

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ НА ВИРУС SARS-COV-2.

Гришаева А.А., Турапова А.Н., Понежева Ж.Б., Алешина Н.И., Малеев В.В.

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ

**Резюме:** Клинические проявления новой коронавирусной инфекции разнообразны, от бессимптомного течения до развития острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции. В настоящее время доказано, что тяжесть состояния коррелирует с повышением уровня воспалительных цитокинов, таких как IL6, IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A и TNF $\alpha$ . Данное явление получило название «цитокинового шторма». В данном обзоре рассмотрены современные представления об особенностях иммунного ответа на SARS-COV2.

11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции. На сегодняшний день в мире уже насчитывается свыше 43 млн. заболевших и более 1 млн. летальных исходов. В настоящее время момент очевидно, что COVID-19 - это не просто острая респираторная вирусная инфекция, а системное вирусное заболевание с полиорганным поражением. На современном этапе нет однозначного взгляда на патогенез новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, что подчеркивает необходимость детального изучения иммунопатогенеза этой болезни.

Инфекция COVID-19 сопровождается агрессивной воспалительной реакцией с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов. Данное событие получило название “цитокиновый шторм”. Несколько исследований, анализирующих цитокиновые профили у пациентов с COVID-19, показали, что цитокиновый шторм напрямую коррелирует с повреждением легких, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом тяжелого течения COVID-19 [1-6].

Иммунная система имеет особый механизм реагирования на различные патогены. Нормальный противовирусный иммунный ответ требует последовательной активации воспалительных каскадов; однако аберрантный или гиперактивный иммунный ответ может вызвать тяжелое заболевание, так как является неконтролируемым [7].

Цитокины являются неотъемлемой частью воспалительного процесса. Они вырабатываются макрофагами, дендритными клетками, естественными киллерами и адаптивными Т- и В-лимфоцитами. Распознавание вируса происходит через определенные рецепторы (PRR, рецепторы распознавания образов). Связывание данных рецепторов с компонентами вируса (PAMPs) запускает начало воспалительного ответа, приводящего к активации нескольких сигнальных путей и впоследствии транскрипционных факторов,

которые индуцируют экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины. Основными факторами транскрипции, активируемыми PRRs, являются ядерный фактор  $\kappa B$ , активационный белок 1, факторы интерфероновой реакции 3 и 7 (IRF 3,7). Эти факторы транскрипции индуцируют экспрессию генов, кодирующих воспалительные цитокины, хемокины и молекулы адгезии. SARS-CoV-2 инфицирует эпителиальные клетки дыхательных путей и приводит к повышенному высвобождению таких хемокинов, как CCL3, CCL5, CCL4, CCL2 и CXCL10 [8]. Данная последовательность событий приводит к рекрутированию лейкоцитов и белков плазмы в очаг воспаления, где они выполняют различные эффекторные функции, служащие для борьбы с инфекцией [9].

Наиболее важными провоспалительными цитокинами врожденного иммунного ответа являются IL-1, TNF -  $\alpha$  и IL-6. Основными источниками данных цитокинов служат тканевые макрофаги, тучные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки. “Цитокиновый шторм” является результатом внезапного резкого повышения циркулирующих уровней различных провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1, TNF -  $\alpha$  и интерферонов. Это увеличение цитокинов приводит к притоку различных иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки из кровотока в очаг воспаления

Анализ уровней цитокинов в плазме крови у пациентов с COVID-19 в Китае выявил повышенные уровни IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1A, MIP1-B, PDGF, TNF- $\alpha$  и VEGF [10]. Высокий уровень цитокинов также указывает на плохой прогноз при COVID-19 [5, 11, 12].

IL-6, может приводить к сосудистой утечке, активации комплемента и каскада свертывания крови, что приводит к характерным симптомам тяжелого течения COVID-19, таким как диффузное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) [13,14]. Вероятно, что именно IL-6 способствует дисфункции миокарда, вызывая кардиомиопатию, , часто наблюдаемую у данных пациентов [15]. Кроме того, активация эндотелиальных клеток также может быть одним из признаков цитокинового шторма. Эндотелиальная дисфункция может привести к пропотеванию капилляров, гипотензии и коагулопатии [16]

Результаты исследования клеток бронхоальвеолярной лаважной жидкости, которые были протестированы с помощью транскриптомного секвенирования, выявили избыточное высвобождение хемокинов, таких как CXCL10 и CCL2 [17].

Немногочисленные исследования тяжелых форм COVID-19 показывают отчетливый профиль снижения Т-клеток памяти и цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Проточные цитометрические анализы показали увеличение процентного содержания CD4<sup>+</sup> наивных Т-клеток (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>) и снижение числа Т-клеток памяти (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>) в периферической крови. Также было отмечено снижение цитотоксических Т-лимфоцитов

(CD3+CD8+CD28+) и регуляторных Т-клеток (Treg) (CD3+CD4+CD25+CD127<sup>low</sup>+) у пациентов с тяжелыми формами SARS-CoV-2 [18,19].

Гистологическое исследование и биопсия образцов, полученных от пациентов, умерших от тяжелой инфекции COVID-19, показали повышенную концентрацию Т-хелперов 17 (CCR4+CCR6+) и цитотоксических CD8+ Т-клеток, что позволяет предположить, что гиперактивация Т-клеток частично способствует тяжелому иммунному повреждению клеток. Макроскопически имела место картина острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [20]. Однако, высокая активность CD8+ указывает на дисфункцию цитотоксической системы. Вирус SARS-CoV-2 может привести к апоптозу цитотоксических лимфоцитов (в основном CD16+, CD8+), что проявляется в виде повышенных маркеров истощения, таких как NKG2. Это трансмембранный рецептор, ответственный за распознавание белков из семейств MIC и RAET1/ULBP, которые появляются на поверхности поврежденных, злокачественно трансформированных и инфицированных клеток. Маркеры истощения возвращаются к норме в стадии реконвалесценции [21,22]. Также SARS-CoV-2 может активировать апоптоз через сигнальный путь p53 (один из путей, ответственных за репарацию ДНК и запуск апоптоза) в лимфоцитах [17], что является возможной причиной лимфопении у пациентов с Covid-19.

Есть данные, что SARS-CoV-2 инфицирует CD169+ (в селезенке и лимфатических узлах), что приводит к повреждению лимфоидной ткани, к атрофии селезеночных узелков и лимфатических фолликулов и т. д. [23].

Макрофаги CD169+ (биоптат) экспрессируют высокий уровень Fas-рецепторов и вызывают активационно-индуцированную клеточную гибель (AICD) через взаимодействия Fas/FasL (система индукции апоптоза). Кроме того, SARS-CoV-2 селективно индуцировал макрофаги к продукции IL-6, а не TNF-α и IL-1β, что непосредственно способствует некрозу лимфоцитов [24]. Анализ мононуклеарных клеток периферической крови показал, что неструктурные белки SARS-CoV-2 нацелены на NKRF (ген, ответственный за репрессию транскрипционного фактора NF-κB), что стимулирует продукцию IL-6, IL-8 SARS-CoV-2 [24]. Как следствие, он рекрутирует нейтрофилы и индуцирует неконтролируемую воспалительную реакцию хозяина [24].

Деструктивное воздействие иммунных клеток на ткани человека проявляется дестабилизацией эндотелиальных клеток в клеточных взаимодействиях, повреждением сосудистого барьера, капилляров, диффузным повреждением альвеол и возникновением полиорганной недостаточности. В борьбе с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, важным направлением является изучение механизмов иммунопатогенеза развития жизнеугрожающих состояний и восстановления баланса иммунного ответа. Понимание этих

механизмов повреждения и возможность «управления» гиперактивностью иммунных клеток при COVID-19 может стать основой для иммунотерапевтических препаратов.

#### **Список литературы:**

1. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (2020) 395:497–506. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. (2020) 46:846–8. 10.1007/s00134-020-06028-z
3. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. (2020) 130:2620–9. 10.1101/2020.02.16.20023903
4. Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. (2020) 92:791–6. 10.1002/jmv.25770
5. Chen L, Liu H, Liu W et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. (2020) 43:203–8. 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
6. Sun D, Li H, Lu X et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. (2020) 19:1–9. 10.1007/s12519-020-00354-4
7. Braciale T, Hahn Y. Immunity to viruses. *Immunol Rev*. (2013) 255:10.1111/imr.12109.10.1111/imr.12109
8. Yujun Tang, Jiajia Liu, Dingyi Zhang et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020; 11: 1708. 10.3389/fimmu.2020.01708
9. Thompson M, Kaminski J, Kurt-Jones E et al. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses*. (2011) 3:920–40. 10.3390/v3060920
10. Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020; 11: 1446. 10.3389/fimmu.2020.01446
11. Zhong-yong C, Wei-bin Y, Qiang W et al. Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19. *Drugs Clin*. (2020) 35:417–20. 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.005
12. Guohua L, Ling L, Min H et al. Value of various inflammatory markers combined with lymphocyte subsets on clinical diagnosis of different clinical types of COVID-19. *J Chong Med Univ*. (2020). 10.13406/j.cnki.cyxb.002465.
13. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959–970.

14. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* 2015;16(5):448–457.
15. Xinjuan Sun, Tianyuan Wang, Dayong Cai et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun; 53: 38–42. 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
16. Hay K.A., Hanafi L.A., Li D. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood.* 2017;130(21):2295–2306.
17. Xiong Y, Liu Y, Cao L et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* (2020) 9:761–70. 10.1080/22221751.2020.1747363
18. Herbinger KH, Hanus I, Beissner M, et al. Lymphocytosis and Lymphopenia Induced by Imported Infectious Diseases: A Controlled Cross-Sectional Study of 17,229 Diseased German Travelers Returning from the Tropics and Subtropics. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(6):1385-1391.
19. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020.
20. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020
21. Chen X, Ling J, Mo P et al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. *medRxiv* [preprint]. (2020). 10.1101/2020.03.03.20030437
22. Zheng M, Gao Y, Wang G et al. . Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* (2020) 17:533–5. 10.1038/s41423-020-0402-2
23. Chen Y, Feng Z, Diao B, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv.* (2020). 10.1101/2020.03.27.20045427
24. Li J, Guo M, Tian X et al. Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *bioRxiv.* (2020). 10.1101/2020.03.31.019216

#### **Сведения об авторах:**

Гришаева Антонина Алексеевна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 365-0018

E-mail: antoninagrishaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

Турапова Александра Николаевна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 365-0018

E-mail: [alyaspid@gmail.com](mailto:alyaspid@gmail.com)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2893-0854>

Понежева Жанна Бетовна, доктор медицинских наук, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 365-0018

E-mail: [doktorim@mail.ru](mailto:doktorim@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Алешина Нина Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 365-0018

E-mail: [nina\\_aleshina@list.ru](mailto:nina_aleshina@list.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5599-1970>

Малеев Виктор Васильевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, советник директора по научной работе Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 974-9646

E-mail: [maleyev@cmd.su](mailto:maleyev@cmd.su)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>