

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 578.834.1
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-497-512>

Поступила в редакцию 19.07.2021
Received 19.07.2021

Л. П. Титов¹, М. В. Спринджук²

*¹Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Республика Беларусь*

²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**COVID-19: ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ, МЕХАНИЗМЫ
ЕСТЕСТВЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА,
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ**

Аннотация. COVID-19 – пандемически распространяющееся заболевание, вызываемое представителем семейства Coronaviridae – бета-2 коронавирусом, получившим название SARS-CoV-2. Продолжающаяся пандемия COVID-19 нанесла серьезный урон состоянию здоровья населения нашей планеты – на начало июля 2021 г. заболело более 187,9 млн человек. От инфекции скончались более 4,0 млн пациентов (>2,0 %). В статье рассматриваются критически значимые молекулярно-генетические аспекты биологии возбудителя (строение +РНК генома, свойства белков), важные для понимания механизмов развития болезни, гуморальные и клеточные механизмы индивидуальной и коллективной иммунологической защиты, генетическая изменчивость вируса, принципы и платформы по созданию вакцин.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, иммунитет, генотипы, вакцины

Для цитирования: Титов, Л. П. COVID-19: характеристика возбудителя, механизмы естественного и адаптивного иммунного ответа, генетическое разнообразие и распространение / Л. П. Титов, М. В. Спринджук // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 497–512. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-497-512>

Leonid P. Titov¹, Matvey V. Sprindzuk²

¹Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

²United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**COVID-19: PATHOGEN CHARACTERISTICS, NATURAL AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE
MECHANISMS, GENETIC DIVERSITY AND DISTRIBUTION**

Abstract. COVID-19 is a pandemic disease caused by a member of the Coronaviridae family, a beta-2 coronavirus named SARS-CoV-2. The COVID-19 pandemic lasting about 19 months has caused serious damage to the health of people on our planet – by the 13 of July 2021, more than 187.9 000 000 patients have been diagnosed and more than 4.0 mln patients died from infection (> 2.0 %). Scientists around the world are actively investigating the critically important molecular-genetic aspects of the biology of the pathogen (genome RNA structure, proteins properties) that are important for understanding the disease mechanisms, as well as the mechanisms of individual and collective immunological protection and vaccines development with non-specific prophylactics.

Keywords: COVID-19, coronavirus SARS-CoV-2, immunity, genotypes, vaccines

For citation: Titov L. P., Sprindzuk M. V. COVID-19: pathogen characteristics, natural and adaptive immune response mechanisms, genetic diversity and distribution. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 497–512 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-497-512>

Введение. COVID-19 (coronavirus disease-2019) – новое опасное вирусное инфекционное заболевание, вызываемое представителем семейства Coronaviridae (подсемейство Orthocoronavirinae, подрод Sarbecovirus). Международной комиссией оно названо SARS-CoV-2 [1]. Заболевание впервые зарегистрировано в декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР), характеризуется респираторными симптомами легкой, средней или

тяжелой степени тяжести, требует симптоматической, патогенетической и этиотропной противовирусной терапии. Летальность от инфекции составляет более 2,0 % [2]. Несмотря на экстраординарные ограничительные меры, предпринятые ВОЗ по предотвращению глобального распространения и локализации эпидемического процесса, инфекция интенсивно распространяется и зарегистрирована уже более чем в 221 стране мира. Общее число случаев заболевания в мире на 13.10.21 г. составляет более 239,5 млн человек, а число погибших от инфекции – более 4,0 млн человек.

Интенсивность распространения вируса, несмотря на проводимую вакцинацию, в последнее время возросла вследствие появления новых генетических вариантов, что представляется неблагоприятным признаком. Примерно у 20 % инфицированных лиц развивается тяжелая форма заболевания, а около 5 % нуждаются в госпитализации. Смертность от SARS-CoV-2 выше у лиц старше 65 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой патологией, ожирением и диабетом. Отмечается рост заболеваемости среди людей более молодого возраста, детей и новорожденных.

Семейство Coronaviridae. Коронавирусы являются наиболее крупными среди РНК вирусов. Впервые они были выделены от кур в 1937 г., а в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вупое был выделен коронавирус человека [3]. Название вируса (*coronavirus*, от лат. *corona*, означающего венец из-за характерной морфологии вирионов) было принято в 1968 г. При электронной микроскопии поверх перикапсида видна «корона», как результат экспрессии выступающих над поверхностью шиповидных белков (рис. 1). Представители этого семейства широко распространены в природе, инфицируют разнообразных хозяев, варьируют по органному тропизму. Относятся эти вирусы к зоонозным возбудителям, естественным их резервуаром являются летучие мыши.

В процессе эволюции вирусы приобрели способность передаваться от человека человеку воздушно-капельным и контактным путями. Вирус поражает эпителиальные клетки респираторного (преимущественно в альвеолах) и желудочно-кишечного трактов, а также клетки ряда органов – печени, почек и сердца. Семейство Coronavirinae включает два подсемейства – Letovirinae и Orthocoronavirinae. Подсемейство Orthocoronavirinae включает четыре рода: alpha-, beta-, gamma- и delta-coronavirus [1].

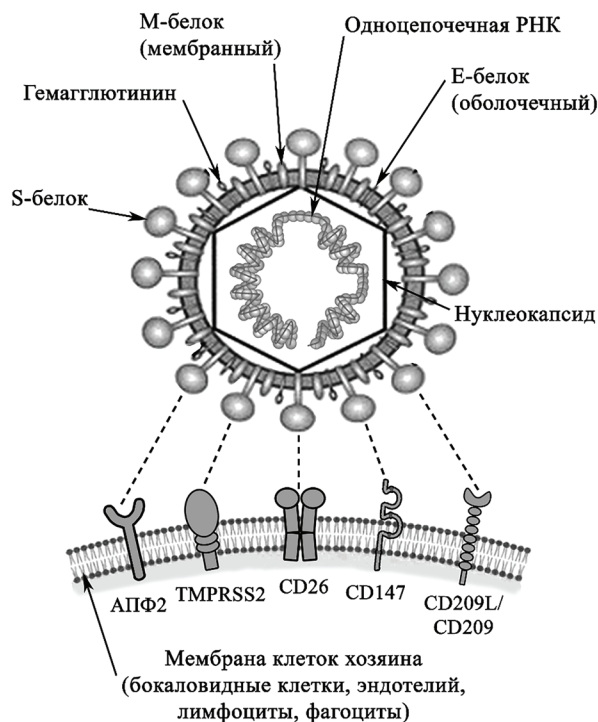


Рис. 1. Строение вириона SARS-CoV-2 (H-E – гемагглютинин-эстераза, S – спайковый белок/шипы, M – мембранный белок, NC – белок нуклеокапсида, CS – капсомеры, N – нуклеиновая кислота (РНК), E – оболочечный белок) и его взаимодействие с рецепторами клеток (АПФ2, TMPRSS2, CD26, CD147, CD209, CD209L)

Fig. 1. The structure of the SARS-CoV-2 virion (H-E – hemagglutinin esterase, S – spike protein/spikes, M – membrane protein, NC – nucleocapsid protein, CS – capsomeres, N – nucleic acid acid (RNA), E – envelope protein) and its interaction with cell receptors (ACE2, TMPRSS2, CD26, CD147, CD209, CD209L)

У чловека респіраторныя інфекцыі (ОРВИ, цяжэлы остры респіраторны синдром (ТОРС)) вызываюць каранавірусы SARS-CoV і SARS-CoV-2, сезонныя прастудныя і кішечныя забавеванія – вірусы HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 [2]. На іх долю прыходзіцца больш за 20 % респіраторнай паталогіі. Інтарэс к гэтым інфекцыйным агентам рэзка возрос у 2003 г., калі ў Кітаі распастралілася эпідемія новай інфекцыі – ТОРС, вызванна каранавірусам SARS-CoV, і яшчэ больш узнікнула ў перыяд нашай пандэміі 2019–2021 гг., вызваннай новым вірусам – SARS-CoV-2 [3–5]. Усе яны маюць схожэе строенне генома, незначытэльно адрозніваючыся па складу генаў, кодуючых неструктурныя белкі.

Характэрыстыка віруса. Геном віруса прадставлен аднонітэвой пазытыўнай палярнасці малекулай РНК, садыражаючай акало 30 000 пар аснованій [5]. Геномная +РНК кодуюць 29 белкаў – 16 неструктурных (функцыянальных), 4 структурных, абразуючых вірыон, і 9 дападатальных [5]. К найбольш важным структурным белкам адносяцца S-шыповідны, М-мембранны, Е-обалочечны і N-нуклеакаспідны (пратейдны). Вірыон мае сфэрычэскую форму дыяметрам 70–97 нм. Для гэтага віруса характэрна высокая частата мутацый ($\times 10^{-4}$) і генетычэскіх рэкомбінатый (да 10 % генома). Белкі перыкаспіда – S і М фарміруюць выступаючыя над паверхнасцю вірыона шыпы. Самая распастраленная мутацыя ў геноме SARS-CoV-2 павышае шанс віруса пранікнуць у клеткі арганізма ў 2,5–8,0 разоў. Белок S мае масу 150 kDa і складаецца з двух суб’ядынаў – S1 і S2, мае участкі звязывання з рэцэптарамі клетак – малекуламі ангиатэнзін-прэвараваючага фермента-2 (ACE-2/АПФ-2) (рыс. 1).

Нарэзанне S-белка на фрагменты асуджаецца клетчнай мембранасв’язаннай серыновай (TMPRSS2) і цыстэіновай (CatB/L) пратэазама [6]. Малекула ACE-2 рэцэптара чловека мае гомалогію з рэцэптарама лэтучых мышэй і панголінаў на ўзроўні 82 %. Функцыянальна S-белок ускорае сляіненне мембранаў віруса з мембранаў чувствітэльных клетак, што спосабуе пранікновенню інфекцыйнага агента ў цытаплазму. Паэтым S-белок расматрываецца ў якасці асновнага фактара патогеннасці віруса, абеспечываючы яго прыкрэпленне і вхожденне ўнутр. Зв’язываючая спосабунасць S-белка SARS-CoV-2 з ACE-2 ў 10–20 разоў сыльнее, чым у віруса SARS-CoV. Антыгенныя дэтермінанты S-белка нейтралізуюцца спецыфічнымі антытэлама і распазнаюцца паверхнасцьнымі рэцэптарама CD4+ і CD8+ Т-лімфоцытаў.

Пад дэяствам пратэаз і ўследствіе лакальнага сдыга рН і іонаў Ca²⁺ S-белок расщепляецца на дзве суб’ядынаў [6]. Суб’ядына S1 абразуе голавку, ў катрай лакалізуецца дамен звязывання з рэцэптарама клетак, а суб’ядына S2 асодцыравана з трансмембранным і цытаплазматычэскым даменама і участвуе ў сляіненні з клеткама. У малекуле S-белка выявлэно два лінейных В-клеточных імуноэпітэпа, адін з катрых лакалізуецца ў блызі дамена, звязываючага з рэцэптара ACE-2 (DBR), а другой – ў блызі пептыднага фрагмента, адвечаючага за сляіненне мембранаў (DFM) вірыона і клеткі. М-белок, інтэгральны трансмембранны белок з малекулярнаў масаў 25–30 kDa, трыжды пранізывае ліпідны бислоў вірыона так, што толькі небаўшой фрагмент возвышаецца над паверхнасцю [6]. Это самы консерватывны з белкаў бэта-каранавірусаў, катры характэрызуецца высокаў степенню падабья (98 %) па сраўненню з таковым у вірусаў лэтучых мышэй і панголінаў і участвуе ў фармаабраванні вірыонаў. Імаюцца некотрыя рэзлічья ў складзе тэрмінальных амынокіслотаў, напрыма серына ў палажэнні 4 і др. Белок унікален тэм, што ўзамадэяствуе з нуклеакаспідом, перыкаспідом, шыпама, участвуе ў саборке і пачкаванні вірыонаў [7].

Мутацыя ў тэрмінальнаў часты белка, вераоятно, іграюць ключавую ролю ў ўзамадэяствіі з рэцэптарама клетак рэзных відаў жывотных і спосабуюць межвідоваў трансміссыі віруса. Н-Е белок (гемаглютынін-эстэраза) функцыянальна звязываецца з сыаловымі кіслатама глікопротейнаў са свайствама ацетылэстэразы, экспрэссыраванымі на эпітэліі слызыстых, ускорае S-завысамое вхожденне віруса ў эпітэліоцытаў. Белок мае малекулярнаў масу 8–12 kDa, участвуе ў патогенезе забавеванья, рэгулюючы актывнасць іонных каналаў. Он не прымае участыя ў рэплікацыі віруса, но памагае пры саборке вірыонаў і выхадзе іх з клеткі. Е-белок, являючы адным з найбольш консерватывных паверхнасцьных структурных белкаў бэта-каранавірусаў, на 91 % гомалогічэн таковому SARS-CoV. N-белок асодцыраван з нуклеакаспідом, садыражыць два дамена – С і N з рэзнымі патэрнама ўзамадэяствыя: N-дамен – з РНК генома, а С-дамен – з неструктурным белком nsp3, блакуе рэплікатывны комплекс і М-белок. N-белок такжэ консерватывен, стабільен, абільно сынтэзуецца ў працэсе інфекцыі, являецца сыльным антыгенам, індудуе гумаральны і Т-клеточны імуны ответ. Он являецца антаганістам інтэрферонаў I і III тыпа, ўзамадэяствуе з RIG-I/MDA-5 сыгнальным путом і расматрываецца ў якасці кандыдатнага белка для вакцынаў [6–8].

Клеточныя рэцэптры віруса. Малекулы рэцэпторнага белка ангиатэнзін-прэвараваючага фермента (ACE-2) экспрэссыраваны на мембране реснітчатых клетак паласты носа, на клетках рогавыцы глаза, бокаловідных клетках бронхов, эпітэліі слызыстой шыцевода, падвздошной і толстой кішчы, прадудуіруючых слызь, а такжэ на клетках канальцаў пачак і эндатэліі сосудаў. В норме яго функцыяў

является связывание молекул гормона ангиотензина (I–V), продуцируемого гепатоцитами, регуляция артериального давления крови и водно-солевого обмена [9]. Изучение роли ACE-2 при COVID-19 является ключом для понимания заболевания.

Интерфероны повышают экспрессию ACE-2 на мембране клеток, что может иметь последствия для клинического течения болезни [8]. Выделяют две формы: ACE-2-клеточную (связанную с мембраной) и циркулирующую (растворимую). Циркулирующая форма образуется в процессе расщепления клеточной формы металлопротеазой ADAM17 и высвобождения в межклеточное пространство.

Другими рецепторами клеток для SARS-CoV-2 является сериновая протеаза TMPRSS2, а также молекулы CD26 и CD147 активированных лимфоцитов [10] и молекулы суперсемейства иммуноглобулинов CD209L/CD209, которые экспрессированы на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Протеаза TMPRSS2 отщепляет от молекулы ACE-2 небольшой C-концевой фрагмент, а также расщепляет и активирует белок S, что служит сигналом для проникновения вируса в клетку. CD147 рецепторы нейтрализуются гуманизированными моноклональными антителами Merlapuzumab, а также антителами переболевших и иммунизированных лиц.

Вирусная инфекция. Вирусная инфекция у человека реализуется на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях и представляет собой многоуровневую биологическую систему конкурентных взаимоотношений ресурсов генома вируса и генома индивидуума (> 20 000 генов, включая 820 генов, составляющих иммунитет) [11].

Первичными мишенями вируса являются эпителий слизистых верхних и нижних отделов респираторного тракта, а также легочная ткань и энтероциты желудочно-кишечного тракта. При прогрессивной диссеминации вирусные частицы достигают слизистой бронхов, бронхиол и альвеол, пораженные клетки набухают, могут закупоривать альвеолы и приводить к развитию пневмонии. Биологической задачей вируса на первом этапе являются комплементарные взаимодействия шиповидного S-белка с рецепторами клеток-мишеней – ACE-2 и проникновение путем слияния мембран [9, 12].

После проникновения в клетки организма вирус запускает программу трансляции геномной РНК в соответствующие белковые молекулы и нуклеиновую кислоту, а затем их накопление и сборку в структуре вирионов, созревание последних и выход из клетки. РНК вируса обладает инфекционностью, выступает в качестве мРНК и транслируется с продукцией двух молекул частично перекрывающихся полипротеинов – pp1a и pp1ab, которые необходимы для репликации вирусной РНК и продукции субгеномных мРНК. Каждая субгеномная мРНК кодирует определенный белок [2]. Молекула полипротеина pp1ab разрезается протеазами NSP3 и NSP5 на 16 неструктурных белков. Белок NSP12 (РНК-зависимая РНК-полимераза) – центральное звено процессов репликации/транскрипции и синтеза новых молекул вирусной РНК с помощью двух других белков (NSP7 и NSP8) в качестве ко-факторов. Стратегия вируса не предусматривает быструю гибель хозяина и направлена на сохранение и репродукцию в нем как можно дольше [13].

Сборка вирионов происходит в цитоплазме, где они формируются при активном участии трансмембранных белков – М и Е. Белок N связывается с геномной РНК, что служит стимулом для образования суперкапсида спиральной симметрии. Гликопротеины E1 и E2 переносятся в эндоплазматический ретикулум, нуклеокапсид продвигается через мембраны эндоплазматического ретикулума (почкуется), везикулы, содержащие вирионы, транспортируются к наружной мембране клетки, сливаются с ней и выходят из клетки посредством «почкования» или «взрыва» [13]. Вирионы, обладающие инфекционностью, после выхода из клетки прикрепляются к рецепторам соседних клеток, и их жизненный цикл повторяется. В культуре инфицированных вирусом клеток формируется синцитий. В одной инфицированной клетке созревает от нескольких сотен до тысячи вирионов и более. Только небольшая часть из них являются инфекционными и способны внедряться в рядом расположенные интактные клетки, транспортироваться в периферическую кровь и внутренние органы. Например, у пациентов с SARS-CoV-2 выявляется от 2 до $6-8 \log^{10}$ копий/мл, или 1000 вирусных частиц [14].

В культуре клеток Vero вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеют сходную кинетику репродукции и достигают плато через 14 ч культивирования. Накопление вирусной мРНК и белков в культуре клеток характеризуется схожестью. Воспроизводство вирусных частиц в эпителии респираторного тракта, слюнных желез и лимфоидных тканей может сопровождаться цитолизом, нарушением метаболизма, модификацией реакций иммунной системы в виде гиперпродукции провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), антителозависимого усиления инфекции, иммуносупрессии и вторичного иммунодефицитного состояния, что часто выражается более тяжелым течением болезни, развитием осложнений и летальным исходом [15].

Передача вируса от инфицированных и больных COVID-19 лиц к высокочувствительным здоровым лицам обеспечивает распространение инфекционного агента и формирование циркулирующей во времени популяции возбудителя, который стремится к прогрессивной географической экспансии, увеличению

численности генетически неоднородных по заразности популяций вируса, вызывая в популяции человека вспышки, эпидемии и пандемию.

Врожденные неспецифические механизмы защиты. Стратегия иммунома хозяина базируется на быстрой и сильной интегральной реакции на вирус путем включения комплексного взаимодействия молекул и клеток иммунной системы, которые распознают чужеродные вирусные белки и нуклеиновые кислоты с помощью механизмов врожденного неспецифического иммунитета (TLRs – толл-рецепторов 3, 7, 8 и 9), естественных киллеров, макрофагов, дендритных клеток, каскада белков комплемента, альфа- и бета-интерферонов). В системе локальной защиты инвариантные естественные киллеры (inKT), инвариантные Т-клетки (NAIT) и гамма-дельта Т-клетки известны как ключевые игроки иммунной системы слизистых. Их совокупные иммунологические эффекты блокируют взаимодействие вирусов с клетками и ингибируют развитие ранних этапов инфекционного процесса [15]. Эффективность альфа-интерферона в 50 раз слабее, чем бета-интерферона, а активность гамма-интерферона многократно сильнее, чем бета-интерферона. Иммунологическую «память» врожденного естественного иммунитета называют «тренированным иммунитетом», который может ограничивать интенсивность репродукции вирусов и распространения SARS-CoV-2, обладает механизмами модуляции функции системы интерферонов как первой линии противовирусного неспецифического иммунитета [15].

Эффективное распознавание вирусных частиц и структурных элементов (РНК, белков) элементами врожденного иммунного иммунитета и проявление реализуемых ими биологических эффектов подготавливает центральную иммунную систему, что во многом обеспечивает успешное развитие серии иммунологических реакций специфического характера (В- и Т-зависимых) в лимфоидных образованиях организма [14, 15]. Среди факторов врожденного противовирусного иммунитета важны внутриклеточные рецепторы (RIG1, MDA5 и LGP2), которые распознают цитозольную РНК с помощью хеликазных доменов и функционируют в качестве сенсоров вирусной репликации. Индуцируют клеточный иммунный ответ посредством взаимодействия с CARD доменами – доменами активации и регуляции каспаз. При передаче сигнала этим путем активируется продукция бета-интерферонов и серии провоспалительных цитокинов. Механизмы естественного иммунитета способны элиминировать вирусы, что позволяет избежать развития неблагоприятных иммунопатологических процессов [16].

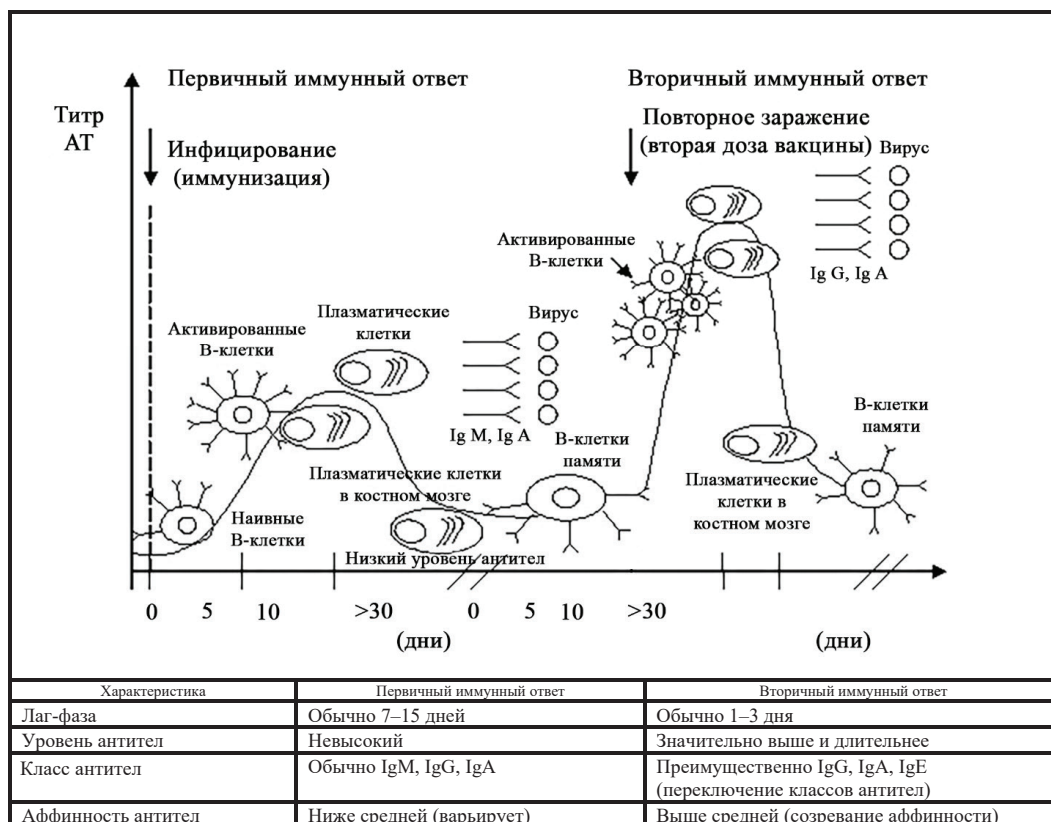


Рис. 2. Этапы первичного и вторичного гуморального противовирусного иммунного ответа

Fig. 2. Stages of primary and secondary humoral antiviral immune response

Антителозависимые (В-клеточные) механизмы иммунитета. В борьбе с внедрившимися в организм вирусами решающую роль играют защитные эффекты в виде быстрого включения противовирусных механизмов распознавания и специфического реагирования с участием антигенпредставляющих клеток (макрофагов, дендритных клеток) и наивных В-лимфоцитов [15]. Антитела – молекулы иммуноглобулинов, которые образуются в ответ на проникновение инфекционных агентов или других чужеродных организму антигенов. Наивные В-клетки в результате прямого распознавания В-зависимых эпитопов, локализованных в молекулах S-, M-, N- и E-белков вируса, при их активации в лимфоидных органах трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие противовирусные антитела IgA, IgM и IgG классов, включая IgA секреторные, нейтрализующие вирусные частицы и В-клетки памяти [9, 14].

В острую фазу инфекции при первичном иммунном ответе синтезируются противовирусные антитела преимущественно IgM и IgA классов, сменяющиеся в период разгара болезни и выздоровления на более легкие и высокоспецифичные антитела IgG класса, которые и определяют длительный защитный эффект (рис. 2).

Молекулярно-клеточные механизмы гуморального иммунитета в процессе инфекции могут существенно повышать силу взаимодействия синтезируемых антител с антигенными детерминантами белков вирусов. В ходе иммунного ответа имеет место созревание аффинности антител, повышение их биологической активности, специфичности и скорости биосинтеза [16]. В результате в единицу времени скорость продукции антител намного опережает внутриклеточную скорость образования инфекционных частиц вируса, достигается эффективная нейтрализация вирионов и происходит их выведение из организма. Расчеты показывают, что в ткани легкого массой 1,0 кг инфицированного пациента концентрация вирусных частиц достигает 10^9 – 10^{11} копий РНК, а в тканях слизистой носа, гортани, бронхов и лимфоузлов массой 100 г – примерно 10^6 – 10^7 молекул РНК, что соответствует примерно 10^5 – 10^7 ТЦД. Синтезированные на ранних этапах вирусной инфекции антитела IgM класса менее специфичны в отношении антигенных детерминант вируса, усиливают мобилизацию клеточных элементов в очаг инфекции посредством активации системы комплемента и образования иммунных комплексов. При этом вирусная нагрузка в крови существенно снижается, клиническая симптоматика затухает.

Результаты исследований М. К. Özçürümez с соавт. [17] показали, что у большинства пациентов антитела против SARS-CoV-2 обнаруживались к 10-му дню от начала симптомов заболевания. Установлена определенная кинетика переключения синтеза антител разных классов благодаря механизмам реаранжировки генов иммуноглобулинов. Например, IgM и IgA выявлялись в среднем на 3–6-й день, а IgG – на 10–18-й. Продукция IgA антител достигала плато на 7-й день, а антител IgM и IgG классов – на 14-й и 21-й день соответственно, что в полной мере подтверждает ранее описанные закономерности развития противовирусного гуморального иммунного ответа [18].

Сывороточные антитела эффективны в защите организма в отношении циркулирующих в крови вирусных частиц, являются главными в нейтрализации и клиренсе вирионов из системной циркуляции в крови и других жидкостях организма, но недостаточно эффективны в локальной защите слизистых. Идентификация В- и Т-клеточных эпитопов структурных и неструктурных белков вируса является основой для создания диагностических систем и дизайна вакцин. Защитным противовирусным эффектом обладают вируснейтрализующие антитела, способные связываться с доменом S-белка, взаимодействующим с рецептором клетки. У 99 % пациентов, перенесших клинические формы COVID-19, выявляются вируснейтрализующие антитела к данному фрагменту S-белка [18]. При инфекции вырабатывается масса разных антител на антигенные эпитопы структурных и неструктурных белков, но только небольшая их часть способна нейтрализовать вирус [19].

Вирусспецифические антитела IgG класса к S1 и S2 фрагментам обладают не только нейтрализующими свойствами, но и усиливают проникновение инфекционных вирусных частиц в чувствительные клетки, несущие рецепторы к Fc-фрагменту IgG, способствуя таким образом распространению вируса в организме. Тестирование содержания в крови вируснейтрализующих антител и их активности проводят в культуре клеток эпителия почки мышей линии Vero *in vitro* путем оценки степени ингибции бляшкообразования. Гуморальный иммунный ответ в отношении вирусных антигенов и, соответственно, образования антител у человека строго индивидуален. Каждый человек имеет уникальный набор родительских генов иммуноглобулинов, которые определяют как свойства синтезируемых антител (классоспецифичность), так и интенсивность иммунного ответа (от слабого, умеренного до сильного). То есть иммунный ответ на антигены вирусов и, соответственно, вакцин контролируется генетически [15].

Следует отметить, что при противoinфекционном специфическом ответе организма пациента на популяцию вируса суммарное воздействие оказывают разные (локальные и центральные, гуморальные и клеточные) механизмы защиты. Постинфекционный анти-SARS-CoV-2 протективный гуморальный иммунитет высокоэффективен в первые 6–8 мес. после выздоровления, затем эффективность его посте-

пенно снижается и поддерживается за счет сформировавшегося пула В- и Т-клеток памяти в течение 2 лет и более. В случаях, когда у перенесшего заболевание индивидуума выявляются средние, низкие уровни нейтрализующих антител или они отсутствуют, определенный уровень защиты от инфекции поддерживают другие элементы, включая В-клетки памяти и вирусспецифические клоны тканевых CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти [20].

Закономерности развития и функционирования поствакцинального протективного иммунитета характеризуются схожестью с таковыми постинфекционного иммунитета и обусловлены типом использованной для иммунизации вакцины. Иммунный ответ в результате вакцинации может быть сильнее постинфекционного. Инактивированные цельновирионные вакцины индуцируют сильный иммунный ответ к широкому спектру В- и Т-клеточных детерминант структурных и неструктурных белков вируса. Вместе с тем молекулярноклеточные и генетические механизмы гуморального анти-SARS-CoV-2 иммунитета изучены слабо и нуждаются в проведении более скрупулезных исследований.

Т-клеточные механизмы иммунитета. Исследования иммунного статуса пациентов, перенесших COVID-19, свидетельствуют о том, что в сыворотке крови лиц с легким и средней тяжести течением заболевания выявляются преимущественно низкие титры антител. В крови пациентов отмечается повышенное содержание альфа/бета Т-клеток и сниженное содержание гамма/дельта Т-лимфоцитов. Кроме того, у переболевших короновиральной инфекцией лиц без сероконверсии в крови обнаруживаются циркулирующие вирусспецифические Т-лимфоциты, продуцирующие гамма-интерферон, что представляется важным доказательством того, что Т-клеточный иммунный ответ является более чувствительным индикатором инфекции.

Известно, что Т-лимфоциты распознают процессированные антигенпрезентирующими клетками пептиды вируса в комплексе с собственными молекулами HLA [21]. При этом субпопуляция CD4+ регуляторных Т-клеток распознает пептиды белков длиной 13 и более аминокислотных последовательностей в комплексе с молекулами HLAII класса. Соответственно, они отвечают активацией на стимуляцию данными комплексами и дифференцируются в функционально разные субпопуляции эффекторных клеток, ассоциированных с определенными факторами транскрипции, профилями цитокинов и мишенями. CD4+ клетки Th1 типа находятся под контролем транскрипционного фактора T-bet (T-box), продуцируют IL-2 и гамма-интерферон в больших количествах, определяют иммунный ответ на экспрессированные на мембране антигены внутриклеточных бактерий, вирусов и простейших [21].

Субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ CD8+ клеток) распознает пептиды длиной 8–10 аминокислотных последовательностей в комплексе с молекулами HLA I класса [15]. Цитотоксические Т-лимфоциты при антигенной стимуляции убивают инфицированные вирусом клетки посредством секреции молекул гранзима (перфорина) с образованием в мембране клеток-мишеней пор, что ведет к активации каспаз, апоптозу и лизису.

Антигенспецифические рецепторы Т-клеток характеризуются перекрестной реактивностью и способны реагировать на гомологичные пептиды белков разных инфекционных агентов [22]. Субпопуляции Т-клеток CD4+ Th17 контролируются транскрипционным фактором RoRyt (рецептор ретинойдной кислоты), секретируют IL-17, IL-22 и другие цитокины, которые привлекают нейтрофилы и моноциты. Они принимают участие в защите от внеклеточных патогенов бактериальной и паразитарной природы, а кроме того, участвуют в аутоиммунном воспалении и других иммунообусловленных заболеваниях. Регуляторные Т-лимфоциты (T-reg) экспрессируют молекулу CD25 и транскрипционный фактор FOXP3 и выполняют ключевую противовоспалительную функцию, регулируя уровень иммуносупрессии и поддерживая иммунологический гомеостаз. Они ингибируют активность Th1 и Th17, продуцируя IL-10, IL-35 и трансформирующий фактор бета (TGF-β).

Роль и точные механизмы CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в прогрессии или ингибции SARS-CoV-2 исследованы недостаточно. Стимулированный воздействием антигенов иммунный ответ Т-клеток развивается в более ранние сроки в сравнении с антителообусловленным гуморальным ответом и характеризуется накоплением клонов вирусспецифических Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+ клеток) в количестве, достаточном для биосинтеза антител с более высокой силой связывания с антигенами вируса и Т-клеток, организующих воспаление и цитотоксические эффекты в отношении инфицированных вирусом клеток [22]. Уровень активации, пролиферации, миграции и специфической активности клонов Т-лимфоцитов регулируется продукцией и балансом CD4+ Т-хелперов (Th1 и Th2) и продуцируемых ими цитокинов. CD4+ клетки Th2 типа дифференцируются под влиянием фактора транскрипции, который связывается с последовательностью GATA, стимулируя фагоцитоз-независимый, эозинофил-обусловленный противопаразитарный иммунитет. Клетки данного типа в ответ на антигенную стимуляцию продуцируют интерлейкины 4, 5, 13, стимулирующие продукцию антител IgE класса, усиливают функциональный потенциал плазматических клеток в биосинтезе вирусспецифических антител, активируют эозинофилы и усиливают изгнание

гельминтов из тканей. CD4⁺ Th1 типа регулируют иммунный ответ против внутриклеточных патогенов, синтезируя значимые количества гамма-интерферона [23]. CD4⁺ клетки памяти дыхательных путей определяют механизмы локального противовирусного иммунитета слизистых. Кроме того, CD4⁺ Th1 типа ингибируют функции клеток Th2 типа. Баланс провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ6, ИЛ-8, ФНО- α и INF- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, TGF- β) цитокинов также играет важную роль. Цитокиновый шторм обусловлен антигенной гиперстимуляцией лимфоцитов CD4⁺ Th1 типа, носит воспалительный характер и сопровождается повышенной секрецией активированными клетками цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-1R, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, G-CSF, GM-CSF, INF- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β , PDGF, TNF- α [15].

Интенсивность гуморальных и клеточных иммунологических реакций ограничивается активацией субпопуляции регуляторных CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Т-лимфоцитов (T-reg). Показано, что интенсивность Т-зависимого иммунного ответа на эпитопы S-белка коррелирует с уровнем вирусспецифических антител IgM и IgG в сыворотке крови пациентов. CD8⁺ Т-лимфоциты участвуют в иммунном воспалении, а также играют ведущую роль в цитолизе инфицированных вирусом клеток-мишеней и удалении из циркуляции вирусных частиц. Снижение содержания в периферической крови CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ клеток, а также уменьшение соотношения CD4⁺/CD8⁺ выявлено у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания. Снижение содержания CD8⁺ Т- и В-лимфоцитов при увеличении соотношения CD4⁺/CD8⁺ рассматривается как предиктор неблагоприятного исхода терапии пациентов. Анализ обусловленного Т-клетками иммунного ответа у лиц, перенесших SARS-CoV инфекцию 9–11 лет назад, показал наличие в циркуляции Т-клеток памяти к структурным белкам S, M и N в отсутствие в организме циркулирующих антигенов вируса [24].

Коронавирусы обладают способностью подавлять механизмы адаптивного иммунного ответа на этапе распознавания его антигенов иммунокомпетентными клетками, индукции иммунного ответа, а также при реализации эффекторных иммунологических реакций. В иммунной защите организма от инфекции принимает участие широкий спектр и других клеток и молекул, скоординированно регулирующих во времени экспрессию множества генов иммунома организма хозяина. Факторы специфического противовирусного иммунитета (антитела, Т-клетки) в этот период нарабатываются опережающими в сравнении с воспроизводством вирусных компонентов и частиц темпами, количественно и функционально начинают доминировать в крови и тканях организма [24]. Они находят вирус и его компоненты в клетках, органах, крови и на слизистых, образуют иммунные комплексы, нейтрализуют их неблагоприятные взаимодействия со структурными компонентами организма и элиминируют вирусные частицы из организма [21].

Цитолиз, нейтрализация вирусов, удаление иммунных комплексов, иммуновоспалительный ответ, иммунное усиление инфекционного процесса и иммуносупрессия – главные составляющие компоненты молекулярно-клеточных механизмов патогенеза COVID-19.

Важнейшим свойством иммунной системы человека является чрезвычайно высокое генетическое разнообразие репертуара антигенспецифических рецепторов В- и Т-лимфоцитов, а также генов HLA I (A, B, C) и HLA II (DP, DR, DQ) классов [24]. С возрастом разнообразие наивных В- и Т-клеток уменьшается, а В- и Т-клеток памяти увеличивается, что, возможно, определяет повышенную восприимчивость лиц старших возрастных групп к инфекции по сравнению с лицами молодого и среднего возраста.

Следует отметить, что роль большинства генов и белков иммунома человека при этом заболевании недостаточно изучена и требует дальнейших усилий в этом направлении [15, 22, 24].

Инфекционный процесс и популяционный (коллективный) иммунитет. Популяция SARS-CoV-2 коронавируса генетически гетерогенна, изменчива и в настоящее время прогрессивно увеличивается. Появление новых высокоинфекционных вариантов вируса в разных странах и на разных континентах указывает на то, что вирус постоянно адаптируется к генетически неоднородной популяции человека, в ходе чего возникают новые генетические варианты, отличающиеся повышенной заразностью. Рост числа новых случаев заболевания в регионе, на континенте и планете в целом указывает и на рост численности популяции вируса, а уменьшение случаев заболеваемости приводит к уменьшению численности популяции вируса. Эти закономерности важны для осознания важности ограничения распространения вируса в целях эффективной борьбы с пандемией. Чрезвычайно важная роль в этой борьбе отводится средствам индивидуальной защиты, ограничительным мерам и созданию у населения коллективного иммунитета.

Коллективный иммунитет – состояние иммунной системы популяции человека, характеризующееся определенной степенью невосприимчивости к возникновению того или иного инфекционного заболевания, сформировавшейся в результате перенесенных случаев инфекции и/или массовой иммунизации. Защитный уровень антител у населения при этом должен достигать 80 % и выше. В результате его формирования передача вируса в популяции и частота случаев заболеваемости снижается с эпидемического до спорадического. Информация о постинфекционном коллективном иммунитете к SARS-CoV-2 в разных странах мира противоречива [18]. У 14–50 % лиц, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию

в г. Москве (Россия), обнаружены вирусспецифические антитела. В Швейцарии с 6 апреля по 9 мая 2020 г. протестировано на наличие антител 2766 жителей Женевы в возрасте 20–49 лет. В первую неделю выявлено 4,8 % сероположительных лиц, во вторую – до 8,5 %, в третью – до 10,9 %, в четвертую – до 6,6 % [25]. В то же время в одном из регионов Италии с высоким уровнем заболеваемости и большим числом перенесших данную инфекцию лиц антитела выявлены у 47 % обследованных. Анализ крови 61 075 жителей Испании на наличие антител против SARS-CoV-2 показал положительный результат у 4,6–5,2 % [26].

Специалисты считают, что для прерывания цепочки передачи возбудителя среди населения необходимо достичь уровня коллективного иммунитета популяции в 80 % и более [18, 25, 26]. Также отмечено, что у перенесших инфекцию женщин наблюдается более быстрый и эффективный ответ Т-лимфоцитов по сравнению с таковым у мужчин. Возможно, это позволяет объяснить более высокую восприимчивость мужчин к инфекции и летальность от нее. Ответ CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов на антигенные детерминанты S- и M-белков обнаруживается в 100 % исследованных случаев.

Количественное измерение и оценка силы иммунного ответа на антигены вируса – ключевые элементы для понимания распространения COVID-19 и разработки эффективных вакцин. В крупных мегаполисах частота обнаружения противовирусных антител выше, чем в малых городах и сельской местности. У медицинских работников антитела выявляются в 2 раза чаще, чем среди населения. Около трети серопозитивных лиц перенесли инфекцию бессимптомно, различий в частоте выявления антител в зависимости от пола не обнаружено [27]. К настоящему времени доля серопозитивных к SARS-CoV-2 лиц вследствие естественного инфицирования, перенесенного заболевания, а также вакцинации в разных странах мира составляет от 10 до 70 %.

Важно отметить, что в последние несколько десятилетий в популяции человека происходило множество качественных и количественных изменений: нарастала доля лиц с иммунокомпрометированной иммунной системой (пациенты с ВИЧ, вирусными гепатитами В и С, болезнями почек, онкологическими заболеваниями). При инфицировании такие пациенты неспособны развить противовирусный иммунитет в ответ на инфекцию достаточной для элиминации патогена силы [28], что может лежать в основе их повышенной восприимчивости (возникновение заболевания при меньшей инфицирующей дозе), а также ассоциироваться с более тяжелым течением болезни и летальностью.

Наиболее высокий уровень выделения вируса из носоглотки пациентов наблюдается в первую неделю от момента появления симптомов, достигая наибольшего уровня на 4-й день, что отражает активную репликацию вируса в верхних дыхательных путях. Вирусная нагрузка у лиц, инфицированных генетически измененными вариантами SARS-CoV-2 (британским, южноафриканским, бразильским, индийским и др.) многократно выше, они быстрее распространяются в популяции человека, вызывают более тяжелое течение заболевания. Продолжительность выделения вируса после исчезновения симптомов заболевания важно для понимания темпов распространения вируса, которые существенно варьируются, составляя от 8–20 дней (минимум) до 90 дней (максимум).

Мукозальный иммунитет. Неспецифическую и специфическую защиту организма от инфекционных агентов обеспечивают местные компоненты иммунной системы дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. К ним относятся ассоциированные со слизистыми лимфоидные ткани: лимфатические узлы, лимфоидные образования респираторного, кишечного и урогенитального трактов (миндалины, Пейеровы бляшки, солитарные фолликулы, аппендикс, ламина проприа, железистая ткань). Эти структуры содержат большое количество плазматических клеток (до 80 %), продуцирующих антитела, относящиеся к секреторным иммуноглобулинам А [28].

Иммунная система слизистых уникальна, так как является первой линией защиты от большинства экзогенных микроорганизмов. Она характеризуется определенной степенью автономности от центральной иммунной системы [29]. С другой стороны, слизистые являются входными воротами (порталом) для проникновения в организм разнообразных антигенов (аллергенов) окружающей среды, включая инфекционные агенты. Площадь поверхности бронхолегочного древа при вдохе варьируется от 35,0 до 100 м², обеспечивая ежедневное прохождение через дыхательные пути до 10 000 л воздуха. В свою очередь площадь слизистых желудочно-кишечного тракта может достигать до 300–350 м².

В развитии местного иммунного ответа слизистых важную роль играют специализированные эпителиальные М-клетки, транспортирующие растворимые антигены с внешней стороны слизистой в лимфоидную ткань подслизистой [29]. Транспортируемые М-клетками антигены вирусов активируют Т-лимфоциты непосредственно или в результате стимуляции праймированными антигенпрезентирующими дендритными клетками. Субпопуляции праймированных Т-лимфоцитов мигрируют в региональные лимфоузлы, секретируют цитокины, регулирующие синтез и продукцию секреторных sIgA [30]. Секреторные иммуноглобулины А, основные эффекторные молекулы слизистых, распознают поверхностные

антигены SARS-CoV-2 и взаимодействуют с ними, блокируя их связь с рецепторами и нейтрализуя их биологическую активность [28].

Вакцины против COVID-19. Интенсификация разработки вакцин против COVID-19 проводится во многих странах мира. Разработка и одобрение целого ряда вакцин спустя 1,5 года с момента выделения и секвенирования генома вируса представляется серьезным успехом. Для победы над пандемией COVID-19 нужны безопасные и эффективные вакцины. «Идеальная» вакцина должна удовлетворять ряду критериев: а) вводиться однократно (одна доза); б) не нуждаться в постоянном режиме холодовой цепи; в) вводиться без шприца; г) индуцировать долговременный иммунитет; д) не вызывать неблагоприятных реакций и осложнений; е) быть пригодной для масштабирования; ж) быть доступной для населения по стоимости [31].

Типичная схема создания вакцин включает ряд этапов по разработке, производству, доклинической и клинической оценке эффективности и безопасности, практической вакцинации населения, занимает около 7 лет и стоит от 50 до 500 млн долларов США. Эпидемическая ситуация с COVID-19 положила начало пересмотру традиционной парадигмы вакцинологии, направленной на усовершенствование известных и разработку новых технологических платформ создания вакцин, снижение затрат, минимизацию производственных площадей, сокращение сроков разработки (до 2–3 лет) и стоимости.

Нынешняя эпидемическая ситуация резко стимулировала производство вакцин в крайне экстремальных условиях. Успешность разработки вакцин более быстрыми темпами объясняется острой необходимостью в вакцинах, а также тем, что в ряде стран имелись крупные и средние биотехнологические компании-разработчики и компании-производители вакцин с необходимой инфраструктурой для масштабирования конечного продукта. У некоторых из них к началу пандемии уже имелись апробированные биотехнологические разработки, пригодные для создания вакцины против данного вируса. К марту 2021 г. более 82 кандидатных вакцин находились на стадии доклинических испытаний, 73 – на разных стадиях клинических испытаний, а 11 из них были одобрены для практического применения [32]. Разработка кандидатных вакцин базируется на известных и новых биотехнологических платформах:

инактивированные цельновирионные – «Ваккорона» (НИИ им. М. П. Чумакова, Россия), CoronaVac (Sinovac Biotech Ltd, Китай), BBIBP-CorV (Beijing Institute of Biological Products, Китай), QazCovid (Казахстан);

живые аттенуированные на основе ослабленного варианта вируса Codavax (Codagenix/Serum Institute, Индия; SpyBiotech, Великобритания/Индия);

векторные нереплицирующиеся, экспрессирующие белок S в системе аденовирусного вектора (AdV) – «ГамКовид-Вак» (Adv5/Adv26), «Спутник-V» (НИИ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия), AZD1222 (AD chimpanzee ChAdOx1 (Oxford) и AstraZeneca (Великобритания, Швеция), ad5 векторная (CanSino и Beijing Institute of Biotechnology, Китай);

векторные, реплицирующиеся на основе ослабленного вируса, экспрессирующего белок S (вирусы везикулярного стоматита, конской оспы, болезни Ньюкасла);

векторные, инактивированные на основе живых вирусных векторов, несущих белок S, и инактивированные по завершении производства;

ДНК-вакцины на основе ДНК-плазмиды, кодирующей белок S и репродуцирующейся в *E. coli* и других системах – INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals, Южная Корея);

РНК-вакцины на основе мРНК, кодирующей S-антиген (доставка мРНК в цитоплазму клеток осуществляется в липидных наночастицах, защищающих от клеточных РНКаз; после введения в организм антиген экспрессируется в клетках человека и вызывает иммунный ответ) – mRNA-1273 (Moderna, США) и BNT162b2 (немецкая компания BioNTech и компания Pfaizer, США);

пептидные вакцины, содержащие синтетические пептиды S (1,2) белка (фрагмента, связывающегося с рецептором в составе наночастиц) – NVX-Cov2373 (компания Novavax), «ЭпиВакКорона» (Центр биотехнологий «Вектор», Россия) [27, 31, 32].

Иммунологическая и противоэпидемическая эффективность рекомендованных к использованию вакцин находится как на стадии научных исследований, так и на стадии массовой вакцинации населения, а также обсуждения результатов [33]. Ученые одновременно работают над созданием вакцин нового, второго, поколения.

К настоящему времени прошли доклинические и клинические испытания и рекомендованы к практическому использованию следующие вакцины:

1) инактивированные – CoronaVac (Sinovac/Bioteh, Китай), эффективность которой 60–90 %, а длительность иммунитета – 3–6 мес.; «ВакКорона» (НИИ им. М. П. Чумакова); Covishield (AstraZeneca, Великобритания (Институт сывороток, Индия); Covaxin («Бхарат Биотех», Индия), эффективность которой 60–90 %, а длительность иммунитета – до 6 мес.;

2) живая аттенуированная SpyBiotech (Великобритания);

3) векторные нереплицирующиеся – «Гам-КОВИД-Вак», Sputnik V (НИИ им. Гамалеи, Россия) – эффективность более 91,6 %, создает иммунитет до 2 лет; CanSino (AdV5), оксфордская/AstraZeneca (ChAdOx1, nCoV-19 и GRAd-COV-2) – эффективность 60 %, длительность иммунитета до 6 мес;

4) пептидная вакцина «ЭпиВакКорона» (научный центр «Вектор», Россия) на основе пептидных антигенов вируса;

5) РНК-ые – BNT162b2 (BioNTech и Pfizer) и mRNA-1273 (Moderna) – содержат молекулы вирусной мРНК в форме липидных наночастиц, эффективность этих вакцин составляет 95 и 94,5 % соответственно.

В настоящее время во многих развитых странах охват населения вакцинацией достиг 50–70 %. Вакцинация позволяет выработать напряженный и длительный иммунитет. При этом она защищает привитых от тяжелого течения и летальных исходов, но не защищает от возможного инфицирования и заболевания.

Мукозальные вакцины. Принимая во внимание исключительную роль слизистых дыхательного и желудочно-кишечного трактов в проникновении вируса SARS-CoV-2 в энтероциты и особенности распространения и проявления клинических признаков, иммунизация путем назального или орального введения вакцины представляется эффективной стратегией иммунопрофилактики COVID-19. Интраназальная иммунизация мышей SARS-CoV индуцировала выраженный локальный и системный иммунный ответ [34].

Платформой для разработки мукозальных вакцин против SARS-CoV-2 могут быть ослабленные живые вакцины, цельные инактивированные, субъединичные, пептидные, на основе вирусоподобных частиц, векторные, ДНК- и РНК-вакцины.

Шиповидный S-белок является основным антигеном среди других структурных белков (E, M, N). Данный белок или его домены (PCD/PCM) рекомендуются к использованию в качестве главных иммуногенов вакцин. Вторым по значимости антигеном для индукции мукозального иммунитета является N-белок. Он индуцирует В- и Т-клеточный иммунный ответ [35].

В последние годы все шире используется методология компьютерного поиска иммунодоминантных эпитопов (мотивов) для В- и Т-лимфоцитов в структуре белков вириона с целью выявления наиболее иммуногенных их последовательностей и оптимизации антигенного состава вакцин.

Генетическое разнообразие и эволюция вируса. В одной из ранних работ P. Foster с соавт. [36] с помощью филогенетического анализа 160 геномов SARS-CoV-2 было установлено три доминирующих варианта вируса, отличающихся заменами нуклеотидов, – А, В и С. Генотип А является предковым вариантом в соответствии с использованием вируса летучих мышей в качестве внешней группы. Генотипы А и С чаще обнаруживались за пределами Азии, в Европе и Америке. В противоположность этому генотип В интенсивнее распространялся в странах Азии. Затем X. Yang с соавт. [37] с помощью филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей геномов вируса в период пандемии 2020 г. выделили четыре генетических кластера суперраспространяющихся генотипов – SS1, SS2, SS3 и SS4, определяющих динамику распространения заболевания на территории разных стран и континентов.

Временной анализ эволюции вируса показал, что предковым штаммом этого вируса, возникшего примерно в ноябре 2019 г. в г. Ухань, являлся штамм оригинального вируса SARS-CoV, который затем эволюционировал и стал интенсивно распространяться в популяции человека.

В настоящее время [38] выделяют четыре филогенетических линии – L, S, V и G. Линия G в дальнейшем разделилась на три, включая G, GH и GR. Для представителей каждого кластера вирусов характерна одна или более уникальных мутаций [39, 40]. С учетом глобальной значимости вируса представляет большой интерес роль новых генетических линий вирусов, характеризующихся определенным спектром мутаций и обуславливающих скорость распространения в популяциях человека на территории определенных регионов (Великобритания, Южная Африка, Бразилия, Индия и др.), и их ассоциаций с генетическими маркерами иммунной системы (аллелями HLA генов, генов иммуноглобулинов, рецепторов Т-клеток). Это позволит пролить свет на связь репродуктивности вируса и инфекционности возникающих генетических вариантов с определенными генетическими маркерами иммунной системы человека, оценить интенсивность распространения, селекцию и контроль иммунной системой, а также характер клинического течения COVID-19 (тяжесть, летальность) [41].

Заключение. Закономерности распространения и характер протекания инфекционных заболеваний в популяции человека с середины XX до начала XXI в. претерпели существенные количественные и качественные изменения. Интенсивное развитие фундаментальных и прикладных научных исследований в области вирусологии, бактериологии, иммунологии и эпидемиологии за короткие сроки обеспечило впечатляющие результаты по разработке профилактических (вакцин, сывороток, бактериофагов) и диа-

гностических иммунобиологических и молекулярно-генетических препаратов для диагностики, лечения и профилактики широко распространенных на тот период инфекционных заболеваний.

Глобальная иммунизация и усовершенствование национальных календарей прививок дали возможность осуществить масштабные программы борьбы с инфекциями на всех континентах. Так, была ликвидирована такая серьезная инфекция, как натуральная оспа, снизилась заболеваемость полиомиелитом, корью, краснухой, эпидпаротитом, бешенством, гепатитами А и В, дифтерией, коклюшем, гемофильной, менингококковой и пневмококковой инфекциями, столбняком, лепрой, чумой, холерой и многими другими, резко снизились тяжелые осложнения от перенесенных инфекций и летальность от них. Эти достижения способствовали повышению качества жизни людей, сохранению здоровья, росту продолжительности жизни и, соответственно, ускоренному росту населения планеты.

В настоящее время население планеты приближается к 8,0 млрд. Оно растет и уплотняется, образуются мегаполисы с населением до 20,0 млн человек и более, что способствует облегченной передаче инфекционных агентов от источника инфекции к чувствительным к инфекции индивидам. Особое значение в распространении вируса в популяции человека приобретают отдельные индивиды – суперраспространители, заражающие до 100 и более здоровых лиц, часть из которых затем также становятся суперраспространителями. В передаче инфекционных агентов имеют значение тесные контакты людей в общественном транспорте, на массовых мероприятиях, на крупных предприятиях, в учебных заведениях и учреждениях и др. Следует отметить, что плотность населения в ряде регионов мира очень высокая. В настоящее время свыше 4,0 млрд человек проживает на территории, занимающей менее 1 % суши.

Параллельно с этими процессами в популяции человека стали выявляться случаи возникновения новых, ранее неизвестных инфекционных заболеваний и их возбудителей, экстремально резистентных к антимикробным препаратам бактерий, новые механизмы передачи и инфицирования человека. Так, в последние 50 лет открыто более 70 возбудителей новых инфекционных заболеваний, что создает новые угрозы здоровью населения планеты и требует незамедлительного реагирования на возникающие угрозы. Кроме того, сформировалось представление о «возникающих инфекциях». Частота этих инфекций может увеличиться в ближайшие десятилетия (20–30 лет) и иметь серьезное медицинское, социальное и экономическое значение. На их долю приходится около 12 % значимых для медицины инфекционных агентов. К ним относятся генетические варианты коронавирусов, вирусы геморрагической лихорадки, кори, вирусы гриппа, ОРВИ, ВИЧ, возбудители дифтерии, лекарственно устойчивый туберкулез и др.

Причинами возникновения новых инфекций являются: а) совершенствование методов диагностики (обнаружения и идентификации) возбудителей, что позволяет быстро установить их этиологию; б) совершенствование системы регистрации заболеваний и организации мониторинга; в) распространение возбудителей из природных очагов инфекции; г) широкое применение противомикробных препаратов; д) ускорение темпов эволюции геномов возбудителей; е) воздействие неблагоприятных факторов внешней среды на геномы инфекционных агентов, вызывающих генетические модификации и адаптацию к новым хозяевам [41].

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, экстраординарна по темпам и интенсивности распространения в популяциях человека на разных континентах, медицинским и социальным последствиям. Случаи инфекции зарегистрированы в 221 стране. Ежедневно выявляемое число инфицированных приближается к 1 млн, а число летальных исходов достигает 15–25 тыс. ежедневно. Суммарное количество выявленных инфицированных в мире на 13.10.2021 г. достигло 239,5 млн, а погибших – более 4,0 млн [42].

В Республике Беларусь число случаев инфекции на этот период составило 561 753 случая, а летальных исходов – 4319 [43]. В топ-5 входят следующие страны: США – 45,4 млн, Индия – 34,14 млн, Бразилия – 21,6 млн, Великобритании – 8,23 млн, Россия – 7,86 млн человек. В результате инфицирования погибло 4,089 млн человек [42]. В целом, несмотря на неблагоприятность эпидемической ситуации по COVID-19 в мире, темпы заболеваемости снижаются [32].

Позитивным в борьбе с инфекцией является принятие в Республике Беларусь программы массовой иммунизации населения российской векторной вакциной Sputnik V и вирионной китайской вакциной Vero Cell, решение о производстве векторной вакцины Sputnik V компанией «Белмедпрепараты», а также о государственной поддержке научных исследований по разработке прототипа отечественной цельновирионной вакцины против COVID-19. Министерство здравоохранения Беларуси при поддержке Европейского регионального бюро ВОЗ планирует проведение масштабного исследования иммунитета граждан к коронавирусу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Разработка и скрининг мукозной вакцины против COVID-19», № госрегистрации 2210889.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the project of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research “Development and screening of mucosal vaccine against COVID-19”, state registration number 2210889.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, N 8. – P. 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N 10223. – P. 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Львов, Д. К. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод *Sarbecovirus*), MERS-CoV (подрод *Merbecovirus*) / Д. К. Львов, С. В. Альховский // *Вопросы вирусологии.* – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 62–70.
4. Харченко, Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е. П. Харченко // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 13–30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-20-2-13-30>
5. Титов, Л. П. Вирусология: терминологический словарь / Л. П. Титов. – Минск : Минсктиппроект, 2009. – 445 с.
6. SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins: structural differences linked to virus characteristics? / M. Bianchi [et al.] // *BioMed Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – Art. ID 4389089. <https://doi.org/10.1155/2020/4389089>
7. Update vision on COVID-19: structure, immune pathogenesis, treatment and safety assessment / R. Agrahari [et al.] // *Sensors Int.* – 2021. – Vol. 2. – Art. 100073. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100073>
8. Minireview of progress in the structural study of SARS-CoV-2 proteins / G. Zhu [et al.] // *Curr. Res. Microb. Sci.* – 2020. – Vol. 1. – P. 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2020.06.003>
9. Su, S. A suspicious role of interferon in the pathogenesis of SARS-CoV-2 by enhancing expression of ACE2 / S. Su, S. Jiang // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2020. – Vol. 5, N 71. – P. 1–2. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0185-z>
10. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors / U. Radzikowska [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, N 11. – P. 2829–2845. <https://doi.org/10.1111/all.14429>
11. Титов, Л. П. Медицинская геномика: организация генома, регуляция экспрессии генов, генетическая вариабельность / Л. П. Титов // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2015. – № 4. – С. 97–113.
12. Kaushic, C. Understanding immune responses to SARS-CoV-2 / C. Kaushic // *RSC COVID-19 series.* – 2020. – N 28. – P. 1–14.
13. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 / P. V'kovski [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2020. – Vol. 19, N 3. – P. 155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
14. Титов, Л. П. Генетика и вирулентность вирусов / Л. П. Титов // *Проблемы бактериологии и иммунологии : материалы юбил. науч. конф. (к 80-летию кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии БГМУ) / под ред. Л. П. Титова.* – Минск, 2005. – С. 106–115.
15. Титов, Л. П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л. П. Титов, И. А. Карпов // *Мед. журн.* – 2007. – № 1. – С. 1–31.
16. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>. – Дата доступа: 20.04.2021.
17. SARS-CoV-2 antibody testing-questions to be asked / M. K. Özçürümez [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, N 1. – P. 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.020>
18. Пащенко, М. В. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов / М. В. Пащенко, Р. М. Хайтов // *Иммунология.* – 2020. – Т. 41, № 1. – С. 5–18.
19. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients / C. M. Poh [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, N 2806. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16638-2>
20. SARS-CoV-2 reactive T cells in uninfected individuals are likely expanded by beta-coronaviruses / U. Stervbo [et al.] // *bioRxiv.* – 2020. – 16 p. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.182741>
21. T cells: warriors of SARS-CoV-2 infection / P. de Candia [et al.] // *Trends Immunol.* – 2021. – Vol. 42, N 1. – P. 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.002>
22. Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection / A. Guihot [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 1662. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01662>
23. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 / A. K. Azkur [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, N 7. – P. 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
24. Gutierrez, L. Deciphering the TCR repertoire to solve the COVID-19 Mystery / L. Gutierrez, J. Beckford, H. Alachkar // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 41, N 8. – P. 518–530. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.001>
25. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study / S. Stringhini [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, N 10247. – P. 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
26. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study / M. Pollán [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, N 10250. – P. 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
27. SARS-CoV-2 proteome microarray for mapping COVID-19 antibody interactions at amino acid resolution / H. Wang [et al.] // *ACS Cent. Sci.* – 2020. – Vol. 6, N 12. – P. 2238–2249. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00742>
28. Титов, Л. П. Иммунология: терминологический словарь / Л. П. Титов. – М. : МИА, 2008. – 512 с.
29. Mudgal, R. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2 / R. Mudgal, S. Nehul, S. Tomar // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2020. – Vol. 16, N 12. – P. 2921–2931. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1805992>
30. Outcome of SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity / H. Flament [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2021. – Vol. 22, N 3. – P. 322–335. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00870-z>

31. Анализ перспективных направлений создания вакцин против COVID-19 / Г. Г. Онищенко [и др.] // БиоПрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 216–227.
32. COVID-19 vaccine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_vaccine. – Дата доступа: 20.04.2021.
33. Huang, Q. SARS-CoV-2 virus: vaccines in development / Q. Huang, J. Yan // *Fund. Res.* – 2021. – Vol. 1, N 2. – P. 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2021.01.009>
34. Intranasal immunization with inactivated SARS-CoV (SARS-associated coronavirus) induced local and serum antibodies in mice / D. Qu [et al.] // *Vaccine.* – 2005. – Vol. 23, N 7. – P. 924–931. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.07.031>
35. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2021. – Vol. 19, N 3. – P. 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
36. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes / P. Forster [et al.] // *PNAS.* – 2020. – Vol. 117, N 17. – P. 9241–9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
37. Genetic cluster analysis of SARS-CoV-2 and the identification of those responsible for the major outbreaks in various countries / X. Yang [et al.] // *Emerg. Microbiol. Infect.* – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 1287–1299. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773745>
38. A global analysis of replacement of genetic variants of SARS-CoV-2 in association with containment capacity and changes in disease severity / Z. Chen [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 27, N 5. – P. 750–757. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.018>
39. Abduljalil, J. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS- Cov-2: a recent view / J. Abduljalil, B. Abduljalil // *New Microb. New Infect.* – 2020. – Vol. 35. – P. 100672. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100672>
40. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology / A. Rambaut [et al.] // *Nat. Microbiol.* – 2020. – Vol. 5, N 11. – P. 1403–1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>
41. Титов, Л. П. Геномико-протеомические основы эволюции и молекулярной эпидемиологии вирусов / Л. П. Титов, В. И. Вотяков // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2011. – № 1. – С. 109–124.
42. COVID-19 pandemic [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic. – Дата доступа: 20.04.2021.
43. COVID-19 pandemic in Belarus [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Belarus. – Дата доступа: 20.04.2021.

References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. [et al.]. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. L'vov D. K., Al'khovskii S. V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus *Sarbecovirus*), and MERS-CoV (subgenus *Merbecovirus*). *Voprosy virusologii* [Virology issues], 2020, vol. 65, no. 2, pp. 62–70 (in Russian).
4. Kharchenko E. P. The Coronavirus SARS-Cov-2: the characteristics of structural proteins, contagiousness, and possible immune collisions. *Epidemiologiya i vaksिनoprofilaktika* [Epidemiology and vaccinal prevention], 2020, vol. 19, no. 2, pp. 13–30 (in Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-20-2-13-30>
5. Titov L. P. *Virology: Terminological dictionary*. Minsk, Minsktiproekt Publ., 2009. 445 p. (in Russian).
6. Bianchi M., Benvenuto D., Giovanetti M., Angeletti S., Ciccozzi M., Pascarella S. SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins: structural differences linked to virus characteristics? *BioMed Research International*, 2020, vol. 2020, art. ID 4389089. <https://doi.org/10.1155/2020/4389089>
7. Agrahari R., Mohanty S., Vishwakarma K., Nayak S. K., Samantaray D., Mohapatra S. Update vision on COVID-19: structure, immune pathogenesis, treatment and safety assessment. *Sensors International*, 2021, vol. 2, art. 100073. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100073>
8. Zhu G., Zhu C., Zhu Y., Sun F. Minireview of progress in the structural study of SARS-CoV-2 proteins. *Current Research in Microbial Sciences*, 2020, vol. 1, pp. 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2020.06.003>
9. Su S., Jiang S. A suspicious role of interferon in the pathogenesis of SARS-CoV-2 by enhancing expression of ACE2. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, vol. 5, no. 71, pp. 1–2. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0185-z>
10. Radzikowska U., Ding M., Tan G., Zhakparov D., Peng Y., Wawrzyniak P. [et al.]. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 11, pp. 2829–2845. <https://doi.org/10.1111/all.14429>
11. Titov L. P. Medical genomics: human genome organization, gene expression regulation and genetic variability. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2015, no. 4, pp. 97–113 (in Russian).
12. Kaushic C. Understanding immune responses to SARS-Cov-2. *RSC COVID-19 series*, 2020, no. 28, pp. 1–14.
13. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S., Stalder H., Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-Cov-2. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
14. Titov L. P. Genetics and virulence of viruses. *Problemy bakteriologii i immunologii : materialy yubileinoi nauchnoi konferentsii k 80-letiyu kafedry mikrobiologii, virusologii, immunologii BGMU (6 fevralya 2004 goda, Minsk)* [Problems of

bacteriology and immunology: materials of the jubilee scientific conference dedicated to the 80th anniversary of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, BSMU (February 6, 2004, Minsk). Minsk, 2005, pp. 106–115 (in Russian).

15. Titov L. P., Karpov I. A. Antiviral immunity: molecular and cellular mechanisms, patterns of development and immunopathology. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2007, no. 1, pp. 1–31 (in Russian).

16. *Immune responses and immunity to SARS-CoV-2 (2021)*. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses> (accessed 20.04.2021).

17. Özçürümez M. K., Ambrosch A., Frey O., Haselmann V., Holdenrieder S., Kiehntopf M. [et al.]. SARS-CoV-2 antibody testing-questions to be asked. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.020>

18. Pashchenkov M. V., Khaitov R. M. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunologiya* [Immunology], 2020, vol. 41, no. 1, pp. 5–18 (in Russian).

19. Poh C. M., Carissimo G., Wang B., Amrun S. N., Lee C. Y.-P., Chee R. S.-L. [et al.]. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. *Nature Communications*, 2020, vol. 11, no. 2806, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16638-2>

20. Stervbo U., Rahmann S., Roch T., Westhoff T., Babel N. SARS-CoV-2 reactive T cells in uninfected individuals are likely expanded by beta-coronaviruses. *bioRxiv*, 2020. 16 p. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.182741>

21. de Candia P., Praticchizzo F., Garavelli S., Matarese G. T cells: warriors of SARS-CoV-2 infection. *Trends in Immunology*, 2021, vol. 42, no. 1, pp. 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.002>

22. Guihot A., Litvinova E., Autran B., Debré P., Vieillard V. Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, art. 1662. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01662>

23. Azkur A. K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., Veen W., Brügggen M., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.1436424>

24. Gutierrez L., Beckford J., Alachkar H. Deciphering the TCR repertoire to solve the COVID-19 mystery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2020, vol. 41, no. 8, pp. 518–530. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.001>

25. Stringhini S., Wisniak A., Piumatti G., Azman A., Lauer S., Baysson H. [et al.]. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10247, pp. 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)

26. Pollán M., Perez-Gomez B., Pastor-Barriuso R., Oteo J., Hernán M., Pérez-Olmeda M. [et al.]. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10250, pp. 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)

27. Wang H., Wu X., Zhang X., Hou X., Liang T., Wang D. [et al.]. SARS-CoV-2 proteome microarray for mapping COVID-19 antibody interactions at amino acid resolution. *ACS Central Science*, 2020, vol. 6, no. 12, pp. 2238–2249. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00742>

28. Titov L. P. *Immunology: Terminological dictionary*. Moscow, MIA Publ., 2008. 512 p. (in Russian).

29. Mudgal R., Nehul S., Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-Cov-2. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, vol. 16, no. 12, pp. 2921–2931. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1805992>

30. Flament H., Rouland M., Beaudoin L., Toubal A., Bertrand L., Lebourgeois S. [et al.]. Outcome of SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity. *Nature Immunology*, 2021, vol. 22, no. 3, pp. 322–335. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00870-z>

31. Onishchenko G. G., Sizikova T. E., Lebedev V. N., Borisevich S. V. Analysis of promising approaches to COVID-19 vaccine development. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* [BIOpreparations. Prevention, diagnosis, treatment], 2020, vol. 20, no. 4, pp. 216–227 (in Russian).

32. *COVID-19 vaccine (2021)*. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_vaccine (accessed 20.04.2021).

33. Huang Q., Yan J. SARS-CoV-2 virus: vaccines in development. *Fundamental Research*, 2021, vol. 1, no. 2, pp. 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2021.01.009>

34. Qu D., Zheng B., Yao X., Guan Y., Yuan Z.-H., Zhong N.-S., Lu L.-W., Xie J.-P., Wen Y.-M. Intranasal immunization with inactivated SARS-CoV (SARS-associated coronavirus) induced local and serum antibodies in mice. *Vaccine*, 2005, vol. 23, no. 7, pp. 924–931. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.07.031>

35. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews. Microbiology*, 2021, vol. 19, no. 3, pp. 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

36. Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, vol. 117, no. 17, pp. 9241–9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>

37. Yang X., Dong N., Chan E. W.-C., Chen S. Genetic cluster analysis of SARS-CoV-2 and the identification of those responsible for the major outbreaks in various countries. *Emerging Microbes and Infections*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1287–1299. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773745>

38. Chen Z., Chong K. C., Wong M. C. S., Boon S. S., Huang J., Wang M. H., Ng R. W. Y., Lai C. K. C., Chan P. K. S. A global analysis of replacement of genetic variants of SARS-CoV-2 in association with containment capacity and changes in disease severity. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021, vol. 27, no. 5, pp. 750–757. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.018>

39. Abduljalil J., Abduljalil B. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-Cov-2: a recent view. *New Microbes and New Infect*, 2020, vol. 35, p. 100672. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100672>

40. Rambaut A., Holmes E. C., O'Toole Á., Hill V., McCrone J. T., Ruis C., du Plessis L., Pybus O. G. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*, 2020, vol. 5, no. 11, pp. 1403–1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>

41. Titov L. P., Votyakov V. I. Genomico-proteomical basis of the evolution and molecular epidemiology viruses, microorganisms and their biomacromolecules. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2011, no. 1, pp. 109–124 (in Russian).

42. *COVID-19 pandemic (2021)*. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic (accessed 20.04.2021).

43. *COVID-19 pandemic in Belarus (2021)*. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Belarus (accessed 20.04.2021).

Информация об авторах

Титов Леонид Петрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: leotit310@gmail.com

Спринджук Матвей Владимирович – канд. техн. наук. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Leonid P. Titov – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leotit310@gmail.com

Matvey V. Sprindzuk – Ph. D. (Eng.). United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus).