

ИММУНОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

Обзор

© 2024 А.Г. Габдулхакова^{1,2*}, Р.Н. Мингалеева¹, А.М. Ромозанова¹,
А.Р. Сагъдеева¹, Ю.В. Филина¹, А.А. Ризванов^{1,3}, Р.Р. Мифтахова¹

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008 Казань, Россия; электронная почта: AiGGabdulhakova@kpfu.ru

² РМАНПО, Казанская государственная медицинская академия Минздрава России,
420012 Казань, Россия

³ Академия наук Республики Татарстан,
Отделение медицинских и биологических наук, 420111 Казань, Россия

Поступила в редакцию 14.09.2023

После доработки 17.11.2023

Принята к публикации 18.11.2023

По данным ВОЗ к середине 2023 г. около 800 млн жителей планеты переболело коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Свойства данного вируса позволили ему длительное время циркулировать в популяции людей, совершенствуя механизмы защиты от иммунной системы хозяина. Тяжесть заболевания во многом зависит от степени активации системного иммунного ответа, в том числе чрезмерной стимуляции макрофагов и моноцитов, выработки цитокинов и запуска адаптивных Т- и В-клеточных реакций при одновременном уклонении SARS-CoV-2 от действия иммунной системы. В данном обзоре обсуждаются механизмы проникновения вируса в клетку, реакции звеньев врожденной и адаптивной иммунной системы, запускаемой в ответ на инфицирование, и сбой в её регуляции, приводящие к развитию тяжёлого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный и адаптивный иммунитет, SARS-CoV-2, шиповый белок, ACE2, цитокиновый шторм, протеазы, слияние мембран, полиморфизм.

DOI: 10.31857/S0320972524010042 EDN: YRLNZE

ВВЕДЕНИЕ

В начале 2020 г. мир настигла пандемия нового вирусного заболевания, получившего позже название «КОВИД-19» (от англ. COVID-19, COronaVirus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года). Причиной стало появление нового вида коронавируса SARS-CoV-2. Ранее было описано несколько коронавирусов (CoV), способных заражать людей.

Принятые сокращения: АПК – антигенпрезентирующие клетки; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; МНС – главный комплекс гистосовместимости; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; ADE – антителозависимое усиление; RBD – рецептор-связывающий домен; SARS-CoV-2 – коронавирус 2, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром; ТЕМ – плазматические мембраны, обогащённые тетраспанинами; TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2.

* Адресат для корреспонденции.

Четыре из них, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1, были описаны у людей с заболеванием верхних дыхательных путей лёгкой степени тяжести. Три вспышки эпидемий, вызванные коронавирусами, сопровождалась тяжёлыми респираторными симптомами, системными осложнениями и значительным уровнем летальности. Первая вспышка, вызванная SARS-CoV-1, возникла в Китае в 2002 г. и затронула несколько стран мира; в 2012 г. в Саудовской Аравии началась очередная вспышка, вызванная MERS-CoV. В декабре 2019 г. в Ухане (Китай) началась третья вспышка, вызванная SARS-CoV-2, который антигенно и генетически подобен SARS-CoV. Благодаря современному уровню развития технологий исследователи практически в режиме реального времени отслеживали, как мутации в геноме SARS-CoV-2 (коронавирус 2, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром) вели к изменению структуры вирусных белков и влияли на проникновение вируса в клетку, его репликацию и высвобождение.

Выявление иммуногенных эпитопов вируса и разработка эффективных методов введения антигена позволили разработать разнообразные вакцины, что поспособствовало остановке эпидемии. Вместе с тем, вероятно, даже сейчас вирус продолжает свою эволюцию, возникают новые мутации, одни из них закрепляются, другие реверсивно меняются. Это модифицирует структуру шипового и других белков вируса SARS-CoV-2, балансируя между повышением аффинности к клеточным белкам-рецепторам, появлением тропизма к новым мишеням и избеганием действия нейтрализующих антител. В нашем обзоре мы объединили разрозненные данные о механизмах проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку и развитии иммунного ответа. Выявленные аминокислотные замены в структуре шипового белка мы разделили на 4 условных кластера: 1) по способности к связыванию с основным рецептором – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), 2) по доступности шипового белка к расщеплению протеазами, 3) по способности к слиянию с мембранами и 4) по изменению структуры белков для ухода от действия антител. Комбинация приобретённых мутаций определяет вирулентность штамма вируса, но, кроме этого, тяжесть COVID-19 зависит от эффективности развития противовирусного иммунного ответа. Нарушения в регуляции иммунного ответа, преобладание интерферонного ответа второго типа и гиперпродукция провоспалительных цитокинов вызывают развитие осложнений вплоть до летальных исходов.

«ВХОДНЫЕ ВОРОТА» ВИРУСА, МЕХАНИЗМ ПРОНИКНОВЕНИЯ В КЛЕТКИ

Мишенями SARS-CoV-2 и других бетакоронавирусов являются клетки, несущие на своей поверхности молекулы ACE2: это клетки слизистой оболочки рта и носоглотки, лёгких, желудка, кишечника, лимфатических узлов, костного мозга, тимуса, селезёнки, печени, почек и мозга [1, 2]. Наиболее высокая плотность ACE2 наблюдается на поверхности эпителиальных клеток альвеол и энтероцитов тонкого кишечника, что обуславливает поражение лёгких и развитие гастроэнтероколитов.

На начальном этапе проникновения SARS-CoV-2 в клетку происходит узнавание поверхностного S-белка вируса (шипового белка) рецептором ACE2 и прикрепление вируса к мембране. Исключение составляют фагоциты, инфицирование которых может происходить без прямого контакта с вирусом за счёт эффероцитоза (фагоцитоза) инфицированных/апоптотических клеток [3]. Также возможно поглощение опсонизированных вирусных частиц за счёт взаимодействия

с Fc-рецепторами [4]. Такой антителозависимый путь проникновения вируса зависит от уровня экспрессии CD16 (FcγRIII). CD16 макрофагов связывает Fc-фрагмент иммуноглобулина G, несущего вирусную частицу [5]. Описан также феномен транцитоза вирусных частиц SARS-CoV-2 через эпителиальные клетки [4]. Показано, что при низком уровне антител в сыворотке или при их низкой нейтрализующей способности опсонизированные вирусные частицы лучше проникают в клетки через эпителиальный барьер кишечника. Это явление известно под названием антителозависимое усиление (англ. Antibody-dependent enhancement, ADE), при котором связывание вируса с неоптимальными антителами усиливает его проникновение в клетки хозяина [6].

После узнавания и прикрепления вируса возможны два варианта развития событий (рис. 1): непосредственное слияние вирусной и плазматической мембран или формирование эндосом с последующим захватом и интернализацией вирусной частицы.

Слияние вирусной и клеточной мембраны зависит от белков слияния, дестабилизирующих мембрану и формирующих пору, по которой содержимое вириона высвобождается в цитозоль клетки. S-Белок SARS-CoV-2 принадлежит к первому классу белков слияния – для его активации необходимо протеолитическое расщепление, в результате которого происходит конформационная перестройка, формирование N-концевой суперспирали, экспонирование и встраивание вирусного белка в мембрану клетки-хозяина.

В структуре S-белка вируса имеется несколько сайтов расщепления протеазами: полиосновный сайт S1/S2 678-TNSPRRAR↓SVA-688 и одноосновный сайт S2' 812-PSKR↓SFIEDL-821, которые являются мишенями трансмембранной сериновой протеазы 2 (англ. transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) и фуриновых протеаз. S1/S2 также может расщепляться под действием трипсина и мембранных протеаз TMPRSS2/4/13, а сайт S2' – трипсина и TMPRSS2/4 [11]. Кроме этого, было показано, что расщепление S-белка может идти по другим сайтам в рецептор-связывающем домене, N-терминальном домене, в области белка слияния, а также вблизи сайтов S1/S2 и S2' [12], которые являются мишенями катепсинов K, L, B, V и S, трипсиноподобной протеазы дыхательных путей человека (англ. human airway trypsin-like protease, HAT), TMPRSS4, TMPRSS11A, TMPRSS11E и матрипазы. Показано, что полиосновный сайт расщепляется в основном фуриновой протеазой, а катепсин G и нейтрофильная эластаза действуют по альтернативным сайтам: 684AR685, 687VA688, 688AS689 [13]. Удаление полиосновного сайта del-682-RRAR-685 или точечная мутация внутри 682-PRAA-685 пред-

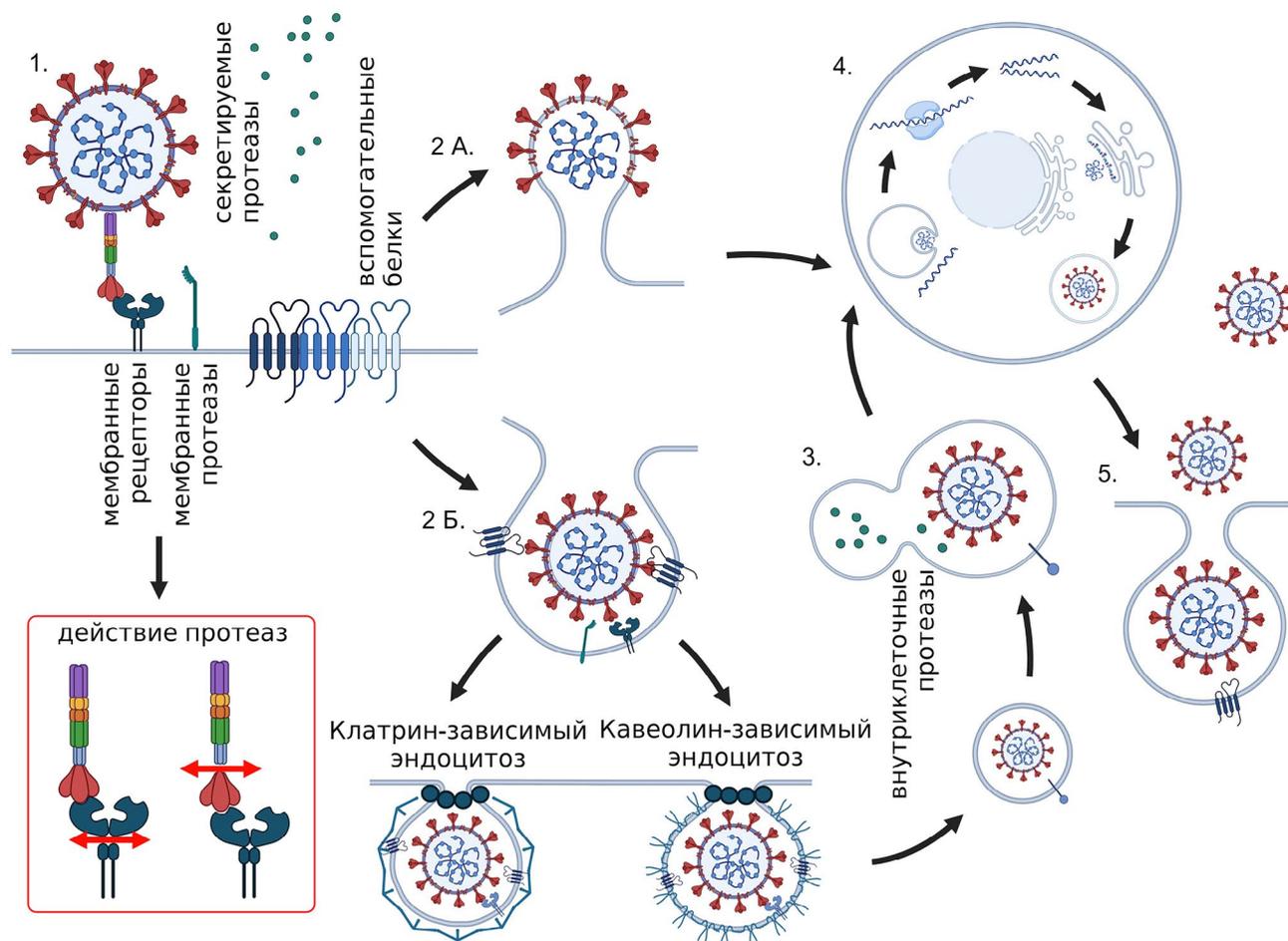


Рис. 1. Механизм входа и выхода вируса SARS-CoV/SARS-CoV-2 в клетку. Первый этап взаимодействия включает распознавание S-белка вируса рецептором ACE2 (1), второй этап может различаться и пойти либо по пути слияния мембран (2 А), либо по пути формирования эндосом (2 Б). Эндосомы могут сливаться с лизосомами, содержащими катепсин L и В и другие протеазы, что обеспечивает расщепление S-белка и далее слияние мембраны эндосомы и вируса (3). Выход вирусной РНК в цитозоль ведёт к трансляции вирусной полимеразы и других вирусных белков (4), сборке и высвобождению вирионов (5). Мишенями для протеаз могут быть как шиповый белок, так и ACE2, когда происходит так называемый сброс (англ. «shedding») внеклеточного домена ACE2 с поверхности клетки (составлено по [7–10])

отвращает расщепление фуриновыми протеазами [14]. Мутации P681H и P681R в вариантах Альфа и Дельта, напротив, усиливают узнавание и расщепление фуриновыми протеазами [15]; замена P681R также повышает слияние мембран [16].

Процесс расщепления идёт поэтапно; на первом этапе происходит процессинг S-белка в сайте S1/S2 (678-TNSPRRAR↓SVA-688) под действием фуриновых протеаз, приводящий к открытию рецептор-связывающего домена [11]. На следующем этапе расщепление по сайту S2' (812-PSKR↓SFIEDL-821) запускает процесс реорганизации шипового белка и слияние мембран. После инфицирования клетки и запуска синтеза вирусных белков расщепление S-белка в сайте S1/S2 может происходить внутриклеточно благодаря наличию протеаз семейства TMPRSS на мембране везикул *транс*-области аппарата Гольджи в эпителиальных клетках дыхательных путей [17]. Таким образом, предполагает-

ся, что в формирующиеся вирионы встраиваются «праймированные», т.е. готовые к связыванию с ACE2 S-белки. Это может значительно ускорить инфицирование соседних клеток за счёт выброса вирионов с «праймированными» S-белками, у которых в результате расщепления повышено сродство к рецептору ACE2, а также открыт сайт S2' для дальнейшего расщепления фуриновыми протеазами и/или TMPRSS2 [11, 18].

Слияние мембран может происходить не только между вирусом и клеткой, но и между клетками хозяина, которые образуют синцитий (рис. 2). Необходимым условием для его формирования является представление ACE2 и S-белка на поверхности соседних клеток. Непосредственное встраивание S-белка в плазматическую мембрану эукариотической клетки происходит при слиянии с вирусной мембраной (рис. 2 А) либо после инфицирования клетки и синтеза вирусных белков, когда

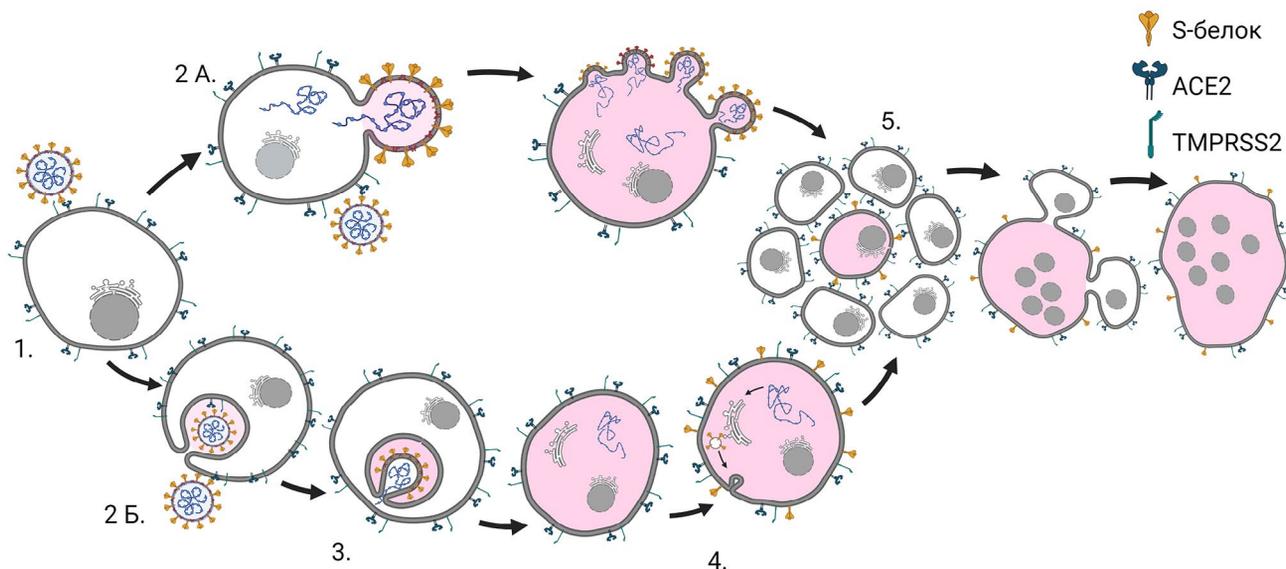


Рис. 2. Схематическое представление формирования многоядерного синцития при инфицировании клеток SARS-CoV-2. Вход вируса в клетки запускается в результате взаимодействия между S-белком вируса и рецептора ACE2 клетки (1). Появление S-белка на плазматической мембране происходит при слиянии вириона с клеткой (2 А) либо при инфицировании по эндосомальному пути (2 Б). В этом случае благодаря низкому рН в эндосоме происходит протеолитическое расщепление S-белка (3), высвобождение генома, его репликация и синтез вирусных белков в эндоплазматическом ретикулуме (4). Часть S-белка ввиду его структурных особенностей транспортируется и встраивается в плазматическую мембрану. Таким образом, наличие на мембранах соседних клеток молекул слияния ACE2 и S-белка способствует их слиянию (5). Сокращения: ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2, TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2

часть зрелых S-белков перемещается по секреторному пути к плазматической мембране (рис. 2 Б). Это происходит благодаря структурной организации цитоплазматического хвоста S-белка, которая позволяет ему вклиниться в транспортные пути клетки-хозяина [19, 20]. Таким образом, встроившись в плазматическую мембрану, эти белки опосредуют слияние инфицированных и неинфицированных клеток с образованием многоядерных гигантских клеток, что может способствовать прямому распространению SARS-CoV-2 между клетками. Любопытно, что в исследованиях *in vitro* одиночная замена R815A предотвращала расщепление S-белка по этому сайту, также вирус терял способность к формированию синцития при инфицировании клеток HEK293T-ACE2, Vero E6-ACE2 и Caco-2 [14]. Было показано, что именно наличие биаргининового мотива в сайте расщепления фуриновыми протеазами (RRAR) обеспечивает формирование синцития, тогда как делеции этого участка лишают вирус такой способности [21].

Исследования пациентов с COVID-19 выявили в их лёгких как гигантские многоядерные клетки, образующие псевдосинцитии, так и настоящие синцитии, которые экспрессировали маркеры пневмоцитов Surfactant-A, TTF1 и Napsin, что указывает на их эпителиальное происхождение [22]. В лёгких пациентов с COVID-19 также встречались CD163⁺-синцитии гистиоцитарного/моноцитарного происхождения. Предполагается, что в такие

многоядерные образования могут интернализироваться лейкоциты и лимфоциты, поскольку в структуре синцития встречаются CD45⁺-клетки. Более того, выявлена обратная корреляция между количеством лимфоцитов периферической крови и количеством CD45⁺-клеток в синцитии [21]. Впрочем, можно предположить, что клетки любого типа, экспрессирующие на поверхности ACE2 и S-белок, могут слиться, образовав гетерогенный синцитий.

Важную роль в процессе слияния вирусной и клеточной мембран играют вспомогательные белки клетки-хозяина. Так, в связывании с вирусами могут участвовать рецепторы распознавания патогенных образцов [23] и рецепторы иммуноглобулинов (FcR). В организацию и формирование эндосом, их перемещение и высвобождение вирионов вносят вклад тетраспанины, малые G-белки семейства Rab и другие белки [24, 25]. Участки плазматической мембраны, обогащённые тетраспанинами (англ. tetraspanin-enriched membrane, TEM), участвуют в реорганизации и слиянии мембран. Тетраспанины регулируют формирование мембранных инвагинаций/искривлений и экстраклеточных везикул, а также влияют на активность мембранных металлопротеиназ ADAM17 и ADAM10, которые, в свою очередь, расщепляют белок ACE2, отщепляя его каталитическую часть. Тетраспанин CD9 участвует в формировании эндосомы и проникновении вируса, CD81 и CD63 – в высвобождении зрелых вирионов.

Предполагается, что CD9-содержащие ТЕМ могут способствовать входу вируса в клетку за счёт подавления расщепления ACE2 протеазой ADAM17 и её высвобождения [8]. При отсутствии CD81 на мембране клетки вирионы формируются, но не способны высвободиться из клетки. Тетраспанины также могут выполнять функцию скаффолд-белков. При запуске противовирусного интерферонного ответа I типа (I type interferon response, IFN-I) возможна активация синтеза и высвобождения интерферон-индуцируемых мембранных белков (англ. interferon-induced transmembrane proteins, IFITM) – небольших альфа-спиральных белков, которые встраиваются в ТЕМ и разобщают факторы входа вируса [9].

Таким образом, вероятность инфицирования любой клетки, прежде всего, определяется набором и количеством мембранных рецепторов ACE2 и других белков, способных связываться с S-белком – они обеспечивают первоначальное взаимодействие вируса и клетки. В базе данных BioGRID [26] к настоящему времени приведены данные более чем о 1000 белков человека, для которых было показано взаимодействие с S-белком SARS-CoV-2. Связывание с альтернативными мишенями может способствовать развитию системного поражения организма при коронавирусной инфекции. Список мишеней, особенности экспрессии в организме человека и взаимодействия с SARS-CoV-2 приведены в таблице П1 в Приложении. Другим важным фактором, без помощи которого невозможно слияние мембран, является наличие в клетке мембранных или секретлируемых протеаз. Как правило, в клетках, которые не экспрессируют TMPRSS2, инфицирование происходит путём эндоцитоза [11]. Обобщая вышесказанное, мы можем заключить, что, во-первых, чем больше точек взаимодействия между вирусом и клеткой, т.е. чем выше плотность рецепторов на поверхности клетки, тем выше шансы на проникновение вируса в клетку, и, во-вторых, выбор способа проникновения вируса путём эндоцитоза либо посредством слияния мембран определяется уровнем экспрессии мембранных протеаз на клетке-мишени.

ВРОЖДЁННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Основное свойство вируса – проникновение в клетку и воспроизведение собственного генома. В ответ на внедрение вируса в клетку и трансляцию вирусных белков организм запускает механизмы защиты. Иммуный ответ реализуется активацией двух звеньев иммунной системы: врождённой и адаптивной. Как упоминалось выше, первыми с SARS-CoV-2 контактируют эпителиальные клетки дыхательных путей и резидентные

макрофаги. Врождённый противовирусный ответ запускает экспрессию генов, относящихся к IFN-I, в течение нескольких часов после начала заражения. Синтез IFN- α и запускаемые им нисходящие сигнальные каскады модулируют ответ клеток и перепрограммируют их на борьбу с вирусом. В результате происходит ограничение репликации вируса в инфицированных клетках, к очагу инфицирования привлекаются клетки врождённого иммунитета, и происходит стимуляция адаптивного иммунного ответа за счёт представления вирусных антигенов с помощью белков главного комплекса гистосовместимости первого типа МНС-I (англ. major histocompatibility complex). Антигенпрезентирующие иммунные клетки (АПК) способны выставлять антигены, используя оба типа комплексов, МНС-I и МНС-II. Не менее важную роль в инициации иммунного ответа играет активация паттерн-распознающих рецепторов, функция которых – находить высвобождаемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, РНК вируса и связываться с ними [27]. Вирусы распознаются Toll-подобными рецепторами в эндосомах, в том числе TLR-3 и TLR-7 и цитозольными сенсорами РНК (RIG-I-подобными рецепторами, RIG-I и MDA5). Активация TLR-3/TLR-7 приводит к ядерной транслокации факторов транскрипции NF- κ B и IRF3, в частности, к RIG-1/MDA5-зависимой активации IRF3. IFN- α и другие провоспалительные цитокины усиливают собственную продукцию: IFN- α активирует рецепторный комплекс IFNAR, что приводит к активации транскрипционных факторов STAT1/2, а активация рецепторов IL-1, IL-6 и TNF- α приводит к синтезу провоспалительных цитокинов через транскрипционный фактор NF- κ B [28–30]. Таким образом, при активации внутриклеточных TLR-3, распознающих нуклеиновые кислоты, развиваются ответы IFN-I и IFN-III типов, происходит очистка организма от вируса; тогда как при распознавании S-белка рецептором TLR-4 происходит активация MyD88-зависимого сигнального пути, активация провоспалительного пути с вероятным развитием синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), так называемого «цитокинового шторма» [31].

Как же инфицирование меняет профиль активности макрофагов? Анализ транскриптома активированных и инфицированных макрофагов показал повышение уровня транскрипции гена хемокина *CXCL10* и ассоциированных с ним генов, кодирующих *CXCL11*, *CCL18*, *CCL8*, *ISG15*, *CD83*, рецептор *IL-7*, активацию инфламмасом и пироптоза (*NLRP3* и каспазы-1 соответственно) [32]. Наряду с этим было отмечено повышение синтеза *IL-18* и рецептора *IL-1 β /IL-1*, которое коррелировало с активностью макрофагов (рис. 3). В лёгких людей, умерших от COVID-19, было выявлено снижение

количества резидентных альвеолярных макрофагов («феномен исчезновения») и повышение количества привлечённых макрофагов, которые можно было разделить на три кластера на основании профилей транскрипции: кластер 1 экспрессировал типичные маркеры моноцитов (например, *S100A8*/*MRP8*, *FCN1* и *CD14*); кластер 2 имел высокий уровень экспрессии генов хемокинов (например, *CCL2*, *CCL3*, *CXCL10*), а кластер 3 экспрессировал иммунорегуляторные (*A2M*, *GPR183* и *CCL13*) и профибротические гены (*SPP1*, *TREM2* и *TGFB1*). Первые два кластера были наиболее близки к подтипу макрофагов M1, а третий – к M2 [33]. В результате этого в лёгких пациентов увеличивалось количество фибробластов и коллагена. Предполагается, что макрофаги, инфицированные SARS-CoV-2, дифференцируются в подтип M1 и затем продуцируют провоспалительный цитокин IL-6, поддерживая провоспалительный статус [34, 35]. Таким образом, поглощение апоптотических клеток, инфицированных SARS-CoV-2, усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, подавляет экспрессию эффероцитарных рецепторов и нарушает непрерывный эффероцитоз макрофагами, что в дальнейшем ведёт к накоплению повреждённых тканей.

В ответ на выброс хемокинов из активированных макрофагов или повреждённых инфицированием клеток в очаг прибывают гранулоциты из кровеносного русла. При значительной вирусной нагрузке разрушение инфицированных клеток сопровождается усиленным высвобождением множества факторов, включая провоспалительные цитокины и хемокины (рис. 3), что привлекает в очаг инфицирования ещё большее количество гранулоцитов и моноцитов. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отмечена высокая инфильтрация лёгких гранулоцитами, особенно незрелыми [36]. Было показано повышение количества гранулоцитов низкой плотности (англ. low-density granulocytes, LDG), которое также характерно для аутоиммунных, онкологических заболеваний, микобактериальной и других инфекций. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 повышен нетоз LDG и агрегация с тромбоцитами по сравнению с LDG пациентов с лёгким течением заболевания [37]. Более того, количество циркулирующей в крови ДНК, образовавшейся из нетозных ловушек, коррелирует с тяжестью заболевания и является предиктором летальности [38].

Довольно интересный вопрос – может ли вирус реплицироваться в клетках врождённой иммунной системы? В экспериментах *in vitro* SARS-CoV-2 оказался способен инфицировать все культивируемые макрофаги, но размножался и вызывал противовирусный цитокиновый ответ только в макрофагах, экспрессирующих ACE2 [39]. TNP-1, экспрессирую-

щие ACE2, в ответ на репликацию вируса запускали противовирусные ответы, опосредованные киназой TBK-1 (TANK-binding kinase 1), что ограничивало размножение и высвобождение вирионов. Как упоминалось выше, вход SARS-CoV-2 в макрофаги может происходить независимо от ACE2, например, через лектиновые рецепторы С-типа и CD169; макрофаги, не экспрессирующие ACE2, не выделяли провоспалительные цитокины или противовирусные медиаторы при инфицировании SARS-CoV-2. Блокада цитокинов в ACE2-экспрессирующих макрофагах продлевала период продукции и выхода вирионов [39]. Показано, что при CD169-опосредованной/ACE2-независимой (CD169⁺/ACE2⁻) инфекции в макрофагах происходила репликация вирусной геномной и субгеномной РНК, что стимулировало RIG-I, MDA-5 и MAVS-зависимую экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β [40]. Данных о репликации SARS-CoV-2 в гранулоцитах мы не обнаружили; по-видимому, вследствие финальной стадии дифференцировки гранулоцитов их репликационный аппарат редуцируется и недостаточен для воспроизведения вируса.

При тяжёлом течении COVID-19 моноциты периферической крови характеризовались гиперактивированным статусом и значительным снижением экспрессии HLA-DR, высоким уровнем экспрессии генов, характерных для фенотипа противовоспалительных и незрелых клеток, включая *SELL* (*CD62L*), *CD163*, *MPO* и *PLAC8*, а также повышенной экспрессией генов белков семейства S100A, например, *S100A12* [41]. При COVID-19 средней тяжести в моноцитах наблюдался высокий уровень HLA-DR и CD11, а альвеолярные макрофаги секретировали хемокин CXCL16, который привлекал популяцию Т-лимфоцитов в лёгкие инфицированных людей. Основное различие между COVID-19 с тяжёлым течением и средней тяжести может быть связано с тем, что в первом случае в лёгкие привлекаются моноциты и гранулоциты, а во втором – Т-лимфоциты [41].

АДАПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

При развёртывании адаптивного иммунного ответа происходит отбор вирус-специфичных Т-клеток из пула наивных клеток и пролиферация клона до достижения уровня, необходимого для обеспечения противовирусной защиты. Этот процесс обычно занимает от 6 до 10 дней. При средней степени тяжести COVID-19 формирование плазматических клеток и В-клеток памяти происходит в герминальных центрах, тогда как при тяжёлом течении активация В-лимфоцитов чаще всего происходит вне фолликул [42].

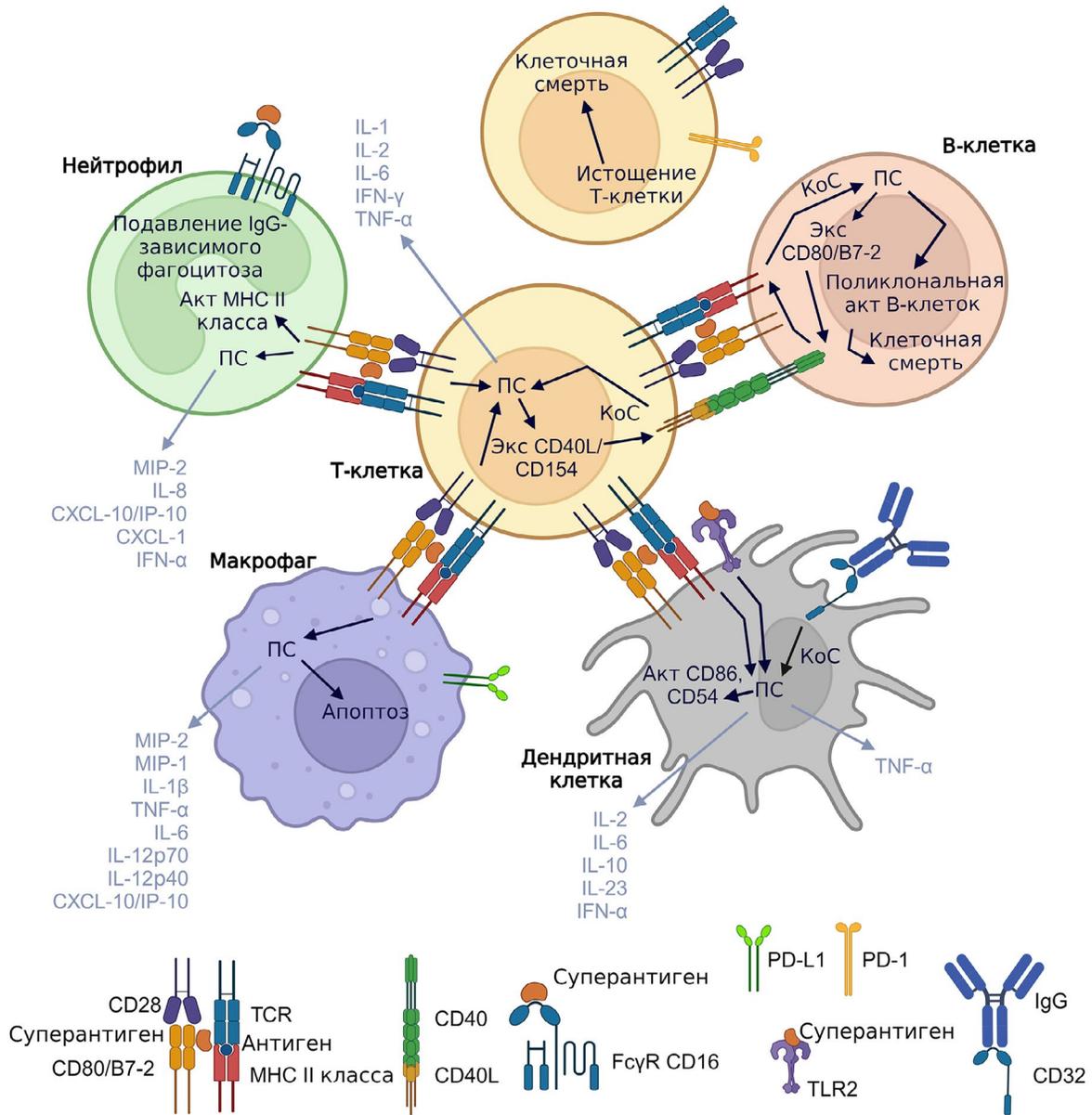


Рис. 3. Схематическое представление взаимной активации иммунных клеток при инфицировании SARS-CoV-2. Врождённый иммунный ответ активируется в течение нескольких часов после заражения вирусом и сопровождается высвобождением ряда противовирусных молекул. АПК (макрофаги, дендритные клетки и отчасти гранулоциты) фагоцитируют патоген, фрагментируют его на мелкие пептиды, которые представляют на своей поверхности с помощью главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II). Взаимодействие МНС-II и Т-клеточного рецептора активирует CD4⁺ Т-хелперные клетки, а также В- и CD8⁺-клетки. Активация Т-хелперных клеток приводит к их дифференцировке в различные подтипы со специфическими функциями, опосредованными секрецией цитокинов и контактами «клетка-клетка» (cell-to-cell). В-Клетки, дифференцирующиеся в плазматические клетки, выделяют антитела, которые препятствуют проникновению вирусной частицы в здоровые клетки. Th₂-Лимфоциты способствуют реализации гуморального ответа, обеспечивая второй сигнал для В-клеток, в основном, за счёт секреции IL-4 и взаимодействия CD40/CD40L. Некоторые CD4⁺ клетки становятся фолликулярными хелперными клетками (Th), которые регулируют важные взаимодействия в герминальных центрах, необходимые для созревания В-клеток памяти и долгоживущих высокоаффинных антителопродуцирующих плазматических клеток. Другой пул CD4⁺ Т-клеток дифференцируется в пул Т-хелперных клеток памяти (T_{mem}). Th₁ играют важнейшую роль в формировании клеточного ответа. Они инициируют активацию МНС-I CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов (T_{eff}), одновременно взаимодействуя с АПК. Активированные T_{eff} вызывают апоптоз клеток, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Часть T_{eff} дифференцируется в цитотоксические Т-клетки памяти (T_{em}), на которые возлагается роль быстрого восстановления клеточного иммунного ответа при вторичных контактах с антигеном. Аналогичный механизм разрушения происходит при взаимодействии NK-клеток с инфицированной вирусом клеткой. Однако чрезмерная активация иммунных клеток ведёт к снижению количества лимфоцитов за счёт клеточной гибели, более того, лимфоциты часто демонстрируют фенотип истощения с экспрессией более высоких уровней маркеров истощения PD-1, Tim-3 или NKG2A. Сокращения: Акт – активация, ПС – передача сигнала, КоС – костимуляция, Экс – экспрессия

Выброс хемокинов и цитокинов активированными макрофагами, моноцитами и гранулоцитами привлекает большое количество лимфоцитов в очаг воспаления, где вследствие взаимодействия Т-клеточного рецептора лимфоцитов с комплексом антиген/МНС-I/II запускается активация и пролиферация Т-лимфоцитов (рис. 3). Одновременно с активацией лимфоцитов в очаге происходит их инфицирование. В исследованиях *in vitro* SARS-CoV-2 предпочтительно инфицировал активированные CD4⁺ Т-клетки [43], в этих клетках были обнаружены вирусные геномные, субгеномные РНК, вирусные белки и вирионы. С помощью экспериментов по нокдауну ACE2 или блокаде S-белка авторы выяснили, что инфицирование происходило без участия S-белка/ACE2/TMPRSS2. Более того, инфицирование Т-клеток *in vitro* вызывало их апоптоз (возможная причина лимфопении у пациентов), который, вероятно, был связан с активацией NIF-1 α -зависимых путей в митохондриях. Также авторы полагают, что входной молекулой для SARS-CoV-2 в лимфоцитах может служить белок LFA-1.

Анализ данных невакцинированных пациентов показал, что CD8⁺ Т-клетки, полученные после бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) пациентов с тяжёлой/критической инфекцией, были менее многочисленными, более пролиферативно активными и фенотипически гетерогенными, тогда как в БАЛ пациентов с заболеванием средней тяжести присутствовала большая доля эффекторных CD8⁺ Т-клеток с тканевыми свойствами и высокой степенью экспансии [33]. В то же время было обнаружено, что после вирусной инфекции в лёгких пациентов увеличивается количество CD4⁺ и CD8⁺ эффекторных и тканевых Т-клеток памяти (T_{RM}), а также секреция провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ .

Особый интерес вызывает вопрос об антигенной специфичности адаптивного иммунного ответа. Предполагается, что ответ иммунной системы на SARS-CoV-2 гетерогенен. На начальных этапах инфицирования клеток представление антигена реализуется через МНС-I. Сначала презентуются фрагменты неструктурных белков, которые первыми начинают синтезироваться в инфицированной клетке. Часть вирусных белков разрушается в протеасомах и попадает в эндоплазматический ретикулум/аппарат Гольджи, где связывается с новосинтезированными комплексами МНС-I. Представление антигенов комплексом МНС-II происходит после деградации вирусных белков в фагосомах и потому может содержать более разнообразные фрагменты структурных и неструктурных белков. В связи с этим в кровеносном русле могут циркулировать полиспецифичные Т-лимфоциты. Более того, характеристика антиген-специфичных Т-клеток SARS-CoV-2 на периферии показала, что различные эпитопы поляризуют

CD4⁺ Т-клетки по-разному: анти-S CD4⁺ Т-клетки в основном демонстрируют фенотип фолликулярного хелпера T_h, тогда как поляризация Т-клеток, специфичных к мембранному (М) и нуклеокапсидному (N) белкам коронавируса приводит к формированию фенотипа T_{h1}/T_{h17} [44]. Полагают, что CD8⁺ Т-клетки, специфичные к М- и N-белкам, полифункциональны, и это необходимо учитывать при создании антигенных вакцин [45]. Нужно отметить, что авторы исследования не выявили истощения активированных антиген-специфичных Т-клеток во время острой инфекции и дальнейшего выздоровления. В то же время при секвенировании РНК одиночных клеток пациентов показано, что у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 M₁₉₈₋₂₀₆-специфичные CD8⁺ Т-клетки характеризуются истощённым фенотипом и более низкой степенью дифференцировки по сравнению с пациентами со средней тяжестью заболевания [46]. Отсутствие ответа CD4⁺ Т-клеток часто ассоциировано с летальным исходом, что подчёркивает решающую роль этих клеток в контроле COVID-19. Повышение уровня PD-1 (белок программируемой клеточной смерти 1, англ. Programmed cell death 1) было обнаружено во всех CD4⁺ Т-клетках, за исключением наивных Т-клеток (рис. 3).

Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки необходимы для очистки организма от вируса. Они уничтожают инфицированные клетки, представляющие вирусные антигены, при помощи МНС-I. CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, специфичные к SARS-CoV-2, выявляются уже в первые несколько дней после появления симптомов [47]. Более высокая частота истощённых HLA-DR⁺CD38⁺CD8⁺ Т-клеток и нефункциональных CD4⁺ наивных Т-клеток и Т-клеток памяти наблюдалась у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 [48].

В работе Cheng et al. [49] встречается любопытное предположение о наличии суперантигенной последовательности в структуре S-белка. Фрагмент S-белка SARS-CoV-2 678-TNSPRRRARSVASQ-690 структурно сходен с фрагментом 150-TN-KKKATVQELD-161 суперантигенного пептида SEB (staphylococcal enterotoxins B). Пептид 674-QTQTNTPRRAR-685, который содержит уникальный для SARS-CoV-2 мотив PRRA, может взаимодействовать с α - и β -цепями Т-клеточного рецептора, активируя Т-лимфоциты, минуя АПК и вызывая мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (рис. 3 и 4).

ИЗБЕГАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА

Известно, что SARS-CoV-2 обходит механизмы врождённой иммунной защиты и выработки про-тивовирусных цитокинов различными путями.

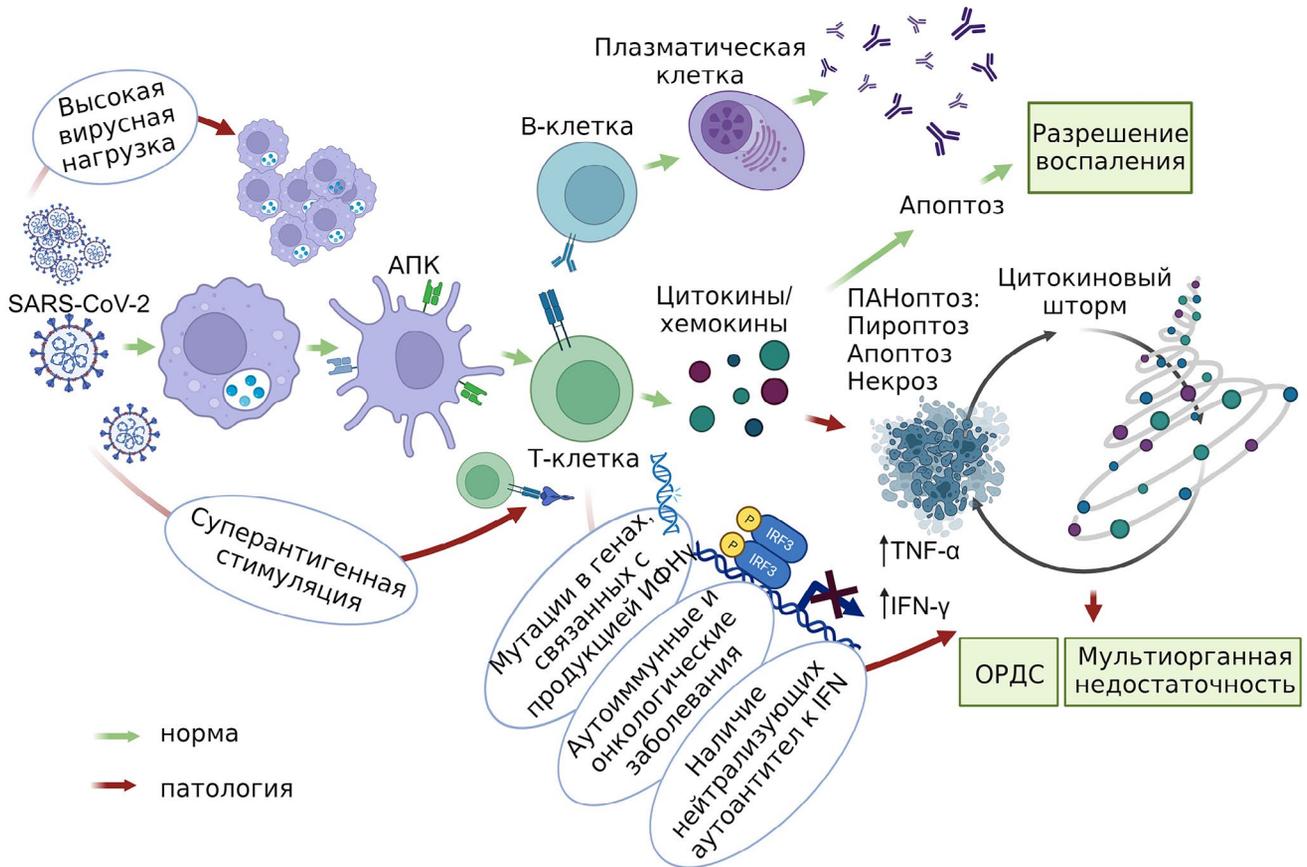


Рис. 4. Схематическое представление развития гипервоспаления и синдрома высвобождения цитокинов при тяжёлой форме COVID-19. SARS-CoV-2 инфицирует эпителиальные и иммунные клетки, вызывая повреждение тканей и высвобождение воспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-12 и TNF-α. Вирусные антигены и воспалительные цитокины привлекают клетки врождённого иммунитета (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные и NK-клетки) в очаг воспаления и активируют клетки адаптивного иммунитета (CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки), вызывая миелопоэз и гранулопоэз, а также устойчивую продукцию избыточного количества циркулирующих цитокинов, что ещё больше усугубляет повреждение эпителия. Иммунопатологические проявления COVID-19 включают лимфопению, дисрегуляцию моноцитов и макрофагов, нейтрофилию, ADE, снижение или задержку IFN-I и развитие СВИЦ. Периферические моноциты демонстрируют сдвиг фенотипа с CD16⁺ на CD14⁺, а количество макрофагов, выделяемых в БАЛ, увеличивается в связи с их переходом из крови в лёгкие. Снижение интенсивности или задержка IFN-I затрудняет клиренс вируса и вызывает парадоксальное гиперинтенсивное воспаление, что приводит к ухудшению прогноза у пациентов с COVID-19. Избыточная продукция системных цитокинов вызывает активацию макрофагов и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, что приводит к анемии, а также вызывает нарушение сосудистого гемостаза, приводящее к синдрому капиллярной утечки, тромбозу и синдрому внутрисосудистого свёртывания крови. В совокупности эти события приводят к острому респираторному дистресс-синдрому, мультиорганной недостаточности и смерти (составлено по [61–63]). Сокращение: ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

Белки вируса могут нарушать распознавание патоген-ассоциированных молекулярных образов вирусной РНК путём предотвращения передачи сигналов посредством ТВК-1/ингибитора субъединицы ε киназы транскрипционных факторов NF-κB (IKKε), TRAF3 и IRF3. Это предотвращает передачу сигналов рецептора интерферона через STAT1 и способствует деградации мРНК хозяина, ингибируя трансляцию белка. Подавление интерферонного ответа способствует репликации вируса, пироптозу клетки-хозяина и усилению воспалительного ответа [50].

Вирусный белок ORF8 способен снижать презентацию антигенов МНС-I, напрямую взаимо-

действуя с этой молекулой [51] и стимулируя её лизосомальную деградацию за счёт активации Beclin 1-опосредованной аутофагии [52]. Белки ORF7a и ORF3a снижают уровень экспрессии МНС-I на поверхности клеток, причём ORF7a связывается с тяжёлой цепью МНС-I, мимикрируя под β2-микроглобулин [53]. Белки ORF3b, ORF6, ORF7a и ORF8 SARS-CoV-2 являются мощными антагонистами интерферона [54], а ORF6 подавляет IFN-γ-опосредованную сигнализацию STAT1/IRF1/NLRC5 (или IFN-II) и, как следствие, транскрипцию и экспрессию МНС-I [55]. В результате инфицированные клетки становятся менее чувствительными к лизису цитотоксическими Т-лимфоцитами, позволяя

SARS-CoV-2 избегать иммунного ответа. ORF3a взаимодействует с иммунной системой хозяина, активируя экспрессию гена про-IL-1 β и секрецию IL-1 β , тем самым активируя сигнальные пути NF- κ B и NLRP3 инфламмосомы и способствуя развитию СВИ [56].

Эндонуклеаза Nsp15 расщепляет 5'-полиуридиновую РНК (PUN RNA) – они стимулируют мощный MDA5-зависимый интерфероновый ответ, а удаление полиуридинового участка РНК гасит этот ответ [57]. Nsp15 вовлечён в уклонение от врождённого иммунитета, возможно, путём укорачивания полиуридиновых участков, которые присутствуют на 5'-конце вирусных (–)РНК. SARS-CoV-2 влияет на убиквитинирование и деградацию сенсоров РНК RIG-I и MDA5. Происходит подавление активации митохондриального антивирусного сигнального белка MAVS, который необходим для стимуляции и ядерной транслокации IRF3 в ответ на активацию сенсора цитоплазматической РНК [58]. SARS-CoV-2 эффективно ингибируют интерфероновый ответ, подавляя активацию факторов, ассоциированных с рецептором TNF- α – TRAF3 и TRAF6, тем самым ограничивая стимуляцию факторов транскрипции NF- κ B, IRF3, IRF7, что приводит к снижению секреции провоспалительных эффекторных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- α . Кроме того, SARS-CoV-2 в ответ на активацию рецепторов IFN- α может ингибировать их сигнальный каскад через ингибирование фосфорилирования транскрипционных факторов. Ингибирование передачи сигналов IFN- α подавляет противовирусный ответ, в то время как увеличение экспрессии IL-1, IL-6 и TNF- α усиливает воспаление и выработку цитокинов посредством положительной обратной связи.

В целом, подавление механизмов врождённого иммунитета в инфицированных эпителиоцитах, моноцитах и макрофагах позволяет SARS-CoV-2 размножаться, не запуская механизмы адаптивного противовирусного ответа [30, 59]. Размножение вирусов приводит к гибели множества клеток и локальному воспалению с высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-6, IFN- γ , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1- α) и TNF- α . Эти цитокины вызывают поляризационный ответ Т-хелперов типа 1, привлекая клетки адаптивного иммунного ответа, в частности, CD14⁺/CD16⁺ воспалительные моноциты и Т-лимфоциты. Вирусы могут обходить данные механизмы путём индукции апоптоза Т-клеток [43].

Пул лимфоцитов также может быть истощён вследствие экспрессии провоспалительных цитокинов клетками врождённого иммунитета, которые проникают в лёгкие и запускают гипер-

воспаление и СВИ (рис. 4). Неконтролируемая воспалительная клеточная инфильтрация может приводить к повреждению лёгких из-за высвобождения протеаз, активных форм кислорода и TNF- α , вызывая септический шок и полиорганную недостаточность [29]. СВИ сопровождается значительными системными нарушениями и гибелью клеток вследствие ПАНоптоза. Продукция и высвобождение TNF- α и IFN- γ активирует белки CARD, ключевые белки ПАНоптосомы; блокада TNF- α - и IFN- γ -опосредованного запуска ПАНоптоза предотвращает развитие «цитокинового шторма», лимфогистиоцитоза и септического шока у мышей при инфицировании SARS-CoV-2 [60].

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ НА ВИРУЛЕНТНОСТЬ ВИРУСА

Контагиозность, трансмиссивность, вирулентность – все эти свойства определяются набором вирусных белков, закодированных в единственной молекуле геномной РНК. Варианты SARS-CoV-2 имеют разную способность к инфицированию клеток или слиянию с мембраной эукариотической клетки. Сродство к ACE2 варьирует у различных вариантов вируса SARS-CoV-2. В одной из первых работ по SARS-CoV-2 было показано, что при однократном инфицировании клеток линии HEK293T, стабильно экспрессирующих ACE2, наибольшей способностью к инфицированию обладает вирус с мутацией D614G по сравнению с исходным Уханьским вариантом [64, 65]. Варианты вируса с дополнительной заменой N501W/Y (Альфа, В.1.1.7) имели ещё более высокое сродство S-белка к рецептору ACE2 [66]. Во время репликации в организме человека/животного вирус приобретает новые мутации, и это чаще всего происходит при ослабленном иммунитете, поскольку в таких условиях вирус может существовать в организме достаточно длительное время. Варианты вируса, возникающие внутри одного организма, обозначают как iSNVs (англ. intrahost single nucleotide variants) [67]. Были определены нуклеотидные последовательности 1313 образцов, при анализе которых было обнаружено, что при низкой вирусной нагрузке выявляется большее количество iSNVs. Наибольшая вариабельность была показана в участках, кодирующих белки ORF (3a, 7a, и 8) и N-белок. Сравнение в динамике (6 дней разницы) показало возникновение и потерю iSNVs. За небольшим исключением образцы с высокой вирусной нагрузкой показали ограниченное разнообразие iSNVs. Как полагают авторы данного исследования, при трансмиссии вируса большинство вариантов теряется либо фиксируются в момент передачи. Другими словами, мутации возникают, но только небольшое

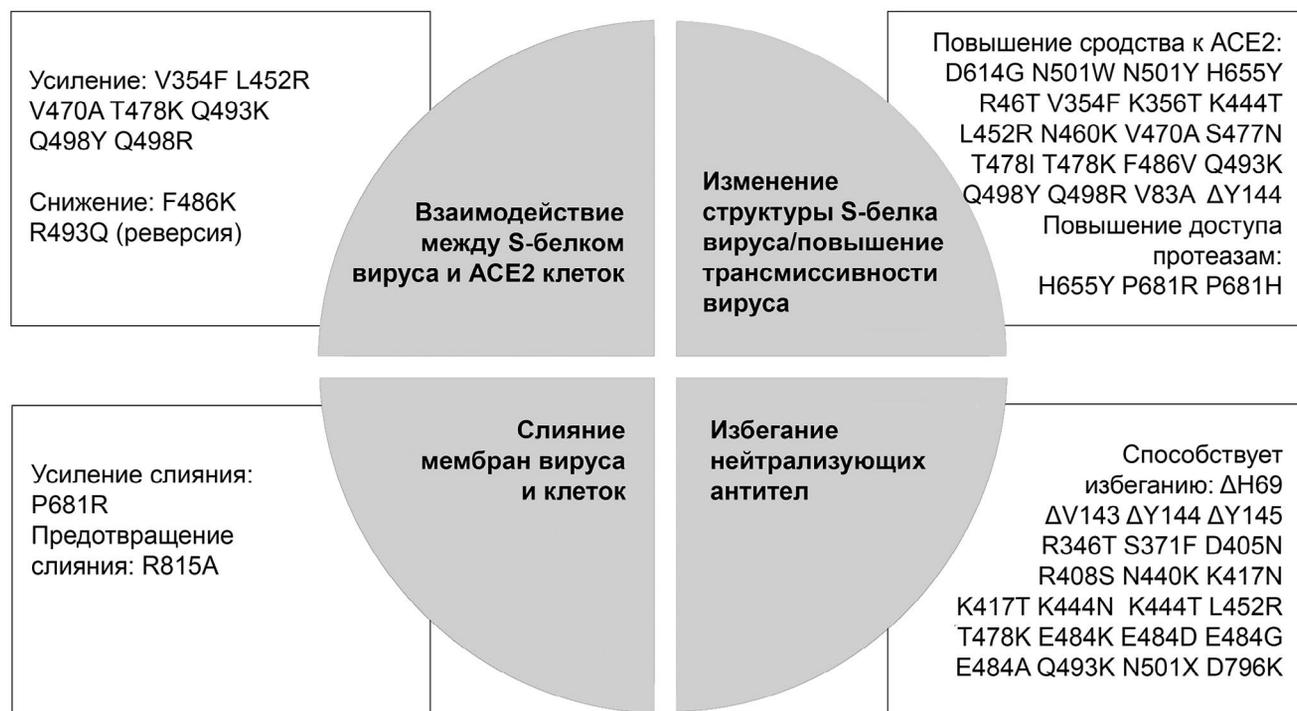


Рис. 5. Аминокислотные замены в шиповом белке SARS-CoV-2, влияющие на трансмиссивность вируса и способность уходить от иммунного ответа. (Ссылки на данные приведены в тексте)

их количество передаётся другому индивиду – правило бутылочного горлышка в эволюции. Большое количество вариантов будет возникать при низкой вирусной нагрузке и длительной персистенции вируса внутри одного организма, что подтверждается данными при инфицировании хронически больных людей или пациентов с иммунодефицитами [68–70].

Были проанализированы выявленные в различных вариантах вируса и потенциально возможные мутации S-белка (рис. 5). Показано, что замена T478I может повысить сродство S-белка к рецептору ACE2 человека и вероятность взаимодействия с рецептором ACE2 домашних животных (кур, кроликов, грызунов) [71]. Сродство шипового белка к ACE2 также повышают замены V354F, V470A [72], T478K и L452R [15] и Q498Y [73]; тройная замена (T478K, Q493K и Q498R), выявленная в варианте Омикрон, усиливает электростатическое взаимодействие между шиповым белком и рецептором ACE2 [74]. В то же время показано, что по способности к слиянию с мембраной, в целом, наиболее эффективны варианты Альфа, Гамма и Дельта, тогда как Омикрон сопоставим с исходным вариантом вируса [75]. Вирус варианта Омикрон (B.1.1.529) входит в клетки за счёт связывания с рецептором ACE2, но при этом независимо от мембранной протеазы TMPRSS2. Как показывают исследования на животных моделях, он в большей степени оседает в верхних отделах дыхательных путей, где происходит его репликация и наработка

вирусных частиц [76]. Возможно, это отчасти объясняет его высокую трансмиссивность (практически равную трансмиссивности кори), когда вирус воспроизводится в верхних дыхательных путях, откуда затем легко выделяется.

Замена E484K приводит к тому, что S-белок не распознаётся антителами к рецептор-связывающему (RBD) и N-терминальному (NTD) доменам. Так, B.1.351 (Бета) вариант вируса стал в 9 раз более устойчивым к нейтрализации конвалесцентной сывороткой и в 10–12 раз более устойчивым к нейтрализации сывороткой вакцинированных доноров [77]. Мутация S477N вызывает повышение сродства S-белка к рецептору ACE2 и приводит к повышению вирусной инфекционности [78, 79]. Мутационные изменения в NTD- и RBD-доменах S-белка вируса варианта Гамма (P.1) позволили ему уклониться от иммунного ответа, вызванного предшествующей естественной инфекцией и вакцинальной защитой. Основными заменами в этом варианте являются E484K и K417T, которые могут привести к неэффективности вакцины и высокой вероятности повторного заражения.

Первые три волны эпидемии SARS-CoV-2, обусловленные вариантами Альфа, Бета и Дельта, сопровождались высокими показателями смертности. Когда появился Омикрон, несмотря на его высокую трансмиссивность и контагиозность, количество смертельных исходов пошло на убыль. По способности к инфицированию, репликации внутри клеток, способности к слиянию

с клеточной мембраной Омикрон уступает варианту Дельта [80]. Как полагают многие исследователи, эволюция вируса направлена на селекцию такого варианта, который стремится к поражению наибольшего количества носителей, но при этом не вызывает их гибель. В варианте Омикрон «зафиксированы» все мутации, повышающие аффинность S-белка, произошедшие в более ранних вариантах SARS-CoV-2, и теперь эволюция вируса идёт в направлении приобретения мутаций, способствующих уходу от антител и ослаблению (буферизации) аффинности; дальнейшую эволюцию вируса могут запустить эпистатические мутации, например, замены в положениях 501, 493, 453 и 455 [81].

Благодаря заменам S371F, D405N и R408S варианты вируса Омикрон BA.2/BA.4/BA.5 приобрели способность избегать воздействия нейтрализующих антител, возникших против предыдущего варианта Омикрон BA.1 [82]. Антитела высокочувствительны к заменам N501, N440, K417 и E484. Garcia-Beltran et al. [83] провели исследования по оценке нейтрализующего потенциала против псевдовирсов 10 наиболее циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 у добровольцев, получивших вакцину BNT162b2 или mRNA-1273. Как выяснилось, псевдовirus, которые несли мутации K417N/T, E484K и N501Y, были наиболее устойчивыми к нейтрализующим антителам.

Из протестированных вариантов Омикрон (BA.5) штаммы BQ.1.1.10, BA.4.6.3, XBB и CH.1.1 являются наиболее уклоняющимися от антител, намного превосходящими BA.5 и приближающимися к уровню SARS-CoV [84]. Штаммы варианта Омикрон BA.2.3.20, BA.2.75.2, CA.1, BR.2, BN.1, BM.1.1.1, BU.1, BQ.1.1 и XBB показывают преимущество в скорости роста по сравнению с BA.5. Тем не менее, несмотря на их расходящиеся эволюционные пути, мутации в RBD сходятся в нескольких ключевых точках, включая аминокислоты в положениях R346, K356, K444, L452, N460K, F486, F490 и R493. Замены K444N/T и K417N/T проявляют приблизительно одинаковую способность избегать нейтрализующее действие антител, в то время как замена R493Q влияет на связывание с рецептором ACE2 [84]. Эти данные указывают на потенциальную возможность возникновения штамма, способного уходить от действия нейтрализующих антител при сохранении способности связывать ACE2. Поскольку до сих пор остаётся открытым вопрос о вероятности возникновения опасных вариантов/штаммов вируса SARS-CoV-2, то исследователи пытаются предсказать такие риски; так, предсказанные псевдовirus предвосхитили появившиеся позднее варианты/штаммы [84].

В связи с уклонением новых подвариантов Омикрона от действия нейтрализующих антител

исследователи и фармакологические компании направили свои усилия на разработку новых вакцин, в том числе двухвалентных адаптированных вакцин к BA.4/BA.5 подвариантам Омикрона, например, мРНК-вакцина COMIRNATY® от Pfizer-BioNTech, или к другим вариантам Омикрона. При этом остаётся несколько актуальных вопросов: нужна ли ревакцинация исходными вакцинами и как иммунная система реализует свой ответ на новые варианты/вакцины – «привлечёт новых солдат или переобучит старых»? То есть преодолет ли иммунная система импринтинг и возникнут новые В-клетки памяти, специфичные к новым антигенам, или произойдёт модификация существующих антител. Известный феномен иммунного импринтинга заключается в том, что иммунная система «фиксируется» на первой версии антигена, с которой она сталкивается, независимо от последующих атак другими вариантами патогена. В работе Kaku et al. [85] показано, что ревакцинация или бустерная вакцинация мРНК-вакцинами вызывает минимальную активацию *de novo* Омикрон-специфического ответа, вместо этого запускает созревание сродства уже существующих кросс-реактивных В-клеток памяти (affinity maturation of pre-existing cross-reactive memory B cells). В то же время другими исследователями обнаружено, что вакцины против вариантов Омикрон вызвали появление моноклональных антител против S-белка вируса с новыми эпитопами, что, как полагают авторы, говорит об активации наивных В-клеток [86]. Считается, что воздействие гетерологичных вариантов SARS-CoV-2 стимулирует эволюцию В-клеток памяти и предполагает, что конвергентные реакции нейтрализующих антител продолжают формировать эволюцию вируса, т.е. идёт двусторонняя эволюция: антител и вируса. Непосредственно после инфекции идёт развитие ответа В-клеток памяти (их количества и силы ответа), тогда как гуморальный ответ продолжает развиваться даже после разрешения инфекции, приводя к повышению специфичности антител [58].

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ КОВИД-19

Течение КОВИД-19 значительно варьирует: от бессимптомных заболеваний до летальной пневмонии. Известно, что чаще в тяжёлой форме это заболевание переносят пожилые люди, люди с ослабленным иммунитетом и с уже имеющимися патологиями. Однако были зафиксированы редкие случаи, когда у ранее не имевших жалоб на здоровье и не пожилых людей развивался КОВИД-19 в тяжёлой форме, что позволило сделать предположение о наличии врождённых особенностей

Полиморфизмы генов человека, влияющие на инфицирование SARS-CoV-2 и тяжесть течения COVID-19

Ген	Эффект	Ссылка
<i>SLC6A20</i>	низкий риск заражения, бессимптомное или лёгкое течение у носителей генотипа СТ (rs139940581)	[88]
<i>TMPRSS2</i>	носители генотипа АА (rs12329760) чаще болели бессимптомно или COVID-19 средней тяжести	[88]
<i>IFNAR2</i>	высокий риск заражения у носителей генотипа ТС (rs2229207) и аллели Т (rs17860118)	[88]
<i>ADAM17</i>	у носителей rs4622692 (генотип ТG) и rs1048610 (генотип ТС) чаще наблюдается COVID-19 средней тяжести	[88]
<i>IFNAR2</i>	высокие риски госпитализации (rs13050728) и интенсивной терапии (rs2236757, rs17860115)	[87, 88]
<i>SLC6A20</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs73062389)	[88]
<i>FOXP4</i>	среднее и тяжёлое течение с необходимостью госпитализации (rs1886814)	[87]
<i>ABO</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs912805253/rs529565)	[87]
<i>SFTPD</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs721917)	[87]
<i>ELF5</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs766826)	[87, 89]
<i>FBRSL1</i>	тяжёлое, критическое течение COVID-19 (rs12809318)	[87, 90, 91]
<i>DPP9</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs2109069); вариант ассоциирован с идиопатическим пульмонарным фиброзом	[87, 92]
<i>DPP9</i>	тяжёлое течение, фатальный исход (rs2277735, генотип АG); высокий риск необходимости интенсивной терапии (rs12610495)	[88]
<i>TMPRSS2</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs3787946)	[87, 93, 94]
<i>MUC5B</i>	наличие полиморфизма rs35705950 (аллель Т) является фактором риска развития лёгочного фиброза, но вместе с тем снижает риск развития тяжёлого COVID-19 и госпитализации	[87, 95]
<i>TYK2</i>	rs2304255 (генотип СТ) – тяжёлое течение, фатальный исход; высокий риск необходимости кардиоваскулярного мониторинга и интенсивной терапии (rs34536443), показана связь с развитием аутоиммунных заболеваний	[87, 88]
<i>FBRSL1</i>	высокий риск госпитализации и смерти вследствие COVID-19 (rs12809318); высокий риск необходимости кардиоваскулярного мониторинга и интенсивной терапии (rs56106917)	[87]
<i>ABO</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs657152)	[87]
<i>HLA-G</i>	высокий риск необходимости кардиоваскулярного мониторинга и интенсивной терапии (rs9380142)	[87]
<i>CCHCR1</i>	высокий риск необходимости кардиоваскулярного мониторинга и интенсивной терапии (rs143334143)	[87]
<i>NOTCH4</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs3131294)	[87]
<i>EFNA4</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs114301457)	[87]
<i>BCL11A</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs1123573)	[87]
<i>SLC6A20</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs2271616)	[87]
<i>ELF5</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs61882275)	[87]
<i>IL10RB</i>	среднее и тяжёлое течение COVID-19 (rs8178521)	[87]

иммунной системы, влияющих на инфицирование SARS-CoV-2 и тяжесть течения заболевания. В обзоре Van der Made et al. [87] приведены данные анализа нескольких проектов по полногеномному секвенированию 50 000 пациентов, перенёсших COVID-19. Наиболее критичными в определении тяжести течения заболевания оказались полиморфизмы в генах *IFNAR1* и *IFNAR2*, поскольку ранний выброс IFN- α запускает мощный противовирусный ответ (таблица).

Ответ на вопрос о причине индивидуальных особенностей течения COVID-19 искали также в изменении метилирования генов в клетках крови. Достоверные изменения были выявлены всего в нескольких генах: *FBXO16*, *PSD3*, *RAE1*, *NIPAL2*, *SHANK2* и *PGM1*, все они играют важную роль в развитии иммунного ответа [96].

Любопытно, что у носителей первой группы крови реже развивалось тяжёлое течение COVID-19 [88, 97]. Возможно, эта связь имеет под собой молекулярное обоснование, поскольку известно, что группы крови также влияют на факторы тромбообразования и адгезии [98]. Как показали исследования, носители группы крови А(II) имеют более высокий риск заражения, поскольку вирус SARS-CoV-2 преимущественно инфицировал клетки, экспрессирующие гликопротеины – антигены второй группы крови [99]. По предположению авторов, механизм заключается в том, что рецептор-связывающий домен S-белка имеет высокую гомологию с галектинами и схожий с ними профиль связывания гликанов. Вполне закономерно, что тяжело протекает COVID-19 у лиц, имеющих врождённые мутации в системе регуляции иммунитета, например, при нарушениях в сигнальных путях TLR3 и IRF7 (гены *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2*, *TLR3*, *TICAM1*, *TBK1*, *IRF3* и *UNC93B1*), приводящие к потере функциональности и нарушению иммунного ответа IFN-I.

Структурные особенности ACE2 также играют роль в инфицировании вирусом SARS-CoV-2. Были обнаружены варианты рецептора ACE2, не связывающие S-белок (D355N), варианты с низкой аффинностью к S-белку (E35K, E37K, Y50F, N51S, M62V, F72V, G352V, D355N и P389H) и варианты, имеющие повышенное сродство к S-белку (S19P, I21V, E23K, K26R, N64K, T92I, Q102P, D206G, G211R, R219C, E329G, H378R, V447F, I468V, A501T, H505R, Y515C и N720D) [100–102]. Эти и другие варианты вносят вклад в индивидуальные особенности течения COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный уровень технического развития позволил человечеству внимательно присмо-

треться к возбудителю пандемии COVID-19, вирусу SARS-CoV-2, чтобы понять его биологию и взаимодействие с организмом-хозяином. При помощи полногеномного секвенирования, модельных исследований на изолированных клетках и животных получены огромные массивы данных, позволившие оценить вклад мутаций вирусных белков в способность вируса к инфицированию клеток. Все эти данные показали, что вирус достаточно быстро и много мутирует, однако не все его мутации закрепляются в популяции. Иммунная система человека формирует иммунитет к возбудителю, важными особенностями которого являются гетерогенность и кросс-реактивность. В то же время вирус стремится избежать действия нейтрализующих антител и «усилить» или варьировать свои способы прикрепления и проникновения в клетки. На примере вируса SARS-CoV-2 мы видим, что в вирусный геном могут встраиваться относительно большие нуклеотидные фрагменты, которые кодируют функциональные домены (например, полиосновный сайт расщепления протеазами) и придают вирусу новые свойства. Условиями возникновения таких модификаций могут быть длительная персистенция вирусов в организме, коинфекции и ослабленная иммунная система – всё это повышает риски возникновения новых рекомбинантных штаммов с повышенной вирулентностью. Остаётся надежда, что приобретённые знания о функционировании вируса SARS-CoV-2 помогут исследователям в разработке методов профилактики и лечения заболеваний, вызванных респираторными вирусами.

Вклад авторов. Габдулхакова А.Г., Мифтахова Р.Р., Ризванов А.А. – концепция и структура работы, редактирование текста; Мингалеева Р.Н., Ромозанова А.М., Сагъдеева А.Р., Габдулхакова А.Г., Филина Ю.В. – анализ литературы, написание текста, подготовка иллюстраций.

Финансирование. Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2023-0011).

Благодарность. Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства (ПРИОРИТЕТ-2030) Казанского (Приволжского) федерального университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Дополнительные материалы. Приложение к статье опубликовано на сайте журнала «Биохимия» (<https://biochemistrymoscow.com>).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., and van Goor, H. (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis, *J. Pathol.*, **203**, 631-637, doi: 10.1002/path.1570.
2. Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., and Choe, H. (2022) Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**, 3-20, doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
3. Bohan, D., Van Ert, H., Ruggio, N., Rogers, K. J., Badreddine, M., Aguilar Briseno, J. A., Elliff, J. M., Rojas Chavez, R. A., Gao, B., Stokowy, T., Christakou, E., Kursula, P., Micklem, D., Gausdal, G., Haim, H., Minna, J., Lorens, J. B., and Maury, W. (2021) Phosphatidylserine receptors enhance SARS-CoV-2 infection, *PLoS Pathog.*, **17**, e1009743, doi: 10.1371/journal.ppat.1009743.
4. Knyazev, E., Nersisyan, S., and Tonevitsky, A. (2021) Endocytosis and transcytosis of SARS-CoV-2 across the intestinal epithelium and other tissue barriers, *Front. Immunol.*, **12**, 636966, doi: 10.3389/fimmu.2021.636966.
5. Sefik, E., Qu, R., Junqueira, C., Kaffe, E., Mirza, H., Zhao, J., Brewer, J. R., Han, A., Steach, H. R., Israelow, B., Blackburn, H. N., Velazquez, S. E., Chen, Y. G., Halene, S., Iwasaki, A., Meffre, E., Nussenzweig, M., Lieberman, J., Wilen, C. B., Kluger, Y., et al. (2022) Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology, *Nature*, **606**, 585-593, doi: 10.1038/s41586-022-04802-1.
6. Lee, W. S., Wheatley, A. K., Kent, S. J., and DeKosky, B. J. (2020) Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies, *Nat. Microbiol.*, **5**, 1185-1191, doi: 10.1038/s41564-020-00789-5.
7. Koch, J., Uckele, Z. M., Doldan, P., Stanifer, M., Boulant, S., and Lozach, P. Y. (2021) TMPRSS2 expression dictates the entry route used by SARS-CoV-2 to infect host cells, *EMBO J.*, **40**, e107821, doi: 10.15252/embj.2021107821.
8. Healy, E. F. (2022) How tetraspanin-mediated cell entry of SARS-CoV-2 can dysregulate the shedding of the ACE2 receptor by ADAM17, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **593**, 52-56, doi: 10.1016/j.bbrc.2022.01.038.
9. Hantak, M. P., Qing, E., Earnest, J. T., and Gallagher, T. (2019) Tetraspanins: architects of viral entry and exit platforms, *J. Virol.*, **93**, doi: 10.1128/JVI.01429-17.
10. New, C., Lee, Z. Y., Tan, K. S., Wong, A. H., Wang, Y., and Tran, T. (2021) Tetraspanins: host factors in viral infections, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 11609, doi: 10.3390/ijms222111609.
11. Luan, B., Huynh, T., Cheng, X., Lan, G., and Wang, H. R. (2020) Targeting proteases for treating COVID-19, *J. Proteome Res.*, **19**, 4316-4326, doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00430.
12. Bollavaram, K., Leeman, T. H., Lee, M. W., Kulkarni, A., Upshaw, S. G., Yang, J., Song, H., and Platt, M. O. (2021) Multiple sites on SARS-CoV-2 spike protein are susceptible to proteolysis by cathepsins B, K, L, S, and V, *Protein Sci.*, **30**, 1131-1143, doi: 10.1002/pro.4073.
13. Mustafa, Z., Kalbacher, H., and Burster, T. (2022) Occurrence of a novel cleavage site for cathepsin G adjacent to the polybasic sequence within the proteolytically sensitive activation loop of the SARS-CoV-2 Omicron variant: the amino acid substitution N679K and P681H of the spike protein, *PLoS One*, **17**, e0264723, doi: 10.1371/journal.pone.0264723.
14. Yu, S., Zheng, X., Zhou, B., Li, J., Chen, M., Deng, R., Wong, G., Lavillette, D., and Meng, G. (2022) SARS-CoV-2 spike engagement of ACE2 primes S2' site cleavage and fusion initiation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119**, e2111199119, doi: 10.1073/pnas.2111199119.
15. Cheng, M. H., Krieger, J. M., Banerjee, A., Xiang, Y., Kaynak, B., Shi, Y., Arditi, M., and Bahar, I. (2022) Impact of new variants on SARS-CoV-2 infectivity and neutralization: A molecular assessment of the alterations in the spike-host protein interactions, *iScience*, **25**, 103939, doi: 10.1016/j.isci.2022.103939.
16. Rajah, M. M., Bernier, A., Buchrieser, J., and Schwartz, O. (2022) The mechanism and consequences of SARS-CoV-2 spike-mediated fusion and syncytia formation, *J. Mol. Biol.*, **434**, 167280, doi: 10.1016/j.jmb.2021.167280.
17. Bottcher-Friebertshauser, E., Klenk, H. D., and Garten, W. (2013) Activation of influenza viruses by proteases from host cells and bacteria in the human airway epithelium, *Pathog. Dis.*, **69**, 87-100, doi: 10.1111/2049-632X.12053.
18. Seidah, N. G., Pasquato, A., and Andreo, U. (2021) How do enveloped viruses exploit the secretory proprotein convertases to regulate infectivity and spread? *Viruses*, **13**, 1229, doi: 10.3390/v13071229.
19. Li, Q., Liu, Y., and Zhang, L. (2022) Cytoplasmic tail determines the membrane trafficking and localization of SARS-CoV-2 spike protein, *Front. Mol. Biosci.*, **9**, 1004036, doi: 10.3389/fmolb.2022.1004036.
20. Duan, L., Zheng, Q., Zhang, H., Niu, Y., Lou, Y., and Wang, H. (2020) The SARS-CoV-2 spike glycoprotein biosynthesis, structure, function, and antigenicity: implications for the design of spike-based vaccine immunogens, *Front. Immunol.*, **11**, 576622, doi: 10.3389/fimmu.2020.576622.
21. Zhang, Z., Zheng, Y., Niu, Z., Zhang, B., Wang, C., Yao, X., Peng, H., Franca, D. N., Wang, Y., Zhu, Y., Su, Y., Tang, M., Jiang, X., Ren, H., He, M., Wang, Y., Gao, L., Zhao, P., Shi, H., Chen, Z., et al. (2021) SARS-CoV-2 spike protein dictates syncytium-mediated lymphocyte elimination, *Cell Death Differ.*, **28**, 2765-2777, doi: 10.1038/s41418-021-00782-3.

22. Bussani, R., Schneider, E., Zentilin, L., Collesi, C., Ali, H., Braga, L., Volpe, M. C., Colliva, A., Zanconati, F., Berlot, G., Silvestri, F., Zacchigna, S., and Giacca, M. (2020) Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology, *EBioMedicine*, **61**, 103104, doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103104.
23. Manan, A., Pirezada, R. H., Haseeb, M., and Choi, S. (2022) Toll-like receptor mediation in SARS-CoV-2: a therapeutic approach, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 10716, doi: 10.3390/ijms231810716.
24. Hou, W., Wang, S., Wu, H., Xue, L., Wang, B., Wang, S., and Wang, H. (2022) Small GTPase-a key role in host cell for coronavirus infection and a potential target for coronavirus vaccine adjuvant discovery, *Viruses*, **14**, 2044, doi: 10.3390/v14092044.
25. Dimitrov, D. S. (2004) Virus entry: molecular mechanisms and biomedical applications, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2**, 109-122, doi: 10.1038/nrmicro817.
26. Oughtred, R., Rust, J., Chang, C., Breitkreutz, B. J., Stark, C., Willems, A., Boucher, L., Leung, G., Kolas, N., Zhang, F., Dolma, S., Coulombe-Huntington, J., Chatr-Aryamontri, A., Dolinski, K., and Tyers, M. (2021) The BioGRID database: A comprehensive biomedical resource of curated protein, genetic, and chemical interactions, *Protein Sci.*, **30**, 187-200, doi: 10.1002/pro.3978.
27. Schiuma, G., Beltrami, S., Bortolotti, D., Rizzo, S., and Rizzo, R. (2022) Innate Immune Response in SARS-CoV-2 Infection, *Microorganisms*, **10**, 501, doi: 10.3390/microorganisms10030501.
28. Zhang, S., Wang, L., and Cheng, G. (2022) The battle between host and SARS-CoV-2: Innate immunity and viral evasion strategies, *Mol. Ther.*, **30**, 1869-1884, doi: 10.1016/j.ymthe.2022.02.014.
29. Farrag, M. A., Amer, H. M., Bhat, R., Hamed, M. E., Aziz, I. M., Mubarak, A., Dawoud, T. M., Almalki, S. G., Alghofaili, F., Alnemare, A. K., Al-Baradi, R. S., Alosaimi, B., and Alturaiki, W. (2021) SARS-CoV-2: an overview of virus genetics, transmission, and immunopathogenesis, *Int. J. Environ Res. Public Health*, **18**, 6312, doi: 10.3390/ijerph18126312.
30. Sette, A., and Crotty, S. (2021) Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19, *Cell*, **184**, 861-880, doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
31. Mabrey, F. L., Morrell, E. D., and Wurfel, M. M. (2021) TLRs in COVID-19: how they drive immunopathology and the rationale for modulation, *Innate Immun.*, **27**, 503-513, doi: 10.1177/17534259211051364.
32. Bain, C. C., Lucas, C. D., and Rossi, A. G. (2022) Pulmonary macrophages and SARS-Cov2 infection, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, **367**, 1-28, doi: 10.1016/bs.ircmb.2022.01.001.
33. Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., Cheng, L., Li, J., Wang, X., Wang, F., Liu, L., Amit, I., Zhang, S., and Zhang, Z. (2020) Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19, *Nat. Med.*, **26**, 842-844, doi: 10.1038/s41591-020-0901-9.
34. Wang Chau, C., and Sugimura, R. (2022) Locked in a pro-inflammatory state, *Elife*, **11**, e80699, doi: 10.7554/eLife.80699.
35. Salina, A. C. G., Dos-Santos, D., Rodrigues, T. S., Fortes-Rocha, M., Freitas-Filho, E. G., Alzamora-Terrel, D. L., Castro, I. M. S., Fraga da Silva, T. F. C., de Lima, M. H. F., Nascimento, D. C., Silva, C. M., Toller-Kawahisa, J. E., Becerra, A., Oliveira, S., Caetite, D. B., Almeida, L., Ishimoto, A. Y., Lima, T. M., Martins, R. B., Veras, F., et al. (2022) Efferocytosis of SARS-CoV-2-infected dying cells impairs macrophage anti-inflammatory functions and clearance of apoptotic cells, *Elife*, **11**, e74443, doi: 10.7554/eLife.74443.
36. Georgakopoulou, V. E., Makrodimitri, S., Triantafyllou, M., Samara, S., Voutsinas, P. M., Anastasopoulou, A., Papageorgiou, C. V., Spandidos, D. A., Gkoufa, A., Papalexis, P., Xenou, E., Chelidonis, G., Sklapani, P., Trakas, N., and Sipsas, N. V. (2022) Immature granulocytes: Innovative biomarker for SARSCoV2 infection, *Mol. Med. Rep.*, **26**, 217, doi: 10.3892/mmr.2022.12733.
37. Dean, L. S., Devendra, G., Jiyarom, B., Subia, N., Tallquist, M. D., Nerurkar, V. R., Chang, S. P., Chow, D. C., Shikuma, C. M., and Park, J. (2022) Phenotypic alteration of low-density granulocytes in people with pulmonary post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, *Front. Immunol.*, **13**, 1076724, doi: 10.3389/fimmu.2022.1076724.
38. Воробьева, Н. В. (2020) Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты, *Вестник Московского университета, Серия 16, Биология*, **75**, 16.
39. Labzin, L. I., Chew, K. Y., Eschke, K., Wang, X., Esposito, T., Stocks, C. J., Rae, J., Patrick, R., Mostafavi, H., Hill, B., Yordanov, T. E., Holley, C. L., Emming, S., Fritzlar, S., Mordant, F. L., Steinfort, D. P., Subbarao, K., Nefzger, C. M., Lagendijk, A. K., Gordon, E. J., et al. (2023) Macrophage ACE2 is necessary for SARS-CoV-2 replication and subsequent cytokine responses that restrict continued virion release, *Sci. Signal.*, **16**, eabq1366, doi: 10.1126/scisignal.abq1366.
40. Jalloh, S., Olejnik, J., Berrigan, J., Nisa, A., Suder, E. L., Akiyama, H., Lei, M., Ramaswamy, S., Tyagi, S., Bushkin, Y., Muhlberger, E., and Gummuluru, S. (2022) CD169-mediated restrictive SARS-CoV-2 infection of macrophages induces pro-inflammatory responses, *PLoS Pathog.*, **18**, e1010479, doi: 10.1371/journal.ppat.1010479.
41. Knoll, R., Schultze, J. L., and Schulte-Schrepping, J. (2021) Monocytes and macrophages in COVID-19, *Front. Immunol.*, **12**, 720109, doi: 10.3389/fimmu.2021.720109.
42. Laidlaw, B. J., and Ellebedy, A. H. (2022) The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2, *Nat. Rev. Immunol.*, **22**, 7-18, doi: 10.1038/s41577-021-00657-1.

43. Shen, X. R., Geng, R., Li, Q., Chen, Y., Li, S. F., Wang, Q., Min, J., Yang, Y., Li, B., Jiang, R. D., Wang, X., Zheng, X. S., Zhu, Y., Jia, J. K., Yang, X. L., Liu, M. Q., Gong, Q. C., Zhang, Y. L., Guan, Z. Q., Li, H. L., et al. (2022) ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2, *Signal. Transduct. Target Ther.*, **7**, 83, doi: 10.1038/s41392-022-00919-x.
44. Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Stralin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., Llewellyn-Lacey, S., Kamal, H., Bogdanovic, G., Muschiol, S., Wullimann, D. J., Kammann, T., Emgard, J., Parrot, T., Folkesson, E., Karolinska, C.-S. G., Rooyackers, O., Eriksson, L. I., Henter, J. I., Sonnerborg, A., et al. (2020) Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19, *Cell*, **183**, 158-168 e114, doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
45. Shakiba, M. H., Gemund, I., Beyer, M., and Bonaguro, L. (2023) Lung T cell response in COVID-19, *Front. Immunol.*, **14**, 1108716, doi: 10.3389/fimmu.2023.1108716.
46. Ogura, H., Gohda, J., Lu, X., Yamamoto, M., Takesue, Y., Son, A., Doi, S., Matsushita, K., Isobe, F., Fukuda, Y., Huang, T. P., Ueno, T., Mambo, N., Murakami, H., Kawaguchi, Y., Inoue, J. I., Shirai, K., Yamasaki, S., Hirata, J. I., and Ishido, S. (2022) Dysfunctional Sars-CoV-2-M protein-specific cytotoxic T lymphocytes in patients recovering from severe COVID-19, *Nat. Commun.*, **13**, 7063, doi: 10.1038/s41467-022-34655-1.
47. Moss, P. (2022) The T cell immune response against SARS-CoV-2, *Nat. Immunol.*, **23**, 186-193, doi: 10.1038/s41590-021-01122-w.
48. Du, J., Wei, L., Li, G., Hua, M., Sun, Y., Wang, D., Han, K., Yan, Y., Song, C., Song, R., Zhang, H., Han, J., Liu, J., and Kong, Y. (2021) Persistent high percentage of HLA-DR⁺CD38(high) CD8⁺ T cells associated with immune disorder and disease severity of COVID-19, *Front. Immunol.*, **12**, 735125, doi: 10.3389/fimmu.2021.735125.
49. Cheng, M. H., Zhang, S., Porritt, R. A., Noval Rivas, M., Paschold, L., Willscher, E., Binder, M., Arditì, M., and Bahar, I. (2020) Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 25254-25262, doi: 10.1073/pnas.2010722117.
50. Tay, M. Z., Poh, C. M., Renia, L., MacAry, P. A., and Ng, L. F. P. (2020) The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention, *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 363-374, doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
51. Flower, T. G., Buffalo, C. Z., Hooy, R. M., Allaire, M., Ren, X., and Hurley, J. H. (2021) Structure of SARS-CoV-2 ORF8, a rapidly evolving immune evasion protein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2021785118, doi: 10.1073/pnas.2021785118.
52. Zhang, Y., Chen, Y., Li, Y., Huang, F., Luo, B., Yuan, Y., Xia, B., Ma, X., Yang, T., Yu, F., Liu, J., Liu, B., Song, Z., Chen, J., Yan, S., Wu, L., Pan, T., Zhang, X., Li, R., Huang, W., et al. (2021) The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-Iota, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2024202118, doi: 10.1073/pnas.2024202118.
53. Arshad, N., Laurent-Rolle, M., Ahmed, W. S., Hsu, J. C., Mitchell, S. M., Pawlak, J., Sengupta, D., Biswas, K. H., and Cresswell, P. (2023) SARS-CoV-2 accessory proteins ORF7a and ORF3a use distinct mechanisms to down-regulate MHC-I surface expression, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **120**, e2208525120, doi: 10.1073/pnas.2208525120.
54. Redondo, N., Zaldivar-Lopez, S., Garrido, J. J., and Montoya, M. (2021) SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: knowns and unknowns, *Front. Immunol.*, **12**, 708264, doi: 10.3389/fimmu.2021.708264.
55. Yoo, J. S., Sasaki, M., Cho, S. X., Kasuga, Y., Zhu, B., Ouda, R., Orba, Y., de Figueiredo, P., Sawa, H., and Kobayashi, K. S. (2021) SARS-CoV-2 inhibits induction of the MHC class I pathway by targeting the STAT1-IRF1-NLRC5 axis, *Nat. Commun.*, **12**, 6602, doi: 10.1038/s41467-021-26910-8.
56. Zandi, M., Shafaati, M., Kalantar-Neyestanaki, D., Pourghadamyari, H., Fani, M., Soltani, S., Kaleji, H., and Abbasi, S. (2022) The role of SARS-CoV-2 accessory proteins in immune evasion, *Biomed. Pharmacother.*, **156**, 113889, doi: 10.1016/j.biopha.2022.113889.
57. Hackbart, M., Deng, X., and Baker, S. C. (2020) Coronavirus endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 8094-8103, doi: 10.1073/pnas.1921485117.
58. Wang, Z., Zhou, P., Muecksch, F., Cho, A., Ben Tanfous, T., Canis, M., Witte, L., Johnson, B., Raspe, R., Schmidt, F., Bednarski, E., Da Silva, J., Ramos, V., Zong, S., Turroja, M., Millard, K. G., Yao, K. H., Shimeliovich, I., Dizon, J., Kaczynska, A., et al. (2022) Memory B cell responses to Omicron subvariants after SARS-CoV-2 mRNA breakthrough infection in humans, *J. Exp. Med.*, **219**, e20221006, doi: 10.1084/jem.20221006.
59. Felsenstein, S., Herbert, J. A., McNamara, P. S., and Hedrich, C. M. (2020) COVID-19: Immunology and treatment options, *Clin. Immunol.*, **215**, 108448, doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
60. Karki, R., Sharma, B. R., Tuladhar, S., Williams, E. P., Zalduondo, L., Samir, P., Zheng, M., Sundaram, B., Banoth, B., Malireddi, R. K. S., Schreiner, P., Neale, G., Vogel, P., Webby, R., Jonsson, C. B., and Kanneganti, T. D. (2021) Synergism of TNF-alpha and IFN-gamma triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes, *Cell*, **184**, 149-168.e117, doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
61. Meng, Q. F., Tian, R., Long, H., Wu, X., Lai, J., Zharkova, O., Wang, J. W., Chen, X., and Rao, L. (2021) Capturing cytokines with advanced materials: a potential strategy to tackle COVID-19 cytokine storm, *Adv. Mater.*, **33**, e2100012, doi: 10.1002/adma.202100012.
62. Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., and Zhang, Y. (2020) COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics, *Signal. Transduct. Target Ther.*, **5**, 128, doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.

63. Yang, L., Xie, X., Tu, Z., Fu, J., Xu, D., and Zhou, Y. (2021) The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19, *Signal. Transduct. Target Ther.*, **6**, 255, doi: 10.1038/s41392-021-00679-0.
64. Zhu, Y., Dong, X., Liu, N., Wu, T., Chong, H., Lei, X., Ren, L., Wang, J., and He, Y. (2022) SARS-CoV-2 fusion-inhibitory lipopeptides maintain high potency against divergent variants of concern including Omicron, *Emerg. Microbes Infect.*, **11**, 1819-1827, doi: 10.1080/22221751.2022.2098060.
65. Peacock, T. P., Brown, J. C., Zhou, J., Thakur, N., Newman, J., Kugathasan, R., Sukhova, K., Kafrou, M., Bailey, D., and Barclay, W. S. (2022) The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry, *bioRxiv*, doi: 10.1101/2021.12.31.474653.
66. Chan, K. K., Tan, T. J. C., Narayanan, K. K., and Procko, E. (2021) An engineered decoy receptor for SARS-CoV-2 broadly binds protein S sequence variants, *Sci. Adv.*, **7**, doi: 10.1126/sciadv.abf1738.
67. Lythgoe, K. A., Hall, M., Ferretti, L., de Cesare, M., MacIntyre-Cockett, G., Trebes, A., Andersson, M., Otecko, N., Wise, E. L., Moore, N., Lynch, J., Kidd, S., Cortes, N., Mori, M., Williams, R., Vernet, G., Justice, A., Green, A., Nicholls, S. M., Ansari, M. A., et al. (2021) SARS-CoV-2 within-host diversity and transmission, *Science*, **372**, doi: 10.1126/science.abg0821.
68. Mendes-Correa, M. C., Salomao, M. C., Ghilardi, F., Tozetto-Mendoza, T. R., Santos Villas-Boas, L., de Paula, A. V., Paiao, H. G. O., da Costa, A. C., Leal, F. E., Ferraz, A. B. C., Sales, F. C. S., Claro, I. M., Ferreira, N. E., Pereira, G. M., da Silva, A. R., Jr, Freire, W., Espinoza, E. P. S., Manuli, E. R., Romano, C. M., de Jesus, J. G., et al. (2023) SARS-CoV-2 detection and culture in different biological specimens from immunocompetent and immunosuppressed COVID-19 patients infected with two different viral strains, *Viruses*, **15**, 1270, doi: 10.3390/v15061270.
69. Markov, P. V., Ghafari, M., Beer, M., Lythgoe, K., Simmonds, P., Stilianakis, N. I., and Katzourakis, A. (2023) The evolution of SARS-CoV-2, *Nat. Rev. Microbiol.*, **21**, 361-379, doi: 10.1038/s41579-023-00878-2.
70. Leitao, I. C., Calil, P. T., Galliez, R. M., Moreira, F. R. R., Mariani, D., Castineiras, A. C. P., da Silva, G. P. D., Maia, R. A., Correa, I. A., Monteiro, F. L. L., de Souza, M. R. M., Goncalves, C. C. A., Higa, L. M., de Jesus Ribeiro, L., Fonseca, V. W. P., Bastos, V. C., Voloch, C. M., Faffe, D. S., da Costa Ferreira, O., Jr, Tanuri, A., et al. (2021) Prolonged SARS-CoV-2 positivity in immunocompetent patients: virus isolation, genomic integrity, and transmission risk, *Microbiol. Spectr.*, **9**, e0085521, doi: 10.1128/Spectrum.00855-21.
71. Wang, Q., Ye, S. B., Zhou, Z. J., Li, J. Y., Lv, J. Z., Hu, B., Yuan, S., Qiu, Y., and Ge, X. Y. (2023) Key mutations on spike protein altering ACE2 receptor utilization and potentially expanding host range of emerging SARS-CoV-2 variants, *J. Med. Virol.*, **95**, e28116, doi: 10.1002/jmv.28116.
72. Shu, C. J., Huang, X., Tang, H. H., Mo, D. D., Zhou, J. W., and Deng, C. (2021) Mutations in spike protein and allele variations in ACE2 impact targeted therapy strategies against SARS-CoV-2, *Zool. Res.*, **42**, 170-181, doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.301.
73. Erausquin, E., Glaser, F., Fernandez-Recio, J., and Lopez-Sagaseta, J. (2022) Structural bases for the higher adherence to ACE2 conferred by the SARS-CoV-2 spike Q498Y substitution, *Acta Crystallogr. D Struct. Biol.*, **78**, 1156-1170, doi: 10.1107/S2059798322007677.
74. Shah, M., and Woo, H. G. (2021) Omicron: a heavily mutated SARS-CoV-2 variant exhibits stronger binding to ACE2 and potently escapes approved COVID-19 therapeutic antibodies, *Front. Immunol.*, **12**, 830527, doi: 10.3389/fimmu.2021.830527.
75. Huang, C., Yang, Y., Yang, P., Wang, F., Li, X., Song, X., Wang, Y., Yu, C., Wang, X., and Wang, S. (2022) A robust reporting system for measurement of SARS-CoV-2 spike fusion efficiency, *Signal. Transduct. Target Ther.*, **7**, 179, doi: 10.1038/s41392-022-01037-4.
76. McMahan, K., Giffin, V., Tostanoski, L. H., Chung, B., Siamatu, M., Suthar, M. S., Halfmann, P., Kawaoka, Y., Piedra-Mora, C., Jain, N., Ducat, S., Kar, S., Andersen, H., Lewis, M. G., Martinot, A. J., and Barouch, D. H. (2022) Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 omicron variant in hamsters, *Med*, **3**, 262-268.e264, doi: 10.1016/j.medj.2022.03.004.
77. Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., Kwong, P. D., Graham, B. S., Mascola, J. R., Chang, J. Y., Yin, M. T., Sobieszczyk, M., Kyratsous, C. A., Shapiro, L., Sheng, Z., Huang, Y., and Ho, D. D. (2021) Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7, *Nature*, **593**, 130-135, doi: 10.1038/s41586-021-03398-2.
78. Singh, A., Steinkellner, G., Kochl, K., Gruber, K., and Gruber, C. C. (2021) Serine 477 plays a crucial role in the interaction of the SARS-CoV-2 spike protein with the human receptor ACE2, *Sci. Rep.*, **11**, 4320, doi: 10.1038/s41598-021-83761-5.
79. Mondeali, M., Etemadi, A., Barkhordari, K., Mobini Kesheh, M., Shavandi, S., Bahavar, A., Tabatabaie, F. H., Mahmoudi Gomari, M., and Modarressi, M. H. (2023) The role of S477N mutation in the molecular behavior of SARS-CoV-2 spike protein: an *in silico* perspective, *J. Cell Biochem.*, **124**, 308-319, doi: 10.1002/jcb.30367.
80. Zhao, H., Lu, L., Peng, Z., Chen, L. L., Meng, X., Zhang, C., Ip, J. D., Chan, W. M., Chu, A. W., Chan, K. H., Jin, D. Y., Chen, H., Yuen, K. Y., and To, K. K. (2022) SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion

- activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells, *Emerg. Microbes Infect.*, **11**, 277-283, doi: 10.1080/22221751.2021.2023329.
81. Starr, T. N., Greaney, A. J., Stewart, C. M., Walls, A. C., Hannon, W. W., Veessler, D., and Bloom, J. D. (2022) Deep mutational scans for ACE2 binding, RBD expression, and antibody escape in the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 receptor-binding domains, *PLoS Pathog.*, **18**, e1010951, doi: 10.1371/journal.ppat.1010951.
 82. Cao, Y., Yisimayi, A., Jian, F., Song, W., Xiao, T., Wang, L., Du, S., Wang, J., Li, Q., Chen, X., Yu, Y., Wang, P., Zhang, Z., Liu, P., An, R., Hao, X., Wang, Y., Wang, J., Feng, R., Sun, H., et al. (2022) BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection, *Nature*, **608**, 593-602, doi: 10.1038/s41586-022-04980-y.
 83. Garcia-Beltran, W. F., Lam, E. C., St Denis, K., Nitido, A. D., Garcia, Z. H., Hauser, B. M., Feldman, J., Pavlovic, M. N., Gregory, D. J., Poznansky, M. C., Sigal, A., Schmidt, A. G., Iafraite, A. J., Naranbhai, V., and Balazs, A. B. (2021) Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity, *Cell*, **184**, 2372-2383.e2379, doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013.
 84. Cao, Y., Jian, F., Wang, J., Yu, Y., Song, W., Yisimayi, A., Wang, J., An, R., Chen, X., Zhang, N., Wang, Y., Wang, P., Zhao, L., Sun, H., Yu, L., Yang, S., Niu, X., Xiao, T., Gu, Q., Shao, F., et al. (2023) Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution, *Nature*, **614**, 521-529, doi: 10.1038/s41586-022-05644-7.
 85. Kaku, C. I., Starr, T. N., Zhou, P., Dugan, H. L., Khalife, P., Song, G., Champney, E. R., Mielcarz, D. W., Geoghegan, J. C., Burton, D. R., Raiees, A., Bloom, J. D., and Walker, L. M. (2022) Evolution of antibody immunity following Omicron BA.1 breakthrough infection, *bioRxiv*, doi: 10.1101/2022.09.21.508922.
 86. Alsoussi, W. B., Malladi, S. K., Zhou, J. Q., Liu, Z., Ying, B., Kim, W., Schmitz, A. J., Lei, T., Horvath, S. C., Sturtz, A. J., McIntire, K. M., Evavold, B., Han, F., Scheaffer, S. M., Fox, I. F., Mirza, S. F., Parra-Rodriguez, L., Nachbagauer, R., Nestorova, B., Chalkias, S., et al. (2023) SARS-CoV-2 Omicron boosting induces de novo B cell response in humans, *Nature*, **617**, 592-598, doi: 10.1038/s41586-023-06025-4.
 87. Van der Made, C. I., Netea, M. G., van der Veerdonk, F. L., and Hoischen, A. (2022) Clinical implications of host genetic variation and susceptibility to severe or critical COVID-19, *Genome Med.*, **14**, 96, doi: 10.1186/s13073-022-01100-3.
 88. Nhung, V. P., Ton, N. D., Ngoc, T. T. B., Thuong, M. T. H., Hai, N. T. T., Oanh, K. T. P., Hien, L. T. T., Thach, P. N., Hai, N. V., and Ha, N. H. (2022) Host genetic risk factors associated with COVID-19 susceptibility and severity in Vietnamese, *Genes (Basel)*, **13**, 1884, doi: 10.3390/genes13101884.
 89. Pietzner, M., Chua, R. L., Wheeler, E., Jechow, K., Willett, J. D. S., Radbruch, H., Trump, S., Heidecker, B., Zeberg, H., Heppner, F. L., Eils, R., Mall, M. A., Richards, J. B., Sander, L. E., Lehmann, I., Lukassen, S., Wareham, N. J., Conrad, C., and Langenberg, C. (2022) ELF5 is a potential respiratory epithelial cell-specific risk gene for severe COVID-19, *Nat. Commun.*, **13**, 4484, doi: 10.1038/s41467-022-31999-6.
 90. Smatti, M. K., Alkhatib, H. A., Al Thani, A. A., and Yassine, H. M. (2022) Will host genetics affect the response to SARS-CoV-2 vaccines? Historical precedents, *Front. Med. (Lausanne)*, **9**, 802312, doi: 10.3389/fmed.2022.802312.
 91. Cappadona, C., Rimoldi, V., Paraboschi, E. M., and Asselta, R. (2023) Genetic susceptibility to severe COVID-19, *Infect. Genet. Evol.*, **110**, 105426, doi: 10.1016/j.meegid.2023.105426.
 92. Delanghe, J. R., and Speeckaert, M. M. (2022) Host polymorphisms and COVID-19 infection, *Adv Clin Chem*, **107**, 41-77, doi: 10.1016/bs.acc.2021.07.002.
 93. Andolfo, I., Russo, R., Lasorsa, V. A., Cantalupo, S., Rosato, B. E., Bonfiglio, F., Frisso, G., Abete, P., Cassese, G. M., Servillo, G., Esposito, G., Gentile, I., Piscopo, C., Villani, R., Fiorentino, G., Cerino, P., Buonerba, C., Pierri, B., Zollo, M., Iolascon, A., et al. (2021) Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19, *iScience*, **24**, 102322, doi: 10.1016/j.isci.2021.102322.
 94. Zguro, K., Fallerini, C., Fava, F., Furini, S., and Renieri, A. (2022) Host genetic basis of COVID-19: from methodologies to genes, *Eur. J. Hum. Genet.*, **30**, 899-907, doi: 10.1038/s41431-022-01121-x.
 95. Verma, A., Minnier, J., Wan, E. S., Huffman, J. E., Gao, L., Joseph, J., Ho, Y. L., Wu, W. C., Cho, K., Gorman, B. R., Rajeevan, N., Pyarajan, S., Garcon, H., Meigs, J. B., Sun, Y. V., Reaven, P. D., McGeary, J. E., Suzuki, A., Gelernter, J., Lynch, J. A., et al. (2022) A MUC5B gene polymorphism, rs35705950-T, confers protective effects against COVID-19 hospitalization but not severe disease or mortality, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **206**, 1220-1229, doi: 10.1164/rccm.202109-2166OC.
 96. Arnold, C. G., Konigsberg, I., Adams, J. Y., Sharma, S., Aggarwal, N., Hopkinson, A., Vest, A., Campbell, M., Boorgula, M., Yang, I., Gignoux, C., Barnes, K. C., and Monte, A. A. (2022) Epigenetics may characterize asymptomatic COVID-19 infection, *Hum. Genomics*, **16**, 27, doi: 10.1186/s40246-022-00401-3.
 97. Zietz, M., Zucker, J., and Tatonetti, N. P. (2020) Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death, *Nat. Commun.*, **11**, 5761, doi: 10.1038/s41467-020-19623-x.
 98. Franchini, M., Capra, F., Targher, G., Montagnana, M., and Lippi, G. (2007) Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications, *Thromb. J.*, **5**, 14, doi: 10.1186/1477-9560-5-14.

99. Wu, S. C., Arthur, C. M., Jan, H. M., Garcia-Beltran, W. F., Patel, K. R., Rathgeber, M. F., Verkerke, H. P., Cheedarla, N., Jajosky, R. P., Paul, A., Neish, A. S., Roback, J. D., Josephson, C. D., Wesemann, D. R., Kalman, D., Rakoff-Nahoum, S., Cummings, R. D., and Stowell, S. R. (2023) Blood group A enhances SARS-CoV-2 infection, *Blood*, **142**, 742-747, doi: 10.1182/blood.2022018903.
100. MacGowan, S. A., Barton, M. I., Kutuzov, M., Dushek, O., van der Merwe, P. A., and Barton, G. J. (2022) Missense variants in human ACE2 strongly affect binding to SARS-CoV-2 Spike providing a mechanism for ACE2 mediated genetic risk in Covid-19: A case study in affinity predictions of interface variants, *PLoS Comput. Biol.*, **18**, e1009922, doi: 10.1371/journal.pcbi.1009922.
101. Chen, F., Zhang, Y., Li, X., Li, W., Liu, X., and Xue, X. (2021) The impact of ACE2 polymorphisms on COVID-19 disease: susceptibility, severity, and therapy, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **11**, 753721, doi: 10.3389/fcimb.2021.753721.
102. Hattori, T., Saito, T., Okuya, K., Takahashi, Y., Miyamoto, H., Kajihara, M., Igarashi, M., and Takada, A. (2022) Human ACE2 genetic polymorphism affecting SARS-CoV and SARS-CoV-2 entry into cells, *Microbiol. Spectr.*, **10**, e0087022, doi: 10.1128/spectrum.00870-22.

IMMUNOLOGY OF SARS-CoV-2 INFECTION

Review

**A. G. Gabdoulkhakova^{1,2*}, R. N. Mingaleeva¹, A. M. Romozanova¹, A. R. Sagdeeva¹,
Yu. V. Filina¹, A. A. Rizvanov^{1,3}, and R. R. Miftakhova¹**

¹ Kazan (Volga region) Federal University, 420008 Kazan, Russia

² Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 420012 Kazan, Russia

³ Department of Medical and Biological Sciences, Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, 420111 Kazan, Russia

According to WHO data, about 800 million of the world population had contracted a coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 by mid-2023. The properties of this virus allowed it to circulate in the human population for a long time, evolving defense mechanisms against the host immune system. The severity of the disease depends largely on the degree of activation of the systemic immune response, including overstimulation of macrophages and monocytes, cytokine production, and triggering of adaptive T- and B-cell responses while SARS-CoV-2 evading from the immune system action. In the review we discussed the immune responses triggered in response to SARS-CoV-2 virus entry into the cell and the malfunctions of the immune system leading to the development of severe disease.

Keywords: innate and adaptive immunity, SARS-CoV-2, spike protein, ACE2 receptor, cytokine storm, proteases, membrane fusion, polymorphism