

неблагоприятные побочные эффекты, а также обеспечивая быстрое развитие и внедрение, особенно в отношении ожидаемых вирусных мутаций.

Литература

1. Bakhiet, M. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development // M. Bakhiet, S. Taurin//Cytokine Growth Factor Rev. – 2021. – V. 58. – P. 16–29.
2. Chung, J.Y. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view // J.Y. Chung, M.N. Thone, Y.J. Kwon //Adv Drug Deliv Rev – 2021. – V. 170. – P. 1-25.
3. Soleimanpour, S. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? / S. Soleimanpour, A. Yaghoubi //Expert Rev Vaccines. – 2021. – 20 (1). – P. 23-44.

АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-COV-2

Горецкая М.В., Шейбак В.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им.С.И.Гельберга

Актуальность. Опосредованный антителами гуморальный иммунитет имеет решающее значение для предотвращения повторных вирусных инфекций, а нейтрализующие антитела специфичны и эффективны для нацеливания на вирус. Этот классический подход адаптивной профилактики применяется ко многим инфекционным заболеваниям, включая SARS-CoV, MERS-CoV и инфекции H1N1 [4]. В-клеточный иммунный ответ у пациентов с SARS-CoV-2 возникает через неделю после первого симптома. Сначала, как правило, вырабатываются антитела против белка N нуклеокапсида SARS-CoV. В течение 4-8 дней после первых симптомов появляются антитела против белка S. Синтез нейтрализующих антител к белку S начинается на второй-третьей неделе [5].

Цель. Оценить эффективность антител против SARS-CoV-2.

Белок S SARS-CoV-2 является основным индуктором нейтрализующих антител. Моноклональные антитела против белка S бамланивимаб, казирививимаб и имдевимаб были одобрены FDA еще в ноябре 2020 года. В тоже время продолжается поиск новых моноклональных антител против белка S. Среди них такие как 80R, CR3014, CR3022 и m396, находящиеся в стадии разработки. CR3022 в настоящее время тестируется на сродство с рецептор-связывающим доменом RBD белка S SARS-CoV-2 и показали нейтрализацию с помощью комбинированной терапии с CR3014, а 80R и m396 также показали мощную перекрестно-реактивную нейтрализацию при SARS-CoV. Четыре исходных человеческих моноклональных антитела (B5, B38, H2 и H4) от выздоравливающего пациента показали связывание с RBD SARS-CoV-2, что привело к высокой нейтрализации вируса [4].

Пассивная иммунотерапия с использованием плазмы выздоравливающих пациентов считается многообещающим вариантом лечения инфекций SARS-CoV-2. ВОЗ и FDA разрешили плазменную терапию для тяжелых состояний в случае неэффективности препаратов. В настоящее время проводятся

клинические испытания для проверки уровня эффективности гипериммунной плазмы. Антитела в сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV, эффективно нейтрализуют SARS-CoV-2 *in vitro*. При введении плазмы 5000 госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2 отметили ее безопасность [3]. Однако лечение плазмой ограничено, так как наблюдались побочные эффекты, включая умеренную лихорадку и аллергические реакции [4].

LY-CoV555 (бамланивимаб), нейтрализующие моноклональные антитела *IgG1*, которые с высокой аффинностью связываются с белком шипа SARS-CoV-2, были выделены у ряда первых пациентов в Северной Америке. В клиническом исследовании фазы II пациенты получали однократную дозу *LY-CoV555* в дозе 700, 2800 или 7000 мг или плацебо. Только однократная внутривенная инфузия *LY-CoV555* (2800 мг) ускоряла естественное снижение вирусной нагрузки [3].

AZD7442 представляет собой комбинацию двух антител длительного действия, полученных от выздоравливающих пациентов после инфекции SARS-CoV-2. Антитела (*COV2-2196* и *COV2-2130*), выделенные медицинским центром университета Вандербильта, распознали неперекрывающиеся участки вирусного шипового белка и, как было показано, синергетически нейтрализовали инфекцию SARS-CoV-2 в эксперименте на мышах. Эти антитела лицензированы *AstraZeneca* еще в июне 2020 года и модифицированы для увеличения их периода полужизни на 6-12 месяцев и уменьшения связывания с рецептором *Fc*. *AZD7442* вступили в фазу I клинических испытаний в августе 2020 года. *AstraZeneca* начала два клинических испытания фазы III в ноябре 2020 года: *Storm chaser* (NCT04625972, 1125 участников) и *Provent* (NCT04625725, 5000 участников). Испытание *Provent* оценивает безопасность и эффективность моноклональных антител (профилактика инфекции SARS-CoV-2) на срок до 12 месяцев после однократной инъекции, в то время как в исследовании *Storm Chaser* оценивается постконтактная профилактика и превентивное лечение после однократной инъекции. США обеспечило 100 000 доз *AZD7442*.

REGN-COV2, производимый *Regeneron Pharmaceuticals*, представляет собой смесь двух нейтрализующих синтетических антител, казибивимаба (*REGN10933*) и имдевимаба (*REGN10987*), нацеленных на неперекрывающиеся эпитопы вирусного шипового белка. С ноября 2020 года *REGN-COV2* получил разрешение *FDA* на экстренное использование для лечения COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести, взрослых и детей старше 12 лет, с массой тела 40 кг и с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19. Это разрешение на экстренное использование распространяется на лиц в возрасте 65 лет и старше или лиц с хроническими заболеваниями. В доклиническом исследовании *REGN-COV2* снижал вирусную нагрузку в верхних и нижних дыхательных путях при применении в качестве профилактического или лечебного средства у макак-резусов. В экспериментальной модели на животных *REGN-COV2* снижал титры SARS-CoV-2 в легких [3].

Заражение человека в действительности происходит при проникновении

в его организм не одного варианта вируса, а целой популяции генетически близкородственных вариантов, возникших в результате мутаций, приобретенных в ходе инфекционного цикла вируса в предыдущих хозяевах. Такая концепция очень важна для понимания механизма ускользания вируса от иммунного ответа. Одни варианты вируса могут быть нейтрализованы антителами организма человека, а другие, к которым у антител низкое сродство, могут получить эволюционное преимущество и стать драйверами *ADE* (*antibody-dependent enhancement*) [1].

Одним из их неблагоприятных эффектов является *ADE* – антителозависимое усиление инфекции, которое обычно вызывается вакцинно-индуцированными субоптимальными антителами, облегчающими проникновение вируса в клетку хозяина. В ряде исследований было показано, что вакцина против *SARS-CoV* на основе полноразмерного S-белка облегчает инфицирование вирусом клеток человека *in vitro*. Кроме того, введение анти-S-белковой сыворотки также приводит к повышению вирулентности *SARS-CoV*. Эти результаты вызывают сомнения в безопасности вакцин против *SARS-CoV* и *MERS-CoV* на основе S-белка [2].

При *ADE* вирусоспецифические антитела *IgG* формируют несовершенные, непрочные комплексы с вирусом, облегчая тем самым инфицирование лейкоцитов, несущих рецептор *FcγRII*. Комплекс антитела с вирусом связывается с *FcγRII* иммунных клеток и поглощается ими. В норме аффинность вирусоспецифических нейтрализующих и одновременно протективных антител гораздо выше, что и приводит к инактивации и последующей элиминации вируса. Вирус, будучи внутри моноцита или макрофага в прочном комплексе с антителом, не может высвободиться и подвергается разрушению. В этом случае происходит выздоровление. Однако в случае *ADE* вирус, будучи внутри иммунной клетки в непрочном комплексе, вирус освобождается от антитела и начинает репликативный цикл. Для *SARS-CoV* показано, что вирусспецифические антитела к S-белку могут способствовать проникновению вируса в В-клетки и макрофаги. Способность вируса реплицироваться в В-клетках не изучалась. В то же время показано, что в макрофагах вирус начинает реплицироваться, но не дает продуктивной инфекции. Репликация вируса даже без образования инфекционных вирионов может приводить к массовой гибели макрофагов и других иммунных клеток, несущих *FcγRII*, что способствует прогрессированию болезни. Причиной феномена *ADE* у бетакоронавирусов может быть антигенная изменчивость S-белка, обусловленная не только вариабельностью аминокислотной последовательности, но и ее конформационной подвижностью, что приводит к перестройкам в антигенных детерминантах. Механизм *ADE* у бетакоронавирусов изучен на примере меняющихся иммунодоминантных детерминант S-белка вирусов *SARS-CoV* и *MERS-CoV*. У вирусов *SARS-CoV* и *SARS-CoV-2* этот домен высокоомологичен и отвечает за связывание одного и того же мембранного клеточного рецептора – ангиотензинконвертирующего фермента-2 (*ACE2*; *angiotensin converting enzyme 2*), который способствует

проникновению в клетку для обоих вирусов. *Ricke* и соавт. выдвинули гипотезу, что для заражения иммунных клеток вирусы *SARS-CoV*, *MERS-CoV* и *SARS-CoV-2* используют универсальный механизм, приводящий к *ADE*. Иммунодоминантные эпитопы в S-белке *SARS-CoV-2* формируют аминокислотные остатки в позициях от 441 до 700. В изолятах *SARS-CoV-2* в позиции 614 S-белка часто находят либо аспарагиновую кислоту, либо глицин (614D/G). Некоторые исследователи связывают замену в этой позиции со способностью вируса вызывать *ADE*. Аминокислотный остаток D614 расположен на границе участков β -структуры и спирали типа полипролин II (согласно классификации вторичных структур белков). Позиция 614 находится на некотором расстоянии от *RBD*, однако замена отрицательно заряженной аспарагиновой кислоты на нейтральный глицин может играть ключевую роль в возникновении *ADE* из-за изменения антигенных детерминант. *Korber* и соавт. для объяснения этого феномена предложили две гипотезы. Первая заключается в том, что замена аминокислоты может вызывать *ADE* напрямую, что обусловлено изменением константы связывания антител с антигеном, в состав которого входит аминокислотный остаток 614. Выводы основаны на том, что у *SARS-CoV-1* антитела к пептиду *LYQDVNC* вызывают *ADE*. Этот семичленный пептид идентичен в S-белках *SARS-CoV-1* (597–603) и *SARS-CoV-2* (611–617). Согласно второй гипотезе, замена аминокислоты в позиции 614 может приводить к *ADE*, инициируя переход открытой конформации S-белка в закрытую. Такой конформационный переход может быть связан с ослаблением взаимодействия между субъединицами S1 и S2 из разных молекул S-белка в составе гомотримера. Именно это и происходит при замене заряженной аспарагиновой кислоты на нейтральный глицин в позиции 614 – исчезает водородная связь между субъединицами S1 и S2. *ADE* может быть обусловлено изменением сайтов гликозилирования в молекуле S-белка. С одной стороны, известно, что углеводные цепи белков затрудняют связывание антител с эпитопами и тем самым способствуют образованию низкоаффинных комплексов антитело-вирус, то есть способствуют *ADE*. С другой стороны, сами углеводные цепи могут входить в состав антигенных детерминант, а их отсутствие в составе белка будет приводить к снижению аффинности связывания антитела с антигеном [1].

Выводы. На сегодняшний день моноклональные антитела доказали свою эффективность в борьбе с *SARS-CoV-2*. Параллельно ведутся новые разработки. В ряде случаев активно используется гипериммунная плазма переболевших пациентов. Детально анализируется возможность антителозависимого усиления инфекции. Одним из возможных путей предотвращения *ADE* является разработка вакцин, содержащих только основные нейтрализующие эпитопы, такие как субъединица S1 или рецептор-связывающий домен *RBD* белка S, что позволит уменьшить выработку ненейтрализующих антител и ослабить эффект антителозависимого усиления инфекции.

Литература

1. Проблемы создания вакцин против бетакоронавирусов: антителозависимое усиление инфекции и вирус Сендай как возможный вакцинный вектор / Т. А. Зайчук,

Ю. Д. Нечипуренко, А. А. Аджубей [и др.] // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54. – № 6. – С. 922-938.

2. Разработка вакцин для профилактики коронавирусной инфекции: от SARS и MERS до COVID-19 / Й. Д. Ли, В. Ю. Чи, Ц. Х. Су [и др.] // *Juvenis Scientia*. – 2020. – Т. 6. – № 6. – С. 41-80.

3. Bakhiet, M. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development // M. Bakhiet, S. Taurin//*Cytokine Growth Factor Rev*. – 2021. – V. 58. – P. 16–29.

4. Chung, J.Y. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view // J.Y. Chung, M.N. Thone, Y.J. Kwon //*Adv Drug Deliv Rev* – 2021. – V. 170. – P. 1-25.

5. Soleimanpour, S. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? / S. Soleimanpour, A. Yaghoubi //*Expert Rev Vaccines*. – 2021. – 20 (1). – P. 23-44.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАСКИ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ПАНДЕМИИ

Грищенко А.Н., Меленец М.А., Зинчук В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра нормальной физиологии

Актуальность. В начале декабря 2019 года несколько медицинских учреждений впервые сообщили о случаях пневмонии неизвестного происхождения в городе Ухань, столице провинции Хубэй, которая в дальнейшем стала стремительно распространяться по всему миру. 11 февраля 2020 года возбудитель этой инфекции был классифицирован Всемирной Организацией Здравоохранения как SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2), относящийся к семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, суброду *Sarbecovirus*, а заболевание, вызываемое данным вирусом, – как COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) [1].

SARS-CoV-2 является оболочным вирусом, который содержит одноцепочечную (+) РНК размером 30 тыс. нуклеотидов. Две трети генома на 5'-конце кодируют неструктурные белки, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу. Одна треть генома ближе к 3'-концу кодирует четыре структурных белка – мембранный белок М, белок оболочки Е, нуклеокапсидный белок N, а также относящийся к гликопротеинам шиповидный белок S (spike), который выступает над поверхностью вирусного капсида, образуя структуры наподобие «шипиков», предназначенные для контакта с поверхностью клетки-хозяина [2].

Входными воротами для проникновения SARS-CoV-2 является ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа, с которым связывается шиповидный S-белок (spike protein). SARS-CoV-2, в основном, локализуется в нижних отделах дыхательной системы, что обусловлено повышенным содержанием ACE2 в альвеолоцитах 1-го и 2-го типа. Такая локализация обуславливает опасность данного заболевания, тяжесть его протекания и возникновения возможных осложнений [1].