

DOI 10.58351/2949-2041.2025.18.1.013

Улюкин Игорь Михайлович,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
Ulyukin Igor' Mikhailovich, PhD (Med.), Research Associate,
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Орлова Елена Станиславовна,
кандидат медицинских наук, преподаватель,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

Сечин Алексей Александрович,
начальник научно-исследовательской лаборатории,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВИРУС SARS-COV-2, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПОРАЖАЕМОСТЬ ЧЕЛОВЕКА FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE TO THE SARS-COV-2 VIRUS THAT DETERMINE A HUMAN SUSCEPTIBILITY TO INFECTION

Аннотация: в работе проведен анализ данных по вопросам особенностей иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2, определяющие поражаемость человека, сопровождения больных в процессе их терапии и реабилитации в плане поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Abstract: The paper analyzes a data on the characteristics of the immune response to the SARS-CoV-2 virus, which determine human susceptibility, support of patients during their therapy and rehabilitation in terms of maintaining the sanitary and epidemiological well-being of society.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, пандемия, особенности иммунного ответа, клиническая и лабораторная диагностика, медико-психологическое сопровождение, санитарно-эпидемиологическое благополучие общества.

Keywords: SARS-CoV-2, pandemic, features of the immune response, clinical and laboratory diagnostics, medical and psychological support, sanitary and epidemiological well-being of society.

В 2019 году новый коронавирус (SARS-CoV-2), вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, распространился по всему миру и вызвал заболевание, позже названное «инфекция COVID-19», которое было определено как системное заболевание с гетерогенным проявлением и потенциалом поражения всех органов [1]. В первый год пандемии COVID-19 риск смерти у людей, госпитализированных с COVID-19, был существенно выше, чем у людей, госпитализированных с сезонным гриппом [2]; позже продолжились появляться новые штаммы вируса SARS-CoV-2.

По разным данным, пандемия COVID-19 привела к беспрецедентно широкому распространению и переплетению психологического и социального стресса, вызванного страхом людей за свою жизнь и жизнь своих близких, экономическим бедствием, изоляцией, одиночеством, напряженностью, связанной с расизмом и ксенофобией (особенно по отношению к людям азиатского происхождения), а также – как выяснилось – неравенством в получении медицинского обеспечения. Вместе с тем, естественное распространение этого заболевания, возможности рекомбинации вируса через промежуточную коинфекцию хозяина, а также биологическая резистентность организма поражённых лиц изучены недостаточно.



Цель исследования – анализ данных по вопросам иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2, определяющие поражаемость человека, сопровождения больных в процессе их терапии и реабилитации в плане поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Материалы и методы. При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

Результаты и обсуждение.

К настоящему времени получены данные о 7 коронавирусах (CoV), которые инфицируют людей, к ним относятся α -CoV (вирусы HCoV-229E и NL63), β -CoV (вирусы HCoV-OC43 и HCoV-NKU1), которые вызывают только легкие респираторные заболевания, и три коронавируса, которые вызывают тяжелые заболевания с респираторными и системными симптомами у значительной части пациентов (вирус MERS-CoV вызывает тяжелый ближневосточный респираторный синдром, вирус SARS-CoV-1 – тяжелый острый респираторный синдром, и вызвавший текущую эпидемию SARS-CoV-2) [3]. Однако недавно вирус, подобный SARS-CoV-2, был зарегистрирован у вида подковоносых летучих мышей в Таиланде [4] (необходимо подчеркнуть, что в Восточной и Юго-Восточной Азии было обнаружено около 50 коронавирусов, связанных с SARS, у десяти видов летучих мышей [5]).

По разным данным, коронавирусы обладают самым большим геномом среди РНК-вирусов, который кодирует четыре основных структурных белка: а) белок шипа (S), который опосредует прикрепление к рецепторам поверхности клетки-хозяина и проникновение вируса; б) мембранный белок (M), который определяет форму вирусной оболочки, похожую на солнечную корону; в) белок оболочки (E), который участвует в сборке и высвобождении вируса; и д) белок нуклеокапсида (N), который связывается с геномом РНК и также участвует в сборке и высвобождении вируса. Другие характеристики, важные для инвазии, в частности, у вируса SARS-CoV-2, включают его потенциальное использование кластера дифференциации (CD) CD147 для содействия проникновению в клетку [6], наличие специфического фуриноподобного сайта расщепления в его белке S, и по сравнению с вирусом SARS-CoV-1, его более сильное сродство к связыванию с человеческим ангиотензин I-превращающим ферментом 2 (ACE2) [7].

Важно отметить, что иммунный ответ на презентацию вирусного пептида (на поверхности инвазированных клеток белками главного комплекса гистосовместимости класса I) приводит к дифференциации и активации цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов, которые начинают клональную экспансию и дифференциацию в вирусспецифические эффекторные Т-лимфоциты, что приводит к лизису инфицированных вирусом клеток тканей [8], а что далее приводит к распознаванию вируса антиген-презентирующими клетками (то есть дендритными клетками и макрофагами) и к активации В-лимфоцитов, которые затем взаимодействуют с CD4+Т-лимфоцитами, что еще больше усиливает экспансию CD8+Т-лимфоцитов.

Поэтому нарушение индукции пролиферации Т-лимфоцитов и их функции при инфекции COVID-19, как считается [9, 10], способствует снижению вирусного клиренса и длительной иммунной активации; так, было показано, что количество Т-лимфоцитов значительно снижено у пациентов с этим заболеванием, особенно у лиц, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, при этом сохранившиеся Т-лимфоциты, как полагают, более функционально истощены (экспрессируя более высокие уровни ингибирующих маркеров контрольных точек программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и клеточного рецептора вируса гепатита А 2 (TIM-3). Этот эффект Т-лимфоцитов, есть мнение, значительно снижает иммунный надзор и позволяет вирусу циркулировать в крови, особенно внутри моноцитов.

Такое снижение адаптивного иммунного ответа приводит к большей зависимости от клеток врожденного иммунитета (макрофаги), для устранения вируса SARS-CoV-2; так, было показано, что ангиотензин I-превращающий фермент 2 (ACE2), экспрессирующий лимфоциты



CD68+CD169 + макрофаги, содержащие SARSCoV-2, продуцирует значительное количество цитокина, интерлейкина (IL)-6, что позволяет предположить, что они могут способствовать нарушению регуляции воспалительного ответа при COVID-19 [11]. Кроме того, синдром активации макрофагов может, вероятно, дополнительно объяснить высокие уровни сывороточного С-реактивного белка (СРБ), которые обычно не присутствуют у людей с вирусными инфекциями, а также цитокиновые штормы, наблюдаемые у людей с COVID-19 [12]. Инфекция COVID-19 также индуцирует популяцию фенотипически различных CD14+/CD16+ моноцитов, которые секретируют провоспалительные цитокины, включая IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF α) [13]. Считается, что вирулентность и патогенность инфекции COVID-19 также связаны с активацией инфамасомы (многобелковый олигомерный комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа) в моноцитах, макрофагах и эпителиальных клетках (и, возможно, даже в эндотелиальных клетках), возможно, способствуя высвобождению провоспалительных цитокинов, IL-1 β и IL-18. Кроме того, взаимодействия toll-подобных рецепторов (например, TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) с РНК SARSCoV-2 активируют путь ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), который способствует высвобождению провоспалительных цитокинов [14]. Полагают также, что SARSCoV-2 взаимодействует с CD147, рецептором на клетках-хозяевах, который является основным восходящим стимулятором матриксных металлопротеиназ (ММП), причем уровни экспрессии CD147 и ММП часто увеличиваются при воспалительных процессах [15]. Во время иммунного ответа В-клетки стимулируются CD4+Т-хелперными лимфоцитами для дифференциации и секреции антител (иммуноглобулинов Ig) со специфическими антигенсвязывающими фрагментами (Fab) и фрагментарно кристаллизующимися (Fc) областями (например, IgM, IgG, IgA или IgE) [16]; Fab-область антител участвует в нейтрализации антигена путем связывания с ним, в то время как Fc-области участвуют в эффекторных функциях посредством взаимодействия с белками комплемента, лектиноподобными белками и Fc-рецепторами (которые присутствуют на всех клетках врожденного иммунитета), при этом эффекторные функции включают фагоцитоз (инфицированных клеток и патогенов, связанных антителами) моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками, а также уничтожение инфицированных клеток с помощью цитотоксических естественных клеток-киллеров (NK) и комплемент-опосредованного лизиса. Во время вирусной инфекции большинство нейтрализующих антител нацелены на вирусные гликопротеины шипов и, таким образом, предотвращают проникновение вируса в клетку, а некоторые антитела также связывают гликопротеины с поверхностью инфицированной клетки, тем самым предотвращая почкование вируса [17]. Показано, что у людей вырабатываются антитела как IgM, так и IgG к домену связывания рецептора спайка SARS-CoV-2 и нуклеопротеину, причем более высокие титры отмечены среди людей, которые перенесли более тяжелое течение COVID-19 [18–21]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 с неврологическими симптомами интратекальные иммунные реакции отличаются от периферических реакций, при том, что антитела ликвора нацелены на противовирусные и антинейральные антигены [22].

Вместе с тем, биологические (половые) различия также влияют на врожденные и адаптивные иммунных ответах на инфекцию COVID-19 (значение имеют гены, гормоны и микробиом [23]), что обуславливает более высокую частоту поражения мужчин вирусом SARS-CoV-2 [24, 25]. Так, у мужчин, больных COVID-19 более высокие уровни врожденных иммунных цитокинов (например, IL-8 и IL-18) и неклассических моноцитов CD14^{lo}CD16⁺ в плазме, чем у женщин, больных COVID-19, и здоровых лиц; у таких женщин отмечена бо́льшая активация CD4- и CD8-Т-лимфоцитов, чем у больных мужчин (с большей разницей в CD8-Т-лимфоцитах), и было обнаружено, что слабый ответ Т-лимфоцитов отрицательно коррелирует с возрастом и связан с худшими исходами заболевания у мужчин (но не у женщин) [26]. Кроме того, у мужчин с COVID-19 более высокие уровни нейтрализующих антител IgG против S-белка вируса SARS-CoV-2 [27].

Кроме того, предполагается возможность того, что вирус SARS-CoV-2 запускает аутоиммунную реакцию, – на том основании, что у пациенты с тяжелой формой COVID-19



(даже в отсутствие предшествующей истории аутоиммунного заболевания) в ряде случаев продемонстрировали доказательства аутореактивности *de novo* (т. е. антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор); есть мнение, что это может происходить посредством активации TLR7–одноцепочечной РНК SARS-CoV-2 [28].

Здесь важно отметить и тот факт, повышение риска смертности от инфекции COVID-19 среди лиц пожилого возраста может быть частично объяснено такими феноменами, как «иммуносенесценция» (снижение продукции адаптивных иммунных клеток и нарушением функции врожденных иммунных клеток у пожилых людей, что приводит к ухудшению вирусного очищения и повышению вероятности иммунной дисрегуляции) и/или «инфламмейджинг» (хроническое субклиническое системное воспаление, наблюдаемое у пожилых людей) [29]. Вместе с тем, возрастные иммунные изменения имеют важное значение и для нейропсихиатрических расстройств, поскольку нейроиммунная система становится праймированной (провоспалительной), что ранее показано, в частности, на животных моделях [30]; в этих изменениях участвует микроглиальная прайминговая активность, что позволяет предположить – старение создает такую же уязвимость к развитию или обострению COVID-19-нейропсихиатрических симптомов, как и собственно инфекционные и психологические стрессоры [31].

Заключение

Таким образом, на основании полученной в процессе COVID19-пандемии установлено, что направление научно–практических исследований должно включать в себя исследование модифицируемых нейроинвазивных путей, гетерогенности клинического исхода, роли иммунного ответа в нейропсихиатрических исходах COVID-19, биологических механизмов, вовлеченных в возрастные и расовые различия, связанные с этой инфекцией, а также эффективности специфических психиатрических (и иных) препаратов при синдромах после COVID-19 (long COVID).

В плане медико-психологического сопровождения затронутых пандемией лиц решающее значение для уменьшения заболеваемости и смертности в перспективе, возможно, будут иметь представление о роли воспаления при COVID-19, а также для улучшение осведомлённости о том, как вирусные патогены способствуют нейропсихиатрическим нарушениям. Понимание биологической основы гетерогенности исхода также поможет в этом осознании и поможет выявить уязвимые группы, которые могут получить еще большую выгоду от медико-психологических вмешательств. В отношении остаточных симптомов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, наблюдаемых как при тяжелом, так и при нетяжелом течении заболевания [32]. Лучшее понимание того, как иммунные вмешательства, физические упражнения, нейромодуляция, психотерапия/консультирование и медикаментозные препараты разных групп могут помочь облегчить эти длительные симптомы COVID-19, будет иметь важное значение для снижения инвалидности и возвращения людей к максимально возможному физическому и психическому здоровью, а также к профессиональному и семейному функционированию. Консультирование также будет направлено на увеличение длительности профессионального долголетия, уделяя внимание снижению физических, когнитивных и межличностных способностей, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, и повышению устойчивости, а также снижению чрезмерной реакции на возможные рутинные, ежедневные ухудшения. Это может помочь предотвратить психологическую реактивность на неизбежные нарушения (триггеры) нейроиммунологических субстратов, которые были активированы инфекцией и, таким образом, склонны к чрезмерной иммунной реакции, симптоматическому обострению и сохранению функционального спада.

Необходимы текущие исследования для выявления местных и системных вмешательств, которые могут снизить инвазивную способность проникновения в центральную нервную систему SARS-CoV-2 и других коронавирусов [33], их иммуноактивирующие и праймирующие эффекты и их индуцированную предрасположенность к повышенной уязвимости к стрессу. Поскольку эти эффекты вряд ли



будут специфичны для SARS-CoV-2, это углубит общее понимание взаимодействия между нейротропными микробами, иммунной системой и психологическим стрессом в патофизиологии нейропсихиатрических расстройств, что, возможно, необходимо в плане профилактических усилий по сокращению случаев развития, обострения, реактивации и сохранения состояний психического здоровья во время пандемий с панорганными микробными агентами.

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26.10.2023 г.). URL: <https://base.garant.ru/407882771>.
2. Xie Y., Choi T., Al-Aly Z. Mortality in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Influenza in Fall-Winter 2023-2024. *JAMA*. 2024; 331 (22): 1963–1965. doi:10.1001/jama.2024.7395.
3. Malik Y.A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020; 42 (1): 3-11.
4. Wacharapluesadee S., Tan C.W., Maneeorn P., et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 972. doi: 10.1038/s41467-021-21240-1.
5. Delaune D., Hul V., Karlsson E.A., et al. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 6563. doi: 10.1038/s41467-021-26809-4.
6. Wang K., Chen W., Zhang Z., et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5 (1): 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
7. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 (6483): 1260–3. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
8. Jansen J.M., Gerlach T., Elbahesh H., et al. Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. *J. Clin. Virol.* 2019; 119: 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.08.009>.
9. Diao B., Wang C., Tan Y., et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020; 11: 827 doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
10. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J. Neuroinflammation*. 2020; 17 (1): 231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
11. Park M.D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 351. doi: 10.1038/s41577-020-0317-2.
12. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
13. Zhang D., Guo R., Lei L., et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2020; 109 (1): 13-22. doi: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.
14. Conti P., Ronconi G., Carafa A., et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARSCoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020; 34 (2): 327–31. doi: 10.23812/CONTI-E.
15. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev. Rep.* 2020; 16 (3): 434–40. doi: 10.1007/s12015-020-09976-7.
16. Gunn B.M., Alter G. Modulating antibody functionality in infectious disease and vaccination. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (11): 969–82. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.002.



17. Murin C.D., Wilson I.A., Ward A.B. Antibody responses to viral infections: a structural perspective across three different enveloped viruses. *Nat. Microbiol.* 2019; 4 (5): 734–47. doi: 10.1038/s41564-019-0392-y.
18. Zhao J., Yuan Q., Wang H., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (16): 2027–34. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
19. Long Q.X., Liu B.Z., Deng H.J., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 845–48. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
20. Lou B., Li T.-D., Zheng S.-F., et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and postsymptom onset. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2000763. doi: 10.1183/13993003.00763-2020.
21. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26 (7): 1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
22. Song E., Bartley C.M., Chow R.D., et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep. Med.* 2021; 2 (5): 100288. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100288.
23. St Clair L.A., Chaulagain S., Klein S.L., et al. Sex-Differential and Non-specific Effects of Vaccines Over the Life Course. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2023; 441: 225-251. doi: 10.1007/978-3-031-35139-6_9.
24. Li L.-Q., Huang T., Wang Y.-Q., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 577–83. doi: 10.1002/jmv.25757.
25. Scully E.P., Haverfeld J., Ursin R.L., et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 442–47. doi: 10.1038/s41577-020-0348-8.
26. Takahashi T., Ellingson M.K., Wong P., et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020; 588 (7837): 315–20. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
27. Klein S.L., Pekosz A., Park H.-S., et al. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *J. Clin. Investig.* 2020; 130 (11): 6141–50. doi: 10.1172/JCI142004.
28. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Lee F.E.-H., Sanz I. Broadly targeted autoreactivity is common in severe SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv.* 2020: 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20216192>.
29. Kang S.J., Jung S.I. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. *Infect. Chemother.* 2020; 52 (2): 154–64. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.154.
30. Chen J., Buchanan J.B., Sparkman N.L., et al. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (3): 301–11. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.014.
31. Frank M.G., Barrientos R.M., Watkins L.R., Maier S.F. Aging sensitizes rapidly isolated hippocampal microglia to LPS ex vivo. *J. Neuroimmunol.* 2010; 226 (1): 181–4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.022.
32. Улюкин И.М., Григорьев С.Г., Сечин А.А., Орлова Е.С. Психоневрологические особенности у пациентов с резидуальными нарушениями после перенесенной инфекции COVID-19 («Long COVID», «Long haulers COVID») и их возможные патофизиологические механизмы. *Вестник психотерапии.* 2022; 84: 64–74. doi: 10.25016/2782-652X-2022-0-84-64-74.
33. Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiat.* 2020; 78 (4): 353-354. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795.

