

Коронавирус ХВВ.1.5 как индикатор длительного продолжения пандемии Covid-19. Что дальше с вакцинацией?

Е. П. Харченко

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

Резюме

В статье рассматриваются свойства S-белка пандемического штамма ХВВ.1.5 в сравнении с гемагглютинином H1 пандемических штаммов вируса гриппа 1918 г. и 2009 г. S-белок ХВВ.1.5 содержит уже более 40 мутаций, реализованных путём замен разных аминокислот посредством одно- и динуклеотидных замен, делеций и использованием преимущественно трансверсий. Изменчивость гемагглютинаина вируса гриппа А(H1N1) сопряжена с однонуклеотидными заменами при постоянстве его длины. Условная экстраполяция данных по изменчивости гемагглютинаина вируса гриппа на размеры S-белка коронавирусов даёт основание полагать, что в последующие 2-3 года возникнут новые пандемические штаммы, избегающие иммунную защиту, сформированную вакцинацией против предшествовавших им штаммов. Невозможность создания через адаптивную иммунную систему длительного иммунитета к пандемическим коронавирусам, как и к другим респираторным вирусам с коротким инкубационным циклом, ставит в повестку дня необходимость поиска новых конструкций вакцин, обеспечивающих сочетание долговременного адаптивного и тренированного иммунитета. Проблемы в поисках таких вакцин связаны с регуляцией активности врождённой иммунной системы и обеспечением стабильности натренированного иммунитета.

Ключевые слова: коронавирусы, S-белок, вирусы гриппа, гемагглютинин, эволюция, вакцины

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Коронавирус ХВВ.1.5 как индикатор длительного продолжения пандемии Covid-19. Что дальше с вакцинацией? Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2): 12-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-12-22>

Coronavirus XBB.1.5 as an Indicator of the Long-Term Continuation of the Covid-19 pandemic. What Next for Vaccination?

EP Kharchenko

Abstract

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

The article discusses the properties of the pandemic strain XBB.1.5 S protein in comparison with the 1918 and 2009 pandemic strains hemagglutinin H1. The S-protein XBB.1.5 already contains more than 40 mutations realized by substituting different amino acids through single and dinucleotide substitutions, deletions and the use of predominantly transversions. The variability of H1N1 influenza virus hemagglutinin is associated with single nucleotide substitutions at a constant length. Conditional extrapolation of influenza virus hemagglutinin variability data on coronavirus S-protein sizes suggests that new pandemic strains will emerge in the next 2-3 years, avoiding the immune defense formed by vaccination against the strains preceding them. The inability to create through the adaptive immune system a long-term immunity to pandemic coronaviruses, as well as to other respiratory viruses with a short incubation cycle, puts on the agenda the need to find new vaccine designs that provide a combination of long-term adaptive and trained immunity. The problem in the search for such vaccines is associated with the regulation of the activity of the innate immune system and ensuring the stability of trained immunity.

Key words: coronaviruses, S-protein, influenza viruses, hemagglutinin, evolution, vaccines.

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. Coronavirus XBB.1.5 as an Indicator of the Long-Term Continuation of the Covid-19 pandemic. What Next for Vaccination? *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2): 12-22 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-12-22>

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (904) 338-22-80, 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 Toreza pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

ВОЗ отмечает на третьем году развития пандемии Covid-19 её глубокий спад. Непредвиденное появление разных вариантов омикронов, S-белки которых содержат более 30 мутаций, породило надежду на скорое угасание пандемии. Но эти ожидания оказались тщетными – глобально формируется новая волна пандемии Covid-19, порождаемая новыми вариантами SARS-Cov-2 с числом мутаций в S-белке, превышающем уже 40. Следовательно, для пандемических штаммов Covid-19 высокая частота мутаций пока не является критической для исчерпания их пандемического потенциала. На обозначение новых штаммов букв греческого алфавита может не хватить и предпочтительной остается буквенно-цифровое их обозначение. Наибольшей контагиозностью среди новых вариантов отличаются штамм QB1 и особенно штамм ХВВ.1.5, возникший в результате рекомбинации омикронов, что отражает его аббревиатура.

Ранее в ходе анализа особенностей мутаций S-белков омикронов и их предшественников в пандемии Covid-19 нами были выявлены ограничения в составе замещаемых и замещающих аминокислот. В частности, была замечена инвариантность S-белков по цистеину, триптофану и метионину: в ходе анализа особенностей ни замещающих, ни замещаемых аминокислот. Кроме того, в подавляющем числе случаев эти мутации возникают посредством трансверсий, а не транзаций, доминирующих во всей эволюционной иерархии живых организмов. Ограничения в S-белках связаны не только с инвариантностью в их первичной структуре, но и с их кодированием [1]. Поскольку число мутаций в S-белке в новых вариантах пандемических коронавирусов больше чем в 2 раза превышает количество самих аминокислот, составляющих белки, то при различии белков по распространённости в них аминокислот и различиях аминокислот по их генетическому кодированию всплывает вопрос: произошли ли сдвиги в ограничениях мутаций у S-белков штаммов коронавирусов новой волны пандемии и могут ли они послужить индикаторами для прогнозирования продолжения либо угасания пандемии Covid-19 с переходом её в сезонные эпидемии?

Поскольку более 40 мутаций в S-белке не исчерпывают потенциал пандемичности коронавирусов, то для «видения горизонта», предвещающего приближение окончания пандемии, полезной представляется и грубая оценка допустимого числа мутаций в S-белке, сохраняющего его структурно-функциональную целостность. Такая оценка могла бы послужить ориентиром относительно ближайшей перспективы продолжения или угасания пандемии. Но эволюция S-белка коронавирусов часто сопряжена с делециями и вставками, что затрудняет выявление в них инвариантного остова и максимального различия циркулирующих во время волн пандемии штаммов по числу мутаций. Для прогноза продолжения пандемии Covid-19 полезным могло бы быть сопоставление данных по особенностям

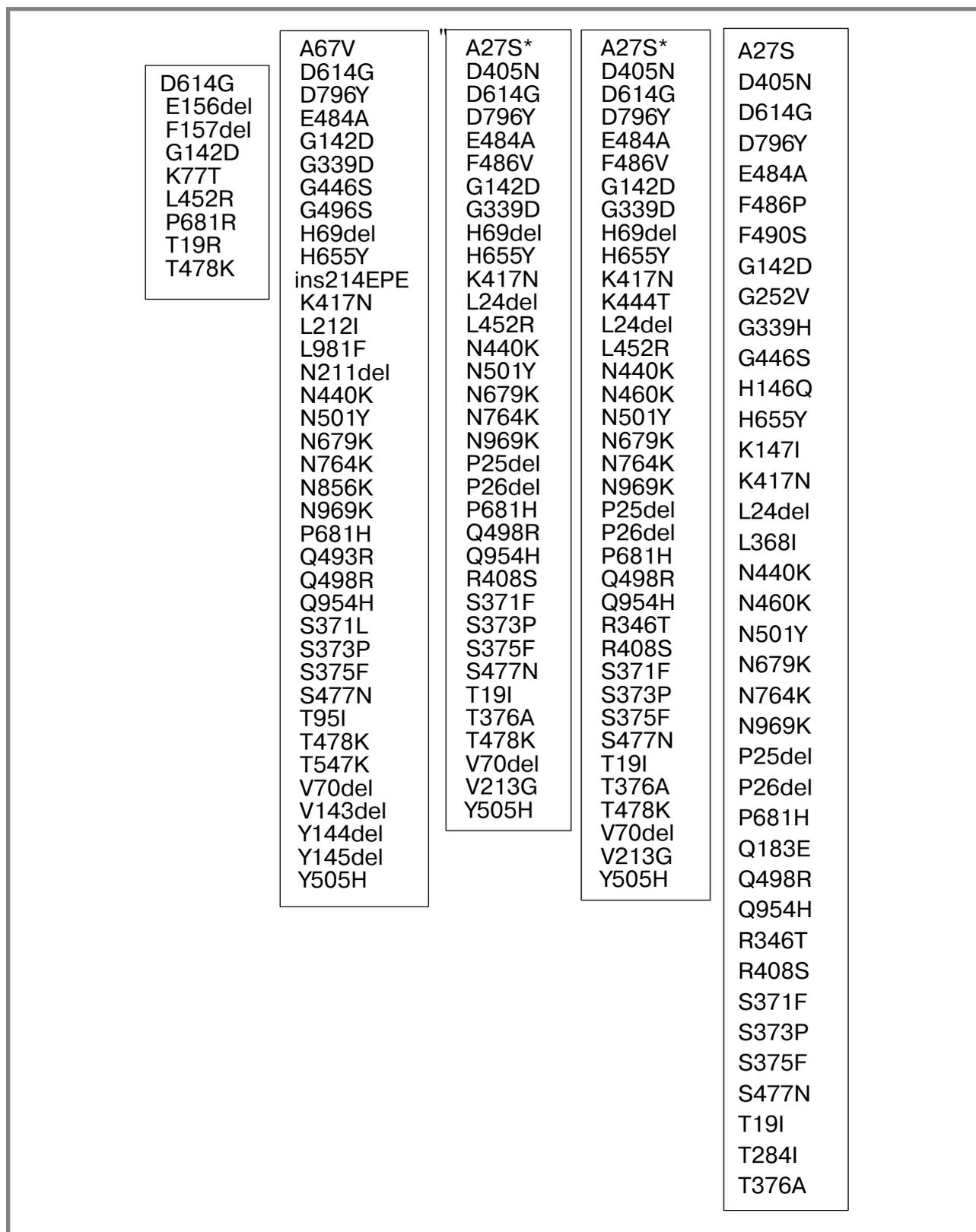
мутаций S-белков штаммов новой волны пандемии с данными по эволюции гемагглютинаина вирусов гриппа. Основанием для такого подхода служит сходство этих вирусов по проявлению наибольшей среди вирусов мутабельности, способности вызывать пандемии с преимущественным поражением дыхательной системы и близости феноменологии картины их инфекционного процесса. Вакцины к этим двум очень разным вирусам вызывают неполную и кратковременную защиту против вновь возникающих их вариантов, избегающих популяционный иммунитет [2]. Обратимся же к сравнению изменений поверхностных белков этих вирусов: S-белка и гемагглютинаина.

Определяющую роль в контагиозности коронавирусов и в формировании к ним у населения иммунитета играет S-белок, и по накапливающимся данным по численности и особенностям состава его мутаций у их вариантов, формировавших последовательно волны заражения, уже можно попытаться спрогнозировать, на исходе ли пандемия.

ХВВ.1.5. Если омикроны, по сравнению со своими предшественниками, характеризовались триадой необычности (внезапное возникновение, высокая частота мутаций и их состав) с преимущественным использованием в мутациях гена их S-белка трансверсий [1], то само увеличение числа мутаций в S-белке последовавшего за ними варианта ХВВ.1.5 уже не выглядит экстремально высоким, однако их общая численность позволяет выявить тенденции в частоте замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях. На рисунке 1 представлены перечни мутаций в S-белке отдельных представителей коронавирусов, последовательно определявших волны пандемии Covid-19, на котором (при соотношении с генетическим кодом, рис. 2) видно, что, как и у омикронов, большинство мутаций свершилось посредством трансверсий. Новым же у S-белка ХВВ.1.5 является вовлечение двухнуклеотидных мутаций (примеры замен с использованием двухнуклеотидных мутаций G339H, F486P и V445P), следовательно, фактическое число произошедших мутаций в S-белке ХВВ.1.5 на 3 выше, чем показано на рисунке 1.

В таблице 1 приводится статистика частот замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях S-белка ХВВ.1.5. Как и у предшественников, в структуре S-белка ХВВ.1.5 сохраняется невовлечённость в мутации цистеина, метионина, триптофана и изолейцина, т.е. S-белок пандемических коронавирусов, вызывающих Covid-19, обнаруживает инвариантность его первичной структуры по позициям этих аминокислот. Следует заметить, что в случае триптофана эта инвариантность не такая строгая, как для трёх других аминокислот. Вовлечённость в мутации среди 16 аминокислот резко асимметрична. Чаще всего в S-белке ХВВ.1.5 замещается аспарагин (и чаще всего лизином), хотя его содержание в S-белке не самое высокое, а за ним следуют серин, треонин и глицин. Среди замещаю-

Рисунок 1. Мозаики мутаций в S-белке у вариантов SARS-Cov-2
Figure 1. Mutation mosaics of S-protein in SARS-Cov-2 variants
.1.617.2 (δ) BA.1 (ε) BA.5 (ο) BQ.1.1 XBB.1.5



Примечание: В статье используется международный код аминокислот: A – аланин, C – цистеин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин. Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин.
 Note: The article uses the international code of amino acids: A – alanine, C – cysteine, D – aspartic acid, E – glutamic acid, F – phenylalanine, G – glycine, H – histidine, I – isoleucine, K – lysine, L – leucine, M – methionine, N – asparagine, P – proline, Q – glutamine, R – arginine, S – serine, T – threonine, V – valine, W – tryptophan, Y – tyrosine. The following abbreviation is used to denote nucleic bases: A – adenine, G – guanine, C – cytosine, T – thymine.

Рисунок 2. Трансляционный код субъединиц S белка штамма XBB.1.5
Figure 2. The translation code of the XBB.1.5 pandemic strain S protein subunits

XBB.1.5 S1					XBB.1.5 S2				
TCT S 26	TGT C 14	TTT F 35	TAT Y 29		TCT S 12	TGT C 14	TTT F 22	TAT Y 13	
TCC S 6	TGC C 6	TTC F 14	TAC Y 7		TCC S 4	TGC C 6	TTC F 6	TAC Y 6	
TCA S 10	TGA Z 0	TTA L 14	TAA Z 0		TCA S 16	TGA Z 0	TTA L 13	TAA Z 1	
TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0		TCG S 0	TGG W 5	TTG L 10	TAG Z 0	
ACT T 32	AGT S 10	ATT I 18	AAT N 33		ACT T 11	AGT S 8	ATT I 26	AAT N 18	
ACC T 5	AGC S 2	ATC I 6	AAC N 20		ACC T 5	AGC S 3	ATC I 8	AAC N 14	
ACA T 17	AGA R 13	ATA I 12	AAA K 18		ACA T 22	AGA R 5	ATA I 8	AAA K 23	
ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 15		ACG T 1	AGG R 4	ATG M 10	AAG K 10	
CCT P 21	CGT R 6	CTT L 18	CAT H 8		CCT P 8	CGT R 3	CTT L 18	CAT H 7	
CCC P 2	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 2		CCC P 1	CGC R 1	CTC L 8	CAC H 2	
CCA P 14	CGA R 1	CTA L 5	CAA Q 16		CCA P 12	CGA R 0	CTA L 3	CAA Q 29	
CCG P 0	CGG R 2	CTG L 2	CAG Q 11		CCG P 0	CGG R 0	CTG L 1	CAG Q 4	
GCT A 22	GGT G 28	GTT V 31	GAT D 21		GCT A 21	GGT G 16	GTT V 17	GAT D 21	
GCC A 4	GGC G 5	GTC V 13	GAC D 9		GCC A 5	GGC G 10	GTC V 7	GAC D 9	
GCA A 13	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 16		GCA A 14	GGA G 10	GTA V 7	GAA E 17	
GCG A 1	GGG G 3	GTG V 3	GAG E 8		GCG A 1	GGG G 0	GTG V 9	GAG E 8	

ших аминокислот последовательно первенствуют лизин, гистидин, изолейцин и серин. Удивительно, что лейцин отсутствует среди замещающих аминокислот, хотя доля его в S-белке, по сравнению с другими аминокислотами, самая высокая и в генетическом коде он представлен шестью триплетами, а лизин лишь двумя. Примечательно, что лейцин крайне редко используется в качестве замещающей аминокислоты и в S-белке других пандемических коронавирусов. В целом можно заметить, что статистика замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях S-белка XBB.1.5 не коррелирует ни с содержанием отдельных аминокислот в белке, ни с представленностью триплетами в генетическом коде, т. е. состав мутаций селекционируется преимущественно на структурно-функциональном уровне S-белка.

Анализ асимметричности в составе замещаемых и замещающих аминокислот при мутациях S-белка XBB.1.5 нельзя обойти без привлечения трансляционного кода S-белка, представленного на рисунке 2. Принадлежность РНК коронавирусов к резко выраженному АТ-типу (37% ГЦ) объясняет преимущественное использование для кодирования S-белка триплетов с аденином и тиминном. Как видно на рисунке 2, субъединицы S1 и S2 имеют разные наборы запрещенных (помеченных 0) триплетов: у S1 – CCG (пролин) и CGC (аргинин) и у

S2 – CCG (пролин), CGA и CGG (аргинин) и GGG (глицин). Ни один из шести триплетов, кодирующих лейцин, не запрещен в обоих субъединицах S-белка, подтверждая, что отсутствие его в мутациях среди замещающих аминокислот обусловлено селекцией на структурно-функциональном уровне самого S-белка. В совокупности данные по запретам в трансляционном коде S-белка и по составу его мутаций свидетельствуют о том, что ограничения на мутации распространяются лишь на цистеин, метионин, триптофан и изолейцин.

Повторное (после омикронов) резкое увеличение числа мутаций в S-белке у QB1 и XBB.1.5 заметно изменило профили их антигенного процессинга и иммуноэпитопов, оцениваемых по разработанным нами методам [3], что объясняет малую чувствительность QB1 и XBB.1.5 к иммунитету, сформированному вакцинами против их предшественников, особенно породивших первую волну Covid-19.

Поскольку потенциально к мутациям в S-белке способны 16 из 20 аминокислот и эволюция пандемических коронавирусов с возникновением омикронов и их последователей, в частности вариантов QB1 и XBB.1.5, охарактеризовалась повторным резким нарастанием числа мутаций, то естественен вопрос: каков предел возможного числа мутаций в S-белке у коронавирусов при сохранении их пандемического потенциала?

Таблица 1. Распределение замещающих и замещаемых аминокислот в мутациях S-белка штамма XBB.1.5
Table 1. Distributions of substitutive and replaceable amino acids in S protein mutations of the strain XBB.1.5

Аминокислоты	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
Замещаемые	2	2	2	3	1	3	0	2	0	3	1	2	0	2	4	0	6	3	4	4
Замещающие	6	1	4	1	2	3	0	0	4	1	3	3	0	2	1	0	3	1	4	1

Наблюдения за пандемией Covid-19 охватывают лишь короткий исторический период, и потому делать прогнозы рискованно. История же пандемий гриппа насчитывает столетия, и последние из них имеют молекулярные характеристики их возбудителей. Поэтому попытаемся дать косвенный ответ на поставленный выше вопрос о коронавирусах, ориентируясь на данные о вирусах гриппа и имея в виду, конечно, глубокие биологические различия между этими вирусами.

Вирус гриппа. Для сравнения с пандемическими коронавирусами наиболее приемлемой представляется информация по изменчивости гемагглютинаина штаммов вируса гриппа A(H1N1), вызвавших пандемии 1918 и 2009 гг. Сопоставление трансляционного кода гена H1 штаммов A/South Carolina/1/1918 и пандемического штамма 2009 г. свидетельствует не только о сохранении у них общей уникальности в кодировании аргинина, но и в близости численных пропорций используемых триплетов остальных аминокислот. В частности, как и у гена S-белка, отмечается предпочтительное использование триплетов с максимальным содержанием аденина и/или тимина (урацила) с явной тенденцией наименьшего вовлечения триплетов с максимальным содержанием гуанина и/или цитозина.

Характерная особенность гена гемагглютинаина H1 – наличие в его трансляционном коде запрета (рис. 3) на использование квартета триплетов аргинина одного и того же корня (CGA, CGG, CGT и CGC), что накладывает ограничения на замены по 8 аминокислотам: глицин, триптофан, цистеин, серин (в случае кодирования его кодонами с корнем АГ), пролин, лейцин (в случае кодирования его кодонами с корнем СТ), гистидин и глутамин.

Какие из аминокислот являются наиболее консервативными для H1? Ответ можно найти, сравнивая аминокислотные составы самого H1 и его инвариантной последовательности (табл. 2), которую рассматриваем как структурообразующую H1.

Из таблицы 2 видно, что у H1 наиболее высокая доля представленности в инвариантной последовательности (по отношению к её полному аминокислотному составу) приходится на цистеин, триптофан, глицин и лейцин. В частности, из 15 остатков цистеина и 10 остатков триптофана полной последовательности H1 в её инвариантной последовательности представлены соответственно 10 и 7 остатков. Связанность цистеина, триптофана, глицина и лейцина с квартетом CGA, CGG, CGC и CGT в генетическом коде H1 проявляется в том, что единственная мутация в корне кодирующих их триплетов при отсутствии запрета на указанный квартет ведет к замене их в структуре белка на неизофункциональный им заряженный положительно аргинин, что может нарушить архитектуру тримера H1 и формирование жизнеспособных вирионов вирусов гриппа. Наиболее оптимальный способ сохранения числа и позиций этих четырёх разных аминокислот в структуре H1 при высокой скорости мутации генома вирусов гриппа – поддержание запрета в трансляционном коде.

При сбалансированности в структуре H1 отрицательно и положительно заряженных аминокислот нельзя не обратить внимание на резкое преобладание в нём лизина над аргинином, свойственное всем штаммам подтипа H1N1. Поддержание этого постоянства в эволюции также определяется запретом в генетическом коде H1 на квартет CGA, CGG, CGC и CGT, кодирующий аргинин.

Рисунок 3. Трансляционный код гемагглютининов H1N1 пандемических штаммов
Figure 3. The translation code of the H1N1 pandemic strain hemagglutinins

A/South Carolina/1/1918						A/California/04/2009																	
TCT	S	7	TGT	C	10	TTT	F	9	TAT	Y	17	TCT	S	8	TGT	C	9	TTT	F	8	TAT	Y	13
TCC	S	6	TGC	C	6	TTC	F	10	TAC	Y	9	TCC	S	4	TGC	C	6	TTC	F	11	TAC	Y	14
TCA	S	16	TGA	Z	1	TTA	L	11	TAA	Z	0	TCA	S	18	TGA	Z	0	TTA	L	5	TAA	Z	1
TCG	S	3	TGG	W	11	TTG	L	9	TAG	Z	0	TCG	S	1	TGG	W	10	TTG	L	10	TAG	Z	0
ACT	T	7	AGT	S	6	ATT	I	10	AAT	N	26	ACT	T	9	AGT	S	7	ATT	I	18	AAT	N	27
ACC	T	8	AGC	S	11	ATC	I	8	AAC	N	16	ACC	T	2	AGC	S	9	ATC	I	7	AAC	N	14
ACA	T	20	AGA	R	12	ATA	I	14	AAA	K	21	ACA	T	23	AGA	R	14	ATA	I	12	AAA	K	27
ACG	T	2	AGG	R	8	ATG	M	8	AAG	K	12	ACG	T	3	AGG	R	4	ATG	M	7	AAG	K	15
CCT	P	2	CGT	R	0	CTT	L	2	CAT	H	10	CCT	P	2	CGT	R	0	CTT	L	1	CAT	H	8
CCC	P	5	CGC	R	0	CTC	L	6	CAC	H	3	CCC	P	4	CGC	R	0	CTC	L	5	CAC	H	7
CCA	P	9	CGA	R	0	CTA	L	9	CAA	Q	10	CCA	P	9	CGA	R	0	CTA	L	15	CAA	Q	7
CCG	P	3	CGG	R	0	CTG	L	14	CAG	Q	7	CCG	P	5	CGG	R	0	ATG	L	10	CAG	Q	8
GCT	A	6	GGT	G	10	GTT	V	5	GAT	D	15	GCT	A	5	GGT	G	9	GTT	V	7	GAT	D	13
GCC	A	7	GGC	G	2	GTC	V	9	GAC	D	10	GCC	A	9	GGC	G	4	GTC	V	5	GAC	D	13
GCA	A	18	GGA	G	22	GTA	V	9	GAA	E	26	GCA	A	17	GGA	G	13	GTA	V	17	GAA	E	24
GCG	A	6	GGG	G	10	GTG	V	9	GAG	E	9	GCG	A	2	GGG	G	14	GTG	V	7	GAG	E	11

Таблица 2. Аминокислотный состав гемагглютинаина H1 и его инвариантной последовательности
Table 2. Amino acid compositions in hemagglutinin H1 and its invariant sequence

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
H1	42	18	15	26	35	20	15	46	37	36	33	27	10	19	40	7	41	15	47	37
Инвариантная Invariant H1	3	4	3	5	9	6	10	20	6	1	8	13	7	10	23	3	11	4	9	8

Примечание: H1 – гемагглютинин штамма H1N1 A/California/04/2009; Инвариантная H1 – инвариантная последовательность H1 штаммов 1918–2019 гг.

Note: H1 – hemagglutinin of strain H1N1 A/California/04/2009; Invariant H1 – invariant sequence of H1 strains 1918–2019.

Первичные структуры гемагглютинаина штаммов H1N1 пандемий 1918 и 2009 гг. отличаются по 79 позициям. По данным анализа имеющейся в нашем распоряжении выборки штаммов H1N1 эпидсезона 2022–2023 гг. (база данных GISAID, <http://www.platform.gisaid.org>), максимальное различие первичных структур гемагглютинаина между двумя штаммами затрагивало 47 позиций, а общее число переменных позиций аминокислот в гемагглютинине для всей выборки штаммов составляло 340. И это показатели при длине гемагглютинаина H1 566 аминокислот.

Что дальше с вакцинацией? Взглянем с высоты птичьего полёта на ближайшую перспективу развития пандемии Covid-19 и на проблему противостояния ей.

Первичные структуры S-белка уханьского штамма и ныне циркулирующего штамма XBB.1.5 различаются примерно по 45 аминокислотам. S-белок SARS-Cov-2 длиннее более чем в 2,2 раза гемагглютинаина вируса гриппа и включает как мутации, так и делеции. В мутациях гена S-белка SARS-Cov-2 широко используются трансверсии, при этом и динуклеотидные замены. В целом механизмы антигенного дрейфа у S-белка разнообразнее, чем у гемагглютинаина H1, ограниченного преимущественно точечными мутациями и сохраняющего инвариантность своей длины. Условное экстраполирование диапазона изменчивости гемагглютинаина вирусов гриппа на размеры S-белка коронавирусов позволяет предположить, что на данном этапе потенциал наращивания числа новых мутаций и возникновения новых вариантов пандемических штаммов далёк от исчерпания, по крайней мере, на 2–3 последующих года. За такой период произойдёт кумуляция числа мутаций в S-белке у вариантов SARS-Cov-2, породивших XBB.1.5, и удвоение до 90 мутаций у вновь возникших через 2–3 года вариантов пандемических штаммов, вероятно, ещё не будет для размеров S-белка, судя по изменчивости гемагглютинаина H1 вируса гриппа за эпидсезон, предельно возможным и критическим для сохранения своей функции, т.е. XBB.1.5 можно рассматривать как индикатор возникновения новых вариантов SARS-Cov-2 (при естественной их эволюции) и с ними новых волн заражения.

Ещё до возникновения омикронов были высказаны предположения, что один из худших сценариев продолжающейся пандемии Covid-19 – длительная череда волн заражения возникающими новыми штаммами SARS-Cov-2 с меняющимся пандемическим потенциалом и что разработанные против Covid-19 вакцины станут вакцинами ad hoc (лат. специально для этого), а новые варианты SARS-Cov-2 будут предопределять формирование в мире калейдоскопической картины распространения Covid-19. Носительство SARS-Cov-2 не устранимо и при 100% вакцинации населения, что может быть источником возникновения новых штаммов [4,5]. Время показало, что из-за быстрого возникновения вариантов коронавирусов и непродолжительности защитного действия иммунизации вакцинация более 90% населения не способна «запереть врата» стран для возрождающихся волн пандемии и не решают всех проблем с противостоянием ей.

В случае с Covid-19 медицина столкнулась с новой феноменологией пандемий:

- неопределенная длительность;
- ограниченная возможность формирования коллективного и панкоронавирусного иммунитета;
- отсутствие сезонности;
- необходимость в вакцинах с широким спектром специфичности и долговременным эффектом;
- ограниченность адаптивной иммунной системы в противостоянии инфекции;
- интерференция между пандемическими штаммами и другими возбудителями ОРВИ.

Поэтому необходимо совершенствование и развитие новых методов терапии Covid-19, направленных также на неспецифическую модуляцию иммунной системы, обеспечивающую человеческий организм резистентностью к широкому кругу инфекционных агентов [6].

Ускользание новых штаммов коронавирусов от иммунитета, сформированного вакцинами к предшествующим штаммам, подводит к необходимости пересмотра стратегии разработки вакцин, ориентированных на формирование иммунной памяти, опосредуемой только адаптивной иммунной системой, и к привлечению защитных механизмов врождённой иммунной системы, так успешно обеспечивающей в эволюции защиту от инфекций беспозвоночных.

Сопоставляя достаточно успешные вакцины против кори, паротита, краснухи, оспы и вируса опоясывающего лишая, с одной стороны, с неудачами в случае вакцин против гриппа, эндемических коронавирусов, SARS-CoV-2, парагриппа и респираторно-синцитиальной инфекции, с другой стороны, в качестве причины различий выдвигаются особенности инкубационного периода. Краткий период у второй группы инфекций отсекает возможность с самого начала подключения адаптивной иммунной системы, что обусловлено сложившейся в эволюции природой отношения вирус–хозяин. Другими словами, иммунная система не в состоянии полностью контролировать инфекционный процесс. На протяжении более полувека попытки усовершенствовать вакцины против инфекций с кратким инкубационным периодом остаются малоэффективными. Эффективность вакцины против гриппа в США остается субоптимальной – на уровне 14–60%, а длительность сохранения иммунитета составляет несколько месяцев [2]. Хотя использование в разработке вакцины белка М2 или консервативных эпитопов ствола гемагглютининов вирусов гриппа кажется давно весьма привлекательным, в клинических исследованиях не обнаружено индуцирования ими сильного протективного иммунного ответа, однако доклинические и клинические исследования фазы I продолжают [2].

Особенности респираторных вирусов с коротким инкубационным периодом и малая эффективность разработанных против них вакцин ставят вопрос о поисках новых стратегий борьбы против них (генерации нового поколения вакцин) и о более глубоком познании особенностей иммунной системы различных отделов дыхательного аппарата [2].

В последние годы возникает всё больше и больше сомнений относительно пользы ежегодной противогриппозной вакцинации, восходящих из концепта «первородного греха», связанного с реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом гриппа и иммунной памятью о предшествующих вакцинациях [7,8]. Многократный бустинг против разных вариантов SARS-CoV-2 порождает те же опасения относительно возможности формирования иммунного импринтинга, обусловленного первой вакцинацией. Помимо вируса гриппа, ранее феномен иммунного импринтинга описан для ВИЧ, вирусов кори, эбола, денге, респираторно-синцитиального вируса и др. [9].

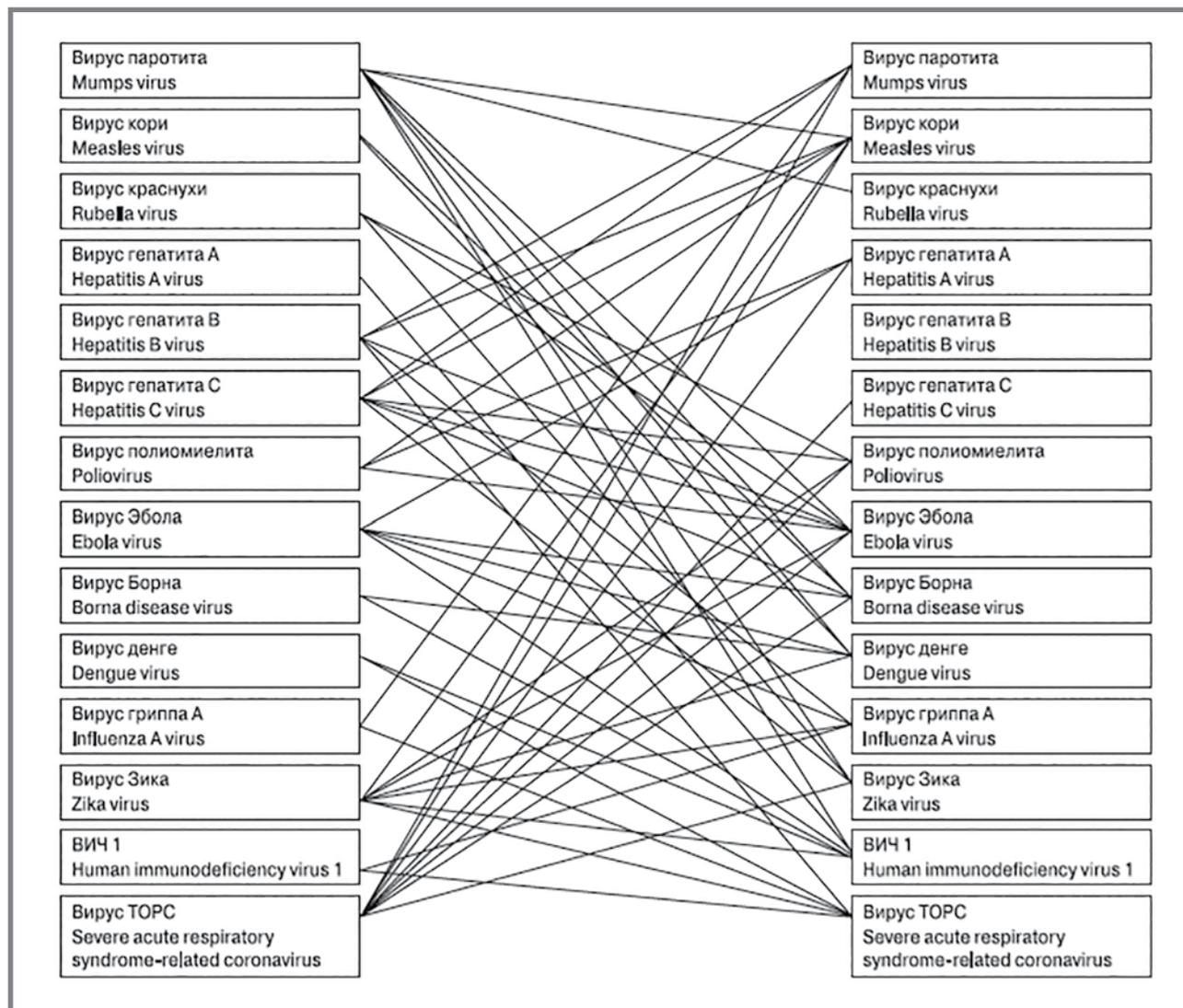
С возникновением новых штаммов SARS-CoV-2 и длительностью пандемии стала очевидной ограниченность векторных вакцин, особенно тех, что конструируются на основе вирусов кори и гриппа, против которых во всем мире применяется регулярно вакцинация. В числе минусов векторных вакцин – возможная антигенность, иммунодоминантность и реактогенность самих векторов. При повторном использовании вектора снижается потенциал вакцины из-за элиминации

вируса-вектора из организма до того, как он сможет инфицировать клетки хозяина и обеспечить экспрессию введённых в него генов патогена.

Векторные вакцины оказались весьма полезными на самом начальном этапе пандемии Covid-19. По сравнению со странами, использовавшими против Covid-19 мРНК-вакцину, в России, применённой векторную вакцину, уровень заражаемости населения новыми штаммами коронавирусов в последующих волнах пандемии и длительность самих волн были существенно ниже и короче, чем, например, в США. Векторная вакцина из-за вклада самих векторов по антигенному составу богаче, чем мРНК-вакцина, и потенциально способна обеспечивать гетерогенный иммунитет к разным штаммам коронавирусов и за счёт индукции натренированного иммунитета, чем можно было бы объяснить меньший, по сравнению с другими странами, всплеск заражений в России в последнюю волну пандемии. Заметим, что в России уровень иммунизации населения против Covid-19 не самый высокий. По-видимому, противостоянию пандемии Covid-19 дополнительно способствуют и особенности Национального календаря профилактических прививок России. Их совокупность, вероятно, поддерживает коллективный натренированный и гетерологичный иммунитет. Гетерогенный иммунитет может быть также обусловлен наличием в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и реликтовой и прижизненной генетической рекомбинации между вирусами и человеком, кроме того, наличием иммуоэпитопного континуума родства между вирусными белками [10,11]. Рисунок 4 иллюстрирует, в частности, связность вирусов по выявленным в их геномах гомологичным последовательностям.

Сильная сторона мРНК-вакцины по сравнению с векторными, прежде всего, в том, что она как носитель информации о вирусе может быть использована многократно не только для разных вариантов коронавирусов, но и для других патогенов, исследования в этом направлении ведутся. Недостаток первого поколения мРНК-вакцин обусловлен тем, что они лишь частично отображают антигенный образ вируса и максимально обеднены способностью стимулировать врождённый иммунитет и соответственно обеспечивать долговременную иммунную защиту от патогена с привлечением разных звеньев иммунной системы, включая натренированный иммунитет (trained immunity). Последний может проявляться как специфично, так и к широкому спектру патогенов [12], и в последние годы стал предметом пристального внимания иммунологов и в аспекте активного использования его против Covid-19 [13]. С учётом ограниченных возможностей многократного использования векторных вакцин в перспективе идеальным вариантом будущих поколений мРНК-вакцин было бы дополнение их способностью формировать и натренированный иммунитет с широким диапазоном гетерологичности. Именно

Рисунок 4. Схема связности вирусов по наличию в их геномах гомологичных последовательностей [10]
 Figure 4. Connection scheme of viruses according to the presence of homologous sequences in their genomes [10]



Примечание: ТОРС – тяжёлый острый респираторный синдром.
 Note: ТОРС –sever acute respiratory syndrome

к нему в последнее время обращаются взоры исследователей, видя в нём ещё неполно использованный резерв иммунной системы для генерации нового поколения вакцин.

Под тренированным иммунитетом подразумевается долговременное перепрограммирование клеток врожденной иммунной системы, вызываемое экзогенными и эндогенными стимулами и ведущее к изменённому её ответу на вторичное стимулирование после возврата в неактивное состояние. Вторичный ответ на стимул может быть изменён таким образом, что клетки врождённой иммунной системы реагируют более или менее сильно, чем при первичном стимулировании, обеспечивая адаптированный ответ по контексту и времени вторичного стимулирования [14], при этом вовлечёнными оказываются различные типы клеток, характеризующиеся эпигенетическими и метаболическими сдвигами.

Подчеркивая сходство респираторных вирусов (короткий инкубационный период, картина поражения и слабый контроль инфекционного процесса иммунной системой) [2], следует обратить внимание на то, что только коротким инкубационным периодом нельзя объяснить слабую реакцию иммунной системы. Конечно, при любой инфекции реакция адаптивной иммунной системы на патоген запаздывает. Вместе с тем и при гриппе, и при Covid-19 идёт, хотя и с опозданием, активное образование антител соответственно к гемагглютинуину и S-белку. Одна из проблем, связанных с разработкой эффективных вакцин против рассматриваемых вирусов, заключается в высокой скорости их мутирования, что обуславливает возможность заражения вакцинированного индивидуума в течение эпидсезона повторно. Проблема же с быстрой элиминацией индуцированных антител сопряжена с формированием долговременной памяти, и по этому поводу

следует отметить особенности первичной структуры гемагглютинаина вирусов гриппа и S-белка коронавируса. Они, в отличие от поверхностных белков респираторных вирусов с длинным инкубационным периодом, содержат сниженное количество пролина, что, вероятно, влияет на формирование долговременной иммунной памяти [3].

Человек окружён множеством животных, являющихся неиссякаемым резервуаром для новых коронавирусов, способных обрести в человеке нового хозяина. Совершенно не исключено новое пришествие в пандемическом качестве MERS-CoV, а также других новых непредсказуемых патогенов. Маячит угроза очередной пандемии гриппа. В предвидении возможности возникновения новых инфекций и при ограниченном потенциале адаптивной иммунной системы углубление фундаментальных познаний о врождённой иммунной системе становится необходимым. Эффекторные ответы врождённой иммунной системы проявляются выделением различных цитокинов, фагоцитозом, участием (как и при воспалении) кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов элиминации патогенов либо с вовлечением различных антибиотических пептидов и системы комплемента. Ключевой проблемой является контроль за реакциями врождённой иммунной системы, который способен обеспечить избегание аутоиммунных реакций, ведущих к тяжёлым воспалительным процессам, и других повреждающих организм последствий. В числе последних – асептическое воспаление, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые поражения, осложнения после трансплантации органов и др. [15].

Адаптивная иммунная система является надстройкой врождённой иммунной системы и восприняла все её ранее сформировавшиеся базисные механизмы. Однако в развитии вакцинологии в борьбе с инфекциями преобладает направление формирования специфического иммунитета. Лишь в последние десятилетия пришло понимание, что защита организма стартует привлечением разных механизмов врождённой иммунной системы, и как начальные, так и завершающие этапы специфического иммунного ответа протекают с обязательным участием врождённого иммунитета. Хотя фронт исследований по натренированному иммунитету заметно расширился, недостаточная его изученность является сдерживающим фактором в создании вакцин, обеспечивающих комбинацию эффектов адаптивного и тренированного иммунитета.

Тренированный иммунитет может проявляться гипер- и гипofункционально, воздействуя на разные процессы в организме в позитивном и негативном аспектах. Многообразие вирусов и вовлечённость в тренированный иммунитет практически всех клеток врождённой иммунной системы (включая их предшественников в костном мозге) и реализация тренированного иммунитета через эпигенетическое перепрограммирование в клетках транскрипционных путей, ведущее к метаболическим и иммунологическим сдвигам, характеризуют

проблему исследования механизмов врождённой иммунной системы как весьма сложную.

В обеих ветвях иммунной системы проявляется функциональная вырожденность – способность элементов, которые структурно различны, выполнять одинаковые функции либо определять одно и то же состояние. Особенность функциональной вырожденности заключается в том, что она может проявляться в различных функциях в зависимости от контекста, в котором она реализуется [16]. Полиспецифичность клеток и молекул врождённой иммунной системы признана позднее, чем в адаптивной иммунной системе. Открытие семейства Toll-подобных рецепторов, казалось, решало для иммунологов проблему распознавания «своего» от «несвоего» врождённой иммунной системой, согласуясь с концепцией существования в её клетках рецепторов к молекулярным инвариантам отдельных таксонов микроорганизмов [17]. Но далее реальность оказалась весьма неопределённой, поскольку открытые вслед за семейством Toll-подобных рецепторов семейства цитозольных RLR и NLR рецепторов, как и другие ассоциированные с мембраной рецепторы, также участвуют в распознавании множества патогенов [18]. Кроме того, представления о специализации распознающих патоген-ассоциированные паттерны рецепторов опрокидываются тем, что как Toll-подобные, так и NLR рецепторы могут реагировать с удивительно широким спектром молекул. Число наиболее подробно изученных лигандов TLR2 и TLR4 составляет несколько десятков, причём некоторые распознаваемые лиганды оказываются общими для обоих рецепторов, а источниками лигандов служат вирусы, прокариоты, растения, животные (включая множество белков хозяйского организма) либо синтетические производные [19]. Комбинированная активация Toll-подобных рецепторов может повлечь разные эффекты: комплементарные, синергетические и антагонистические [20,21].

В этом аспекте не удивительно, что натренированный иммунитет может быть индуцирован множеством факторов: инфекционным агентом, вакциной, иммуномодуляторами, адъювантами, питанием, образом жизни, воздействием внешних физических факторов. К примеру, в отношении Covid-19 проявление тренированного иммунитета ассоциировалось с вакцинами против туберкулёза, гриппа и кори. Не исключена ситуация тесной связанности натренированного иммунитета с гетерологичным, обусловленным иммуоэпитопными континуумом родства между белками, и понимание механизмов резистентности организма к инфекции может оказаться неисчерпывающим. В этом аспекте следует заметить, что проявление гетерогенного иммунитета при инфекции вирусами, как и у некоторых вакцин к ним, вероятнее всего, будет проявляться на уровне клеточного иммунитета, чем на гуморальном, поскольку иммуоэпитопный континуум родства между белками, в том числе и вирусными, более распространён из-за большей частоты коротких гомологичных

нанопептидов, узнаваемых главным комплексом гистосовместимости класса I. Для проявления же гуморального иммунитета требуется гомология по пептидам длиной в 14 аминокислот, узнаваемым главным комплексом гистосовместимости класса II. Их встречаемость в белках намного ниже. В клиниках наиболее доступно лабораторное выявление перекрестно реагирующих антител, а для анализа клеточного иммунитета требуется специальное оборудование, и поэтому его вклад в резистентность к той или иной инфекции остаётся недооценённым. Примечательно в этом аспекте обнаружение у лиц, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровевших, Т-клеток с перекрёстной активностью к доминантным эпитопам S-белка SARS-Cov2 и эпитопам вирусов гриппа и герпеса [22], подтверждающее, что резистентность организма к патогену не исчерпывается индукцией специфических антител и может осуществляться и за счёт гетерологичного иммунитета, обусловленного перенесёнными инфекциями и вакцинациями. Гетерологичным иммунитетом можно объяснить бессимптомное носительство SARS-Cov2 большинством населения.

Предполагается, что и сами варианты SARS-Cov-2, и вакцины против них вызывают натренированный иммунитет [23]. Возможно, этим объясняется продолжавшаяся 2 года интерференция в глобальном масштабе между SARS-Cov-2 и разнородной группой вирусов, вызывающих сезонные острые респираторные инфекции. Кратковременность же натренированного иммунитета служит свидетельством динамичности состояния врожденной иммунной системы, столь необходимой для переключения реагирования на стимулы различной природы вне и внутри организма, и возможности того, что врожденная иммунная система может быть не только активирована (и даже гиперактивирована), но и супрессирована различными факторами, что предостерегает о терниях в поисках вакцин, обеспечивающих сочетание долговременного адаптивного и натренированного иммунитета против инфекционного агента.

Одним из подходов к решению этой проблемы может быть поиск профилактических иммуномодуляторов, способных в преддверии или при наступлении пандемии (эпидсезона) активировать врожденную иммунную систему, обеспечивая защиту против широкого круга ОРВИ. Они могли бы быть представлены

композициями из препаратов с разными, уже известными фармакологическими свойствами и способными обеспечивать блокирование различных звеньев патогенеза инфекций, что придало бы им не только профилактический, но и терапевтический эффект. (В качестве прообраза такой композиции можно назвать препарат «Цитовир-3» фирмы «Цитомед». Два компонента, входящих в состав препарата, – аскорбиновая кислота и тимоген, представляющий собой дипептид из глутаминовой кислоты и триптофана, – способны блокировать репродукцию разных возбудителей ОРВИ, включая вирусы гриппа и коронавирусы, путем прямого взаимодействия их с положительно заряженными аминокислотами в составе поверхностных белков вирусов). Особенность композиций проявляется большим числом активностей, чем сумма активностей составляющих её отдельных компонентов, обнаруживая и новые свойства.

Заключение

Пандемия Covid-19 продолжается с проявлением ранее не встречавшихся феноменов. Глобально активно распространяется штамм ХВВ.1.5, пришедший на смену омикронам. Его S-белок содержит уже более 40 мутаций, реализованных путём замен разных аминокислот с использованием одно- и динуклеотидных мутаций в его гене. По сравнению с гемагглютинином вируса гриппа H1N1, ген S-белка претерпевает посредством делеций и вставок изменения и в своих размерах. Экстраполяция данных по изменчивости гемагглютинаина вируса гриппа на размеры S-белка коронавирусов дает основание полагать, что в последующие 2–3 года возникнут новые пандемические штаммы, избегающие иммунную защиту, сформированную вакцинацией против предшествовавших им штаммов. Невозможность создания через адаптивную иммунную систему длительного иммунитета к пандемическим коронавирусам, как и к другим респираторным вирусам с коротким инкубационным циклом, ставит в повестку дня необходимость поиска новых конструкций вакцин и композиций профилактических иммуномодуляторов, обеспечивающих сочетание долговременного адаптивного и натренированного иммунитета. В числе проблем в их поисках – регуляция активности врожденной иммунной системы и обеспечение стабильности и долговременности натренированного иммунитета.

Литература

1. Харченко Е. П. Пандемия продолжается: омикроны, длительный ковид, вакцинация и вакцины. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(5):120–137. doi:org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137
2. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Rethinking next-generation vaccines for coronaviruses, influenzaviruses, and other respiratory viruses. *Cell Host & Microbe*. 2023;31:146–157. doi:org/10.1016/j.chom.2022.11.016
3. Харченко Е. П. Новый метод распознавания иммуноэпитопов, маркеры долговременного иммунитета, иммуносупрессивные домены и вакцины против COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1): 4–20. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20. <https://assets.publishing.service.gov.uk>. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
4. Харченко Е. П. Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. *Параллели. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):4–18. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-4
5. Mi-Hyun Lee, Bum-Joon Kim. COVID-19 vaccine development based on recombinant viral and bacterial vector systems: combinatorial effect of adaptive and trained immunity. *Journal of Microbiology*. 2022;60(3):321–334. doi: 10.1007/s12275-022-1621-2

6. Henry C, Palm A-KE, Krammer F, et al. From original antigenic sin to the universal influenza virus vaccine. *Trends in immunology*. 2018;39(1):70–9. doi: 10.1016/j.it.2017.08.003
7. Souquette A, Thomas PG. Past life and future effects — how heterologous infections alter immunity to influenza viruses. *Front. Immunol*. 2018;9: article 1071. doi: 10.3389/fimmu.2018.01071
8. Monto A. S., Malosh R.E., Petrie J.G., Martin E.T. The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*. 2017;215(12):1782–1788. doi:10.1093/infdis/jix173
9. Ochando J., Mulder W. J. M., Madsen J.C., Netea M. G., et al. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology. *Nature Reviews | Nephrology Reviews*. 2023;19:23–37. doi:org/10.1038/s41581-022-00633-5
10. Taks E. J.M., Moorlag S. J.C.F.M., Netea M.G., van der Meer J. W.M. Shifting the Immune Memory Paradigm: Trained Immunity in Viral Infections. *Annu. Rev. Virol*. 2022;9:469–89. doi:org/10.1146/annurev-virology-091919-072546
11. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6
12. Харченко Е. П. Распространенность в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и возможная их роль. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(4):393–404. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404
13. 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
14. Suresh Bindu, Satyabrata Dandapat, Rajendran Manikandan, Murali Dinesh, et al. Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(1):e2040238 (19 pages). doi:org/10.1080/21645515.2022.2040238
16. Edelman G.M., Gaily J.A. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001;98:13763–13768. doi: 10.1073/pnas.231499798
17. Hoffmann J.A., Kafatos F.C. Janeway C.A., Ezekowitz R.A. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*. 1999;284:1313–1318. doi:10.1126/science.284.5418.1313
18. Crozat K., Vivier E., Dalod M. Crosstalk between components of the innate immune system: promoting anti-microbial defenses and avoiding immunopathologies. *Immunological Reviews*, 2009;Vol. 227:129–149. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00736.x
19. Kang J.Y., Lee Jie-Oh. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu. Rev. Biochem*. 2011;Vol. 80:917–941. doi:10.1146/annurev-biochem-052909-141507
20. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011;Vol.34:637–650. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
21. Paust S., Senman B., von Andrian U.H. Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunological Reviews*. 2010;Vol.235:286–296. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00906.x
22. Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *bioRxiv 2020. Preprint*. doi:10.1101/2020.11.03.367375
23. Ziogas A., Netea M.G. Trained immunity-related vaccines: innate immune memory and heterologous protection against infections. *Trends Mol Med*. 2022;28(6):497–512. doi: 10.1016/j.molmed.2022.03.009

References

1. Kharchenko EP. The Pandemic is in Progress: Long Covid, Omicrons, Vaccination and Vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022; 21(5): 120–137 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-120-137
2. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Rethinking next-generation vaccines for coronaviruses, influenza viruses, and other respiratory viruses. *Cell Host & Microbe*. 2023 31 146–157. doi:10.1016/j.chom.2022.11.016
3. Kharchenko EP. Novel Method of Immunoepitope Recognition, Long-Term Immunity Markers, Immunosuppressive Domains and Vaccines against COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1): 4–20 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-4-20
4. <https://assets.publishing.service.gov.uk>. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
5. Kharchenko EP. Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. *Parallels. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4):4–18 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18
6. Mi-Hyun Lee, Bum-Joon Kim. COVID-19 vaccine development based on recombinant viral and bacterial vector systems: combinatorial effect of adaptive and trained immunity. *Journal of Microbiology*. 2022; 60(3): 321–334. doi: 10.1007/s12275-022-1621-2
7. Henry C, Palm A-KE, Krammer F, et al. From original antigenic sin to the universal influenza virus vaccine. *Trends in immunology*. 2018;39(1):70–9. doi: 10.1016/j.it.2017.08.003
8. Souquette A, Thomas PG. Past life and future effects – how heterologous infections alter immunity to influenza viruses. *Front. Immunol*. 2018;9: article 1071. doi: 10.3389/fimmu.2018.01071
10. Monto A.S., Malosh R.E., Petrie J.G., Martin E.T. The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*. 2017; 215(12):1782–1788. doi: 10.1093/infdis/jix173
11. Kharchenko E.P. Occurrence of small homologous and complementary fragments in human virus genomes and their possible role // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017; 7 (4): 393–404. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.
12. Kharchenko EP. The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human – its Possible Influence on Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):4 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-
13. Taks E. J.M., Moorlag S. J.C.F.M., Netea M.G., van der Meer J. W.M.. Shifting the Immune Memory Paradigm: Trained Immunity in Viral Infections. *Annu. Rev. Virol*. 2022;9:469–89. doi: 10.1146/annurev-virology-091919-072546
14. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:375–388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6
15. Bindu S., Dandapat S., Manikandan R., Dinesh M., et al. Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(1):e2040238 (19 pages) doi: 10.1080/21645515.2022.2040238
16. Ochando J., Mulder W. J. M., Madsen J.C., Netea M. G., et al. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology. *Nature Reviews. Nephrology Reviews*. 2023;19:23–37. doi:10.1038/s41581-022-00633-5
17. Edelman G.M., Gaily J.A. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001;98:13763–13768. doi: 10.1073/pnas.231499798
18. Hoffmann J.A., Kafatos F.C. Janeway C.A., Ezekowitz R.A. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*. 1999; 284: 1313–1318. doi: 10.1126/science.284.5418.1313
19. Crozat K., Vivier E., Dalod M. Crosstalk between components of the innate immune system: promoting anti-microbial defenses and avoiding immunopathologies. *Immunological Reviews*. 2009; 227:129–149. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00736.x
20. Kang J.Y., Lee Jie-Oh. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu. Rev. Biochem*. 2011;80:917–941. doi: 10.1146/annurev-biochem-052909-141507
21. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011;34:637–650. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
22. Paust S., Senman B., von Andrian U.H. Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunological Reviews*. 2010;235:286–296. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00906.x
23. Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. *bioRxiv 2020. Preprint*. doi:10.1101/2020.11.03.367375
24. Ziogas A., Netea M.G. Trained immunity-related vaccines: innate immune memory and heterologous protection against infections. *Trends. Mol Med*. 2022;28(6):497–512. doi: 10.1016/j.molmed.2022.03.009

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. Тореза, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила 12.02.2023. Принята к печати: 12.03.2022.

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: 12.02.2022. Accepted: 12.03.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.