-полимеразы. Цикл репликации у вирусов гриппа значительно короче, и поэтому для них характерна высокая продуктивность со значительной вариабельностью первичных структур генов вирионов, о чем свидетельствует, например, характеристика гемагглютинаина: на протяжении эпидсезона гриппа социркулируют штаммы с резко варьирующим числом мутаций в их генах гемагглютинаина, затрагивая более 300 позиций в его первичной структуре [40]. Мутируют и остальные гены, но для сохранения их функциональности природа наложила большие ограничения в изменении их структуры. Из-за стохастичности процессов репродукции и эволюции генома вероятность образования жизнеспособных вирионов вирусов гриппа очень низкая, и еще более низка вероятность формирования штаммов с пандемическим потенциалом, требующего тонкого согласования между самими генами вируса и с внутриклеточной средой хозяина, что и определяет сильно колеблющуюся периодичность возникновения пандемий гриппа.

В отличие от вируса гриппа у коронавирусов геном представлен одноцепочечной (+) РНК длиной около 30 000 нуклеотидов, их РНК-зависимая РНК-полимераза наделена редактирующей способностью. Последнюю связывают с участием комплексирующихся неструктурных белков *nsP14* и *nsP10*, опосредующих экзорибонуклеазную активность и снижающих скорость мутирования коронавирусов в 15–20 раз, позволяя дикому типу коронавирусов избегать катастрофических ошибок, возникающих при репродукции, и экспансировать размеры генома. Механизмы его эволюции опосредуются через рекомбинацию, дупликацию генов, эволюцию генов-паралогов и *de novo* генерацию генов путем использования перекрывающихся рамок считывания [41].

Из-за фрагментарности генома вируса гриппа процесс репродукции всех его генов происходит одновременно, а позднее всего завершается репродукция самого длинного PB2 гена (2341 нуклеотидов у вирусов типа A). В отличие от вируса гриппа геном коронавирусов – одноцепочечная (+) РНК длиной около 30 000 нуклеотидов, и, следовательно, время репродукции ее более чем на порядок выше, чем время репродукции гена PB2 вируса гриппа. Однако представленность генома

коронавирусов одной односпиральной (+)РНК является преимуществом по сравнению с фрагментарным геномом из односпиральных (-)РНК вирусов гриппа. Свидетельством перспективности служат значительное преобладание в природе разнообразия вирусов, геном которых представлен односпиральной (+)РНК, над вирусами с другим типом генома, инфекционность самой (+)РНК и упрощенный, по сравнению с вирусами гриппа, механизм сборки вириона, исключающий формирование неуккомплектованных геномом вирионов. Более сложный механизм эволюции геномов коронавирусов и механизм редактирования репликации генома облегчают, по-видимому, возникновение большего числа нового жизнеспособного потомства и сохранение у него тех приобретений, которые позволяют адаптироваться в новых хозяевах и чаще формировать (применительно к человеку) пандемический потенциал.

Наиболее распространенными хозяевами коронавирусов являются птицы, грызуны и летучие мыши. Особая роль последних в порождении штаммов коронавирусов, пандемичных для человека, вероятно, определяется тем, что температура человеческого тела приходится на медиану физиологического интервала колебания температуры тела летучих мышей, что, вероятно, благоприятствует прямому переносу коронавирусов летучих мышей на человека. Для сравнения: температура тела у домовых мышей 38,5 °C – 39,3 °C, а у птиц 42,5 °C – 45,5 °C. Человек не является для коронавирусов новым хозяином, и ежегодное возникновение острых респираторных вирусных заболеваний обуславливается и их участием. Новым хозяином он оказался для возникшего SARS-Cov2. Примечательно, что перенос на человека вирусов гриппа, хозяином которых являются летучие мыши, не замечен.

Масштаб и характер мутирования генома SARS-Cov-2 и генов вируса гриппа резко отличны. Рекомендуемая ежегодно ВОЗ формула противогриппозной вакцины из 4 подтипов вирусов гриппа предполагает, что каждый штамм в ней является доминирующим в эпидсезоне и в основном отображает многообразие циркулирующих штаммов этого подтипа, что нередко не соответствует действительности из-за высокой мутабельности вирусов гриппа.

Несмотря на многочисленные исследования, ни одна из вакцин против коронавирусов на данный момент не лицензирована, и соответственно

медицина не располагает, как в случае гриппа, опытом по противостоянию им посредством вакцинации. Естественно, возникает вопрос о формуле вакцины против Covid-19. При существовании нескольких мутантных вариантов (штаммов) SARS-Cov-2 и их преимущественном распространении в отдельных географических регионах оптимальным, возможно, окажется создание «региональных» вариантов вакцин, отражающих особенности доминирующих в регионах штаммов SARS-Cov-2. Например, в США циркулирует и SARS-Cov-2 с мутацией D614 в S-белке, которая, как предполагается, сделала вирус более заразным и повлияла на характер пандемии Covid-19 в этой стране [42]. Это предположение согласуется с нашими данными о приобретении SARS-Cov-2 контагиозности за счет снижения в S1-субъединице его S-белка доли отрицательно заряженных аминокислот [6]. Поэтому при разработке вакцин к SARS-Cov-2 следует учитывать доминирующий в регионе штамм. Для выявления последнего применимы те же алгоритмы, что и для вирусов гриппа, являющиеся, по существу, анализом больших баз данных [40].

Сотрудничество по борьбе с Covid-19 не должно ограничиваться только созданием вакцин, но и иметь другие подходы в противостоянии инфекции, в частности, активацию клеток адаптивной ИС, которые при Covid-19 истощены и «изношены». Именно с восстановлением Т-клеток сопряжен процесс выздоровления пациента. Наш организм наделен богатым репертуаром регуляторных пептидов, в числе которых и пептиды из тимуса, активирующие адаптивную ИС. Рекомендация по использованию их при терапии Covid-19 [6] нашла уже успешное подтверждение в применении тимозина $\alpha 1$, снижавшего летальность при тяжелом течении инфекции [43]. Замечательная особенность регуляторных пептидов заключается в том, что они являются компонентами нашего организма, наделенными разнообразием функций, что обеспечивает им иммунную совместимость и минимум противопоказаний [44].

Актуальность развития этого направления аргументируется многочисленностью выявленных гомологичных последовательностей между белками коронавируса SARS-Cov-2 и белками человека и других вирусов, не исключающей возможность возникновения непреодолимых трудностей в создании вакцины против Covid-19, как и в случае ряда других опасных инфекций.

Литература

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
2. Ho MS, Chen WJ, Chen HY, et al. Neutralizing antibody response and SARS severity. *Emerg Infect Dis* 2005;11(11):1730–7. PMID: 16318725.
3. Peiris JS, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
4. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
5. Харченко Е. П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полиреактивность и аутореактивность антител. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, N. 4. С. 335–346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.

6. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19(2). С. 13–30. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
7. Vujčić AD, Gemović B, Veljković V, et al. Natural autoantibodies in healthy neonates recognizing a peptide derived from the second conserved region of HIV-1 gp120. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71(4):352–361. doi:10.2298/vsp1404352d.
8. Cohen IR, Hershberg U, Sorin S. Antigen-receptor degeneracy and immunological paradigms. *Mol. Immunol*. 2004;40:993–996. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.020.
9. Mellor AL, Munn DH. Immune privilege: a recurrent theme in immunoregulation. *Immunol. Rev*. 2006;213:5–11.
10. Parnes O. From interception to incorporation: degeneracy and promiscuous recognition as precursors of a paradigm shift in immunology. *Mol. Immunol*. 2004;40:985–991. doi:10.1016/j.molimm.2003.11.021.
11. Sercarz EE, Mavarakis E. Recognition and function in a degenerative immune system. *Mol. Immunol*. 2004;40:1003–1008. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.002.
12. Wucherpfennig KW. T cell receptor cross reactivity as a general property of T cell recognition. *Mol. Immunol*. 2004;40:1009–1017. doi:10.1016/j.molimm.2003.11.003.
13. Rothstein T, Griffin DO, Holodick N, et al. Human B-1 cells take the stage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285:97–114. doi: 10.1111/nyas.12137.
14. Van Regenmortel M. An outdated notion of antibody specificity is one of the major detrimental assumptions of the structure-based reverse vaccinology paradigm, which prevented it from helping to develop an effective HIV-1 vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:1–8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00593.
15. Nagele EP, Han M, Acharya NK, et al. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60726. doi: 10.1371/journal.pone.0060726.
16. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of Antigen Processing. *Annu. Rev. Immunol*. 2013;31:443–473. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095910.
17. Chemali M, Radtke K, Desjardins M, et al. Alternative pathways for MHC class I presentation: a new function for autophagy. *Cell. Mol. Life Sci*. 2011;68:1533–1541. doi: 10.1007/s00018-011-0660-3.
18. Basler M, Kirk CJ, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions. *Current Opinion in Immunology*. 2012;25:1–7. doi: 10.1016/j.coi.2012.11.004.
19. Sijts EJ, Kloetzel P-M. The role of the proteasome in the generation of MHC class I ligands and immune responses. *Cell. Mol. Life Sci*. 2011;68:1491–1502. doi: 10.1007/s00018-011-0657-y.
20. Ашмарин И. П., Фрейдлин И. С. Гипотеза об антителах как новейших регуляторах физиологических функций, созданных эволюцией. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1989. Т. 25, № 2. С. 176–181.
21. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin. Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055–1065. doi: 10.1128/CI.00131-10.
22. Mathis D, Benoist C. Aire. *Annu. Rev. Immunol*. 2009;27:287–312. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141532.
23. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. doi:10.1038/ni.3731.
24. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. *Trends in Immunology*. 2011;32(1):12–18. doi:10.1016/j.it.2010.11.002.
25. Alberer M, Gnädig-Vogt U, von Sonnenburg F, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first in human phase 1 clinical trial. *Lancet*. 2017 Sep 25;390(10101):1511–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31665-3.
26. McCarthy BJ, Nishiura JT, Doenecke D, et al. Transcription and chromatin structure. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol*. 1974;38:763–771. doi: 10.1101/sqb.1974.038.01.081.
27. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4(1):36–44. doi: 10.1038/nrc1255.
28. Roberts WK, Darnell RB. Neurobiology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Cur. Opin Immunol*. 2004;16(5):616–622. doi: 10.1016/j.coi.2004.07.009.
29. Ahmed SS, Volkmut W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med*. 2015;7(294):ra105. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2354.
30. Харченко Е. П. Возможные коллизии в иммунодиагностике вирусных инфекций и вакцинации. // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 157–164. doi: 10.15789/2220-7619-2016-157-164.
31. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining Chronic Viral Infection. *Cell*. 2009;138:30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036.
32. de Alwis R, Chen S, Gan ES, et al. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020;55(102768). doi:10.1016/j.ebiom.2020.102768.
33. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, et al. Original antigenic sin: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2017;83:12–21. doi:10.1016/j.jaut.2017.04.008.
34. Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–1854. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
35. Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5):4–14. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6.
36. Siwei Nie, Sue-Jane Lin, Sung-kwon Kim, et al. Pathological features of heterologous immunity are regulated by the private specificities of the immune repertoire. *Am J Pathol*. 2010 May;176(5):2107–12. doi: 10.2353/ajpath.2010.090656.
37. Jiang S, Bottazzi ME, Du L, et al. Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome. *Expert Review of Vaccines*. 2012;11(12):1405–1413. doi: 10.1586/erv.12.126.
38. Gil A, Kenney LL, Mishra R, et al. Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2015;109(1):62–69. doi:10.1093/trstmh/tru198.
39. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.24.20042937.
40. Харченко Е. П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(1):4–17. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17.
41. 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 Nov;2(1):95–117. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055029.
42. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.29.069054.
43. Yueping Liu, Yue Pang, Zhenhong Hu, et al. Thymosin alpha 1 (Ta1) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin Infect Dis*. 2020 May 22;ciaa630. doi:10.1093/cid/ciaa630/5842185.
44. Харченко Е. П. Эволюционные аспекты оценки возможного числа и источников белковых регуляторов в организме. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии – 1988. Т. 24. С. 240–250.

References

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
2. Ho MS, Chen WJ, Chen HY, et al. Neutralizing antibody response and SARS severity. *Emerg Infect Dis* 2005;11(11):1730–7. PMID: 16318725.
3. Peiris JS, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767–1772. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
4. Prompetchchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
5. Kharchenko EP. Immune epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies. *Medical Immunology*. 2015;17(4):335–346. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
6. Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the characteristics of structural proteins, contagiousness, and possible immune collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):13–30. https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
7. Vujčić AD, Gemović B, Veljković V, et al. Natural autoantibodies in healthy neonates recognizing a peptide derived from the second conserved region of HIV-1 gp120. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(4):352–361. doi:10.2298/vsp1404352d.
8. Cohen IR, Hershberg U, Sorin S. Antigen-receptor degeneracy and immunological paradigms. *Mol. Immunol*. 2004;40:993–996. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.020.
9. Mellor AL, Munn DH. Immune privilege: a recurrent theme in immunoregulation. *Immunol. Rev*. 2006;213:5–11.
10. Parnes O. From interception to incorporation: degeneracy and promiscuous recognition as precursors of a paradigm shift in immunology. *Mol. Immunol*. 2004; 40:985–991. doi:10.1016/j.molimm.2003.11.021.
11. Sercarz EE, Mavarakis E. Recognition and function in a degenerative immune system. *Mol. Immunol*. 2004;40:1003–1008. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.002.
12. Wucherpfennig KW. T cell receptor cross reactivity as a general property of T cell recognition. *Mol. Immunol*. 2004;40:1009–1017. doi:10.1016/j.molimm.2003.11.003.
13. Rothstein T, Griffin DO, Holodick N, et al. Human B-1 cells take the stage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285:97–114. doi: 10.1111/nyas.12137.
14. Van Regenmortel M. An outdated notion of antibody specificity is one of the major detrimental assumptions of the structure-based reverse vaccinology paradigm, which prevented it from helping to develop an effective HIV-1 vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:1–8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00593.

15. Nagele EP, Han M, Acharya NK, DeMarshall C, et al. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60726. doi: 10.1371/journal.pone.0060726.
16. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of Antigen Processing. *Annu. Rev. Immunol.* 2013;31:443–473. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095910.
17. Chemali M, Radtke K, Desjardins M, et al. Alternative pathways for MHC class I presentation: a new function for autophagy. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011;68:1533–1541. doi: 10.1007/s00018-011-0660-3.
18. Basler M, Kirk CJ, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions. *Current Opinion in Immunology*. 2012;25:1–7. doi: 10.1016/j.coi.2012.11.004.
19. Sijts EJ, Kloetzel P-M. The role of the proteasome in the generation of MHC class I ligands and immune responses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011;68:1491–1502. doi: 10.1007/s00018-011-0657-y.
20. Ashmarin IP, Freidlin IS. Hypothesis on antibodies as the latest regulators of physiological functions created by evolution. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 1989;25(2):176–181. (In Russ.)
21. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1055–1065. doi: 10.1128/CVI.00131-10.
22. Mathis D, Benoist C. Aire. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:287–312. doi: 10.1146/annurev-immunol.25.022106.141532.
23. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. doi:10.1038/ni.3731.
24. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. *Trends in Immunology*. 2011;32(1):12–18. doi:10.1016/j.it.2010.11.002.
25. Alberer M, Gnad-Vogt U, von Sonnenburg F, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first in human phase 1 clinical trial. *Lancet* 2017 Sep 25;390(10101):1511–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31665-3.
26. McCarthy BJ, Nishiura JT, Doenecke D, et al. Transcription and chromatin structure. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol.* 1974;38:763–771. doi: 10.1101/sqb.1974.038.01.081.
27. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4(1):36–44. doi: 10.1038/nrc1255.
28. Roberts WK, Darnell RB. Neurobiology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Cur. Opinion Immunol.* 2004;16(5):616–622. doi: 10.1016/j.coi.2004.07.009.
29. Ahmed SS, Volkman W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(294):ra105. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2354.
30. Kharchenko EP. The possible collisions in virus infection immunodiagnostics and vaccination. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016;6(2):157–164. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-157-164.
31. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining Chronic Viral Infection. *Cell*. 2009;138:30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036.
32. de Alwis R, Chen S, Gan ES, et al. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020;55(102768). doi:10.1016/j.ebiom.2020.102768.
33. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, et al. Original antigenic sin: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2017;83:12–21. doi:10.1016/j.jaut.2017.04.008.
34. Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845–1854. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
35. Kharchenko EP. The Occurrence of genetic recombination between viruses and human – its possible influence on vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):4–14 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14.
36. Siwei Nie, Sue-Jane Lin, Sung-kwon Kim, et al. Pathological features of heterologous immunity are regulated by the private specificities of the immune repertoire. *Am J Pathol.* 2010 May;176(5):2107–12. doi: 10.2353/ajpath.2010.090656.
37. Jiang S, Bottazzi ME, Du L, et al. Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome. // *Expert Review of Vaccines*. 2012;11(12):1405–1413. doi: 10.1586/erv.12.126.
38. Gil A, Kenney LL, Mishra R, et al. Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2015;109(1):62–69. doi:10.1093/trstmh/tru198.
39. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.24.20042937.
40. Kharchenko EP. Optimization of the predicting of the influenza vaccine strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17>.
41. 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 Nov;2(1):95–117. doi:10.1146/annurev-virology-100114-055029.
42. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.29.069054.
43. Yueping Liu, Yue Pang, Zhenhong Hu, et al. Thymosin alpha 1 (Ta1) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin Infect Dis.* 2020 May 22;ciaa630. doi:10.1093/cid/ciaa630/5842185.
44. Kharchenko EP. Evolutionary aspects of evaluation of possible number and sources of protein regulators in the organism. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 1989;25(2):240–249 (In Russ.)

Об авторе

- Евгений Петрович Харченко – д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила: 10.05.2020. Принята к печати: 18.06.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- Eugene P. Kharchenko – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 10.05.2020. Accepted: 18.06.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

ЕЛЕНА БОРИСОВНА БРУСИНА

Главный областной специалист по госпитальной эпидемиологии Минздрава Кузбасса, заместитель Председателя профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, заведующая кафедрой эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета, главный внештатный эпидемиолог Минздрава России по Сибирскому федеральному округу

удостоена Почетного звания «Лауреат премии Кузбасса»

за многогранную успешную деятельность в области здравоохранения, подготовки медицинских кадров и организацию мероприятий по профилактике и борьбе с коронавирусной инфекцией.

Редакция поздравляет Елену Борисовну, желает здоровья и дальнейших успехов на ниве сохранения эпидемиологического благополучия, в научной деятельности и подготовке кадров.

