https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-4-19



Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ

Е. П. Харченко*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологиии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

Резюме

Актуальность. Вакцины рассматриваются как эффективное средство для контроля распространения пандемии Covid-19, и их разработка, анализ и сравнение их свойств представляется важным для выявления среди них наиболее безопасной и эффективной. К концу 2020 г. два типа вакцин (векторная и мРНК) были лицензированы для вакцинации населения. **Цель.** Сравнить особенности зарегистрированных вакцин и описать ограничения. Выводы. Поскольку оба типа вакцин обнаруживают высокую эффективность в индукции антител к SARS-Cov-2 (у более 90% привитых), полезность обоих типов вакцин в блокировании распространения пандемии Covid-19 не подлежит сомнению. В обеих вакцинах S-белок в итоге служит источником иммуноэпитопов, и они имеют ограничения для применения. Вакцинам с мРНК свойственны серьезные осложнения, наименьший потенциал в формировании натренированного иммунитета, реализуемого врожденной иммунной системой, и показана возможность включения их в геном прививаемых. Низкая частота случаев гриппа в текущем эпидсезоне служит свидетельством интерференции между SARS-Cov-2 и вирусами гриппа. По прошествии пандемии Covid-19 в эпидсезонах среди вирусов, вызывающих ОРВИ, возможно, будут превалировать коронавирусы. В России начавшийся в январе – феврале спад заражаемости Covid-19 обусловлен, по-видимому, сформировавшимся ранее гетерогенным коллективным иммунитетом.

Ключевые слова: Covid-19, коронавирус, вакцины, иммунитет, ОРВИ Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;20(1): 4-19. https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-20-1-4-19.

Vaccines against Covid-19: Comparison, Limitations, the Decrease of Pandemic and the Perspective of Viral Respiratory **Diseases**

EP Kharchenko**

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russian Federation

Relevance. Vaccines are regarded as an effective means for control of the Covid-19 pandemic spreading and their search, analysis, and comparison of their features are important for elucidating the most safe and effective one. Aim. At the end of 2020 two types of vaccines (viral based vaccines and mRNA vaccines) have been licensed to vaccinate. The aim is to compare their features for objective substantiation of their application. Conclusions. As both vaccine types have high effectiveness in inducing antibodies to SARS-Cov-2 (in more 90% recipients) the utility of each vaccine type in blocking the Covid-19 pandemic spreading is beyond doubt. In both vaccine types eventually S protein is the antigen source, and they have limitations for vaccination. In comparison with the vector vaccines mRNA vaccines may induce serious complications, have the least potential to induce trained immunity and can be included into the recipient's genome. The low frequency of influenza cases in the current epidemic season serves as an of interference between SARS-Cov-2 and influenza viruses. In epidemic seasons after the Covid-19 pandemic coronaviruses may dominate amongst viruses inducing acute respiratory viruses diseases. It is likely that the decline of the Covid-19 case count (in December-January) in Russia is determined by the heterologous collective immunity formed earlier.

Keywords: Covid-19, SARS-Cov-2, vaccines, immunity, viral respiratory diseases No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. Vaccines against Covid-19: comparison, limitations, the decrease of pandemic and the perspective of viral respiratory diseases. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;20(1): 4-19 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-20-1-4-19.

^{*} Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П. ** For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Toreza

pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

концу 2020 г. стали доступными, пройдя все стадии клинических испытаний, несколько вакцин против коронавируса SARS-Cov-2. Лидерами в гонке оказались векторные вакцины на основе человеческих и обезьяньего аденовирусов и мРНК-вакцины. За ними следует пептидная вакцина. Хотя во всех трех типах вакцин источником антигенов SARS-Cov-2 в итоге служит S-белок, презентация их клеткам иммунной системы (ИС), особенно врожденной ИС (ВИС), реализуется поразному, что может предопределять особенности иммунного ответа на вакцины, например, полноты его и длительности. В эволюционном аспекте система адаптивной ИС является надстройкой ВИС. Как начальные, так и завершающие этапы специфического иммунного ответа протекают с обязательным участием механизмов ВИС.

По сравнению с векторными вакцинами, на начальном этапе контакт мРНК-вакцины с рецепторами клеток ВИС редуцирован и ограничен лишь участием ее эндосомальных рецепторов, распознающих однонитевую РНК, что не может не повлиять на полноту реализации механизмов натренированного иммунитета (trained immunity) (НИ), обеспечиваемого ВИС, и формирования ими иммунной памяти к SARS-Cov-2. Наличие в S-белке последовательностей, гомологичных белкам других вирусов, в том числе и вызывающих ОРВИ, может обусловливать при инфицировании SARS-Cov-2 или вакцинации против него формирование гетерологичного иммунитета. Поэтому цель статьи - рассмотреть S-белок как мишень ИС и вызываемый вакцинами НИ, сравнив особенности векторных вакцин и мРНК- вакцин, а также перспективы изменения эпидемиологии ОРВИ как в аспекте пандемии Covid-19, так и вакцинации против него.

S-белок как мишень иммунной системы

S-белок наиболее изменчив у представителей различных родов *Coronavirinae* и рассматривается

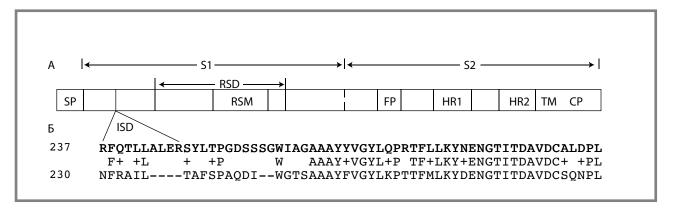
как ответственный за их трансмиссивность и адаптацию. К нему вырабатывается наиболее широкий спектр антител при инфицировании коронавирусами и иммунизации. Для описания особенностей изменения S-белка коронавируса SARS-Cov2 обратимся сначала к рисунку 1, где приведена схема организации гена.

S-белок функционирует в вирионе в виде тримера, и им осуществляется вход вируса в клетку через взаимодействие с клеточным рецептором. У SARS-CoV и SARS-Cov2 им является ангиотензин-конвертирующий фермент 2, распределенный в различных тканях человека [1]. Из двух субъединиц S-белка (S1 и S2) S1-субъединица формирует головку S-белка, и в ее C-концевой области располагается рецептор-узнающий домен. Две функционально разные субъединицы в S-белке SARS-Cov2 проявляют разные тенденции в изменении их первичной структуры. Меньше изменений претерпевает S2-субъединица, поэтому она рассматривается как более консервативная, чем S1-субъединица. В результате вставок длина S-белка увеличилась на 18 аминокислот, и весь этот прирост приходится на S1-субъединицу. Особенно следует отметить возрастание доли основных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина) при большем снижении этих дикарбоновых аминокислот. Для уточнения таких изменений в таблице 1 приводятся дополнительно данные по аминокислотному составу каждой из субъединиц S-белков SARS-Cov2.

Характерно, что рецептор S-белка SARS-Cov-2 ангиотензин-конвертирующий энзим-2 из-за преобладания в нем дикарбоновых аминокислот над содержанием аргинина и лизина имеет выраженную отрицательную полярность (см. табл. 1), что увеличивает как вероятность связывания его S-белком, так и силу электростатического взаимодействия с ним, и в результате обеспечивает SARS-Cov2 более высокую, чем у SARS-Cov, контагиозность.

Рисунок 1. Схема организации S белка SARS-Cov-2

Figure 1. The schematic representation of the S protein SARS-Cov-2 functional domains



Примечание: A – S1 и S2 субъединицы белка S, SP – сигнальный пептид, ISD –иммуносупрессивный домен, RBD – рецептор-связывающий домен, RBM –рецептор связывающий мотив, FP – пептид слияния, HR – гептадный повтор, TM – трансмембранный домен, CP- цитоплазматический домен; Б : элайнмент фрагментов S1 коронавирусов SARS-Cov-2 и SARS-Cov.

Notes: A – S1 and S2 are the subunits of the S-protein, SP – signal peptide, ISD – immunosuppressive domain, RBD – receptor-binding domain, RBM – receptor-binding motif, FP – fusion peptide, HR – heptad repeat, TM – transmembrane domain, CP – cytoplasmic peptide; Б – the alignment of SARS-Cov-2 and SARS-Cov S1 fragments.

Таблица 1. Аминокислотный состав S-белка SARS-Cov-2 и его рецепторов

Table 1. Amino acid content of coronavirus structural proteins and its receptors

		K	R	H	D	E	P	С	L	Ι	V	A	Y	W	F	G	М	N	Q	S	Т	
ACI	12	42	28	16	39	54	35	8	70	31	40	46	32	21	35	36	25	49	36	45	35	(723 a.ĸ.)
NRI	21	57	37	24	53	64	53	22	62	60	53	40	38	18	39	86	20	45	28	73	51	(923 a.ĸ.)
S	SARS-CoV-2	61	42	17	62	48	58	40	108	76	97	79	54	12	77	82	14	88	62	99	97	(1273 a.ĸ.)
S1	SARS-CoV-2	30	29	9	31	23	37	20	54	34	57	37	36	7	49	45	4	54	28	55	58	(697 a.ĸ.)
S2	SARS-CoV-2	31	13	8	31	25	21	20	54	42	40	42	18	5	28	37	10	34	34	44	39	(576 a.k.)

Примечание: длина белка приведена в скобках, а. к. – аминокислота; ACE2 – ангиотензин-конвертирующий энзим-2, NRP1 – нейропилин 1. Note: the protein length is in parentheses. ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2; NRP1 – neuropilin 1; S – spike protein; S1 and S2– spike subunits; SARS-CoV-2 – coronavirus;

Необычность структуры S-белка SARS-Cov2, по сравнению с таковой SARS-CoV, проявляется множеством протяженных вставок в ее S1-субъединице [2]. С включением в структуру S1субъединицы (в ее N-конце) пептида ALHR сформировалась последовательность 237RFQTLLALHR246 (рис.1, Б), гомологичная иммуносупрессивным доменам, встречающимся в ретровирусах животных и человека, в синцитинах человеческой плаценты и в белках высокопатогенных вирусов (вирусов гриппа, Эбола, Ласа, болезни Марбурга и др.) [3]. К сожалению, и на сегодняшний день неясны механизмы действия иммуносупрессивных доменов в составе белков, не установлено, как они действуют на компоненты ИС. Сами структуры иммуносупрессивных доменов могут заметно дивергировать, и для их функционализации важны особенности фланкирующих их последовательностей [3]. Единство гомологии иммуносупрессивных доменов разного происхождения проявляется в наличии гидрофобного ядра и фланкирования их с обоих концов остатками аргинина. Примечательно, что у SARS-Cov-2 к N-концу иммуносупрессивного домена примыкает трипептид NIT (см. рис.1, Б), представляющий потенциально сайт гликозилирования. Как и другим белкам, S-белку SARS-Cov-2 свойственно наличие в его структуре множества внутренне дезорганизованных последовательностей (например, 599TPGTNTSNQ607, полностью состоящей из полярных аминокислот), потенциально придающих S-белку функциональное разнообразие, отягощающее патогенез Covid-19.

Удлинение и изменение аминокислотного состава S1-субъединицы S-белка SARS-Cov-2 могло бы быть причиной изменения специфичности его рецептор-связывающего домена, влекущего узнавание им нескольких рецепторов и расширяющего тропность вируса, облегчая и ускоряя трансмиссивность, чем можно было бы объяснить высокую контагиозность SARS-Cov-2. Если для SARS-Cov рецептором служит только ангиотензин-конвертирующий энзим-2, то для S-белка SARS-Cov-2 установлен дополнительный рецептор — нейропилин-1 [4]. Анализ его аминокислотного состава выявил, что, в противоположность S1-субъединице, у него преобладают дикарбоновые аминокислоты D и E

(табл. 1), т. е. и ему свойственна отрицательная полярность, что дает основание полагать о важности электростатического (ионного) взаимодействии S-белка SARS-Cov-2 с его клеточными рецепторами и объяснить в более широком аспекте эффект терапии Covid-19 ингаляциями гепарина [5], являющегося природным сульфатированным полисахаридом и способного к связыванию как с SARS-Cov-2, так и с белками системы гемостаза, обладающими положительной полярностью, в частности с фактором XI, калликреином и урокиназным активатором плазминогена.

Важность основных аминокислот для контагиозности SARS-Cov-2 подтверждает новая мутация D614G в составе S1 субъединицы штамма SARS-Cov-2, ныне циркулирующего по всем континентам, которая, как предполагают, придала вирусу большую контагиозность и повлияла на характер пандемии Covid-19, вызвав новую, более сильную волну заражений, не повлияв на вирулентность SARS-Cov-2 [6]. Эта мутация имеет две особенности: она уменьшила содержание отрицательно заряженных аминокислот в S1-субъединице, с одной стороны, и, с другой стороны, придала молекуле большую гибкость, так как глицин имеет тенденцию находиться в петлях белка, обеспечивая минимальные стерические препятствия при вращении и размещении соседних групп. В итоге, на функциональном уровне новая мутация, по-видимому, увеличила вероятность В итоге, на функциональном уровне новая мутация, по-видимому, увеличила вероятность и спектр узнавания S-белком SARS клеточных рецепторов хозяина, и за счет этого значительно усилилась трансмиссивность вируса.

В 2020 г. в осеннюю волну пандемии стала более явственнее проявляться изменчивость S-белка SARS-Cov-2. Практически во всех регионах мира штамм SARS-Cov-2 с мутацией D614G в S-белке стал доминирующим. Ему сопутствуют более 10 000 штаммов с мутациями L18F, A222V и S477N. Будущую тенденцию мутирования S-белка можно предвидеть по мутациям, встречающимся более 1000 раз: R21I, D80Y, S98F, N439K, D936Y G1166V. Состав приведенных 10 наиболее часто встречающихся мутаций (данные были извлечены из доступной базы данных по SARS-Cov-2, GISAID,

http://www.platform.gisaid.org) свидетельствует, во-первых, о преобладании их локализации в S1субъединице S-белка и, во-вторых, о более частых заменах гидрофильных аминокислот гидрофобными. Вторая особенность мутирования S-белка может обусловливать возникновение у мутантных штаммов резистентности к антителам, индуцируемым вакцинами. Однако возникший в конце 2020 г. в Великобритании и распространяющийся по другим регионам новый штамм SARS-Cov-2 (предварительно обозначенный как SARS-CoV-2 VUI 202012/01) с возросшей контагиозностью содержит мутаций в 9 сайтах, из которых 6, включая 2 делеции, приходятся на S1-субъединицу (делеции 69-70 и 144, N501Y, A570D, D614G, P681H) [7] без изменения чувствительности к специфичным SARS-Cov-2 антителам. Штаммы, выделенные в ЮАР, в дополнение мутации D614G в S-белке, первоначально пополнились 5 мутациями (D80A, D215G, E484K, N501Y и A701V) и позднее еще 3 (L18F, R246I и K417N) [8]. В результате в S1субъединице возросло преобладание положительно заряженных аминокислот над отрицательно заряженными, вследствие чего повысилась вероятность связывания SARS-Cov-2 с его клеточными рецепторами ангиотензин-конвертирующим энзимом-2 и нейропилином-1, характеризующимися выраженной отрицательной полярностью, что усиливает потенциал контагиозности мутировавшего штамма и объясняет быстрое расширение географии его распространения.

Использование в качестве модели эволюции SARS-Cov-2 в иммунной популяции, длительное соинкубирование in vitro SARS-Cov-2 с сильно нейтрализующей его конвалесцентной плазмой позволило установить, что трех мутаций в S1субъединице оказалось достаточно для ускользания от нейтрализующего действия конвалесцентной плазмы. Одной из мутаций является Е484К в рецептор-связывающем домене, выявленная в вышеупомянутых новых штаммах из Великобритании и ЮАР. Вторая мутация представлена делецией F140, а третья – вставкой между Y248 и L249 в последовательности 11 аминокислот KTRNKSTSRRE, включающей в себе сайт (NKS) гликозилирования [9]. Другая ее особенность - преобладание в ней положительно заряженных аминокислот. Загадкой представляется источник этой длинной вставки. Картирование в S-белке изменений, позволяющих избегать антител, используемых для лечения COVID-19, выявило другое множество эскейп-мутаций [10]. Как возникновение новых быстро распространяющихся штаммов SARS-Cov-2, выделенных в Великобритании и ЮАР, так и эксперименты in vitro по выявлению мутаций в S-белке, позволяющих ускользать от ИС, служат свидетельством того, что пути избегания ИС коронавирусом многочисленны, что служит сигналом к созданию универсальной вакцины, нацеленной на консервативные области S-белка [11].

S-белок SARS-Cov-2 содержит множество последовательностей, гомологичных разным белкам человека, что обусловливает сложную картину иммунных взаимодействий и обрекает Covid-19 на пестроту клинической симптоматики с его частым затяжным течением и системным поражением организма из-за активного вовлечения в патогенез (в дополнение к цитокиновому шторму) и адаптивной ИС. Происходит, возможно, образование антител к SARS-Cov-2, реагирующих перекрестно с белками хозяина, входящих в состав тех функциональных систем организма человека, нарушение которых определяет симптоматику Covid-19 (включающей, помимо пневмонита, нарушения иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, повышенную склонность к тромбообразованию, потерю вкуса и обоняния) и отражает нарушения глобального регуляторного континуума организма [12]. Хотелось бы особо оговорить, что S-белок SARS-Cov-2 отличается высоким содержанием последовательностей, гомологичных белкам гемостаза, и их высвобождение протеолизом и выход в циркуляцию потенциально могли бы быть триггером повышенного тромбообразования при Covid-19 [5].

Резюмируя особенности S-белка SARS-Cov-2 как субстрата вакцин, следует отметить его возрастающую изменчивость, вызывающую опасения относительно возникновения на протяжении пандемии новых штаммов SARS-Cov-2, к которым уже разработанные вакцины будут малоэффективны. В предвидении повторных волн коронавирусной пандемии, как и возникновения новых эпидемий и пандемий, исследователи уже обратились к поискам вакцин с перекрестной активностью к S-белку, следуя фактически идеологии разработки универсальной вакцины против ВИЧ и вирусов гриппа и пока еще не восприняв уроки из неудач следования этому направлению, характеризуемому критиками как «алхимическая мечта» [13]. Если в случае вирусов гриппа эволюция его фрагментарного генома не сказывается на длине его генов и соответственно белков, то эволюция S-белка коронавирусов, даже в рамках короткого временного отрезка, претерпевает и точечные, и крупные изменения, потенциально позволяющие избегать действия вакцин.

Вакцины и натренированный иммунитет

Сособность вакцинации обеспечить защиту против инфекций ограничена возможностями самой ИС и особенностями ее эволюционного формирования. Подавляющее большинство животных (беспозвоночных) защищены от инфекций ВИС. Ум человеческий, используя вакцины в защите от инфекций, ориентирован преимущественно на вовлечение адаптивной ИС, прибегая все чаще к «индукции неестественного иммунитета» [14]. Не обусловлены ли трудности в создании вакцин против новых инфекций недостаточным вовлечением ВИС?

Будучи надстройкой ВИС, адаптивная ИС восприняла все ее ранее сформировавшиеся базисные механизмы. Эффекторная реакция ИС инструктируется клетками ВИС, индуцируя создание клона клеток адаптивной ИС, специфичных к конкретному патогену. Отсутствие таких специфичных лимфоцитов в адаптивной ИС обрекает организм противостоять патогену только средствами ВИС. Нередко при бессимптомном течении инфекции (конкретный пример - большинство случаев SARS-Cov-2 протекает бессимптомно) ВИС справляется с патогеном и без активного участия адаптивной ИС. Сценарии эффекторного ответа в пределах ВИС у человека связаны с выделением различных цитокинов, фагоцитозом, участием (как и при воспалении) кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов элиминации патогенов либо с вовлечением различных антибиотических пептидов и системы комплимента. Возраст механизмов ВИС, по-видимому, определяется длительностью существования эукариот, намного превосходя возраст адаптивной ИС, и поэтому они функционально глубже связаны с системами организма. В эволюционной иерархии врожденными защитными механизмами наделены все живые организмы: от одноклеточных до многоклеточных. Не будет преувеличением сказать, что каждая клетка в организме при первой встрече с опасностью пытается противостоять ей имеющимися у нее средствами. Замечательная особенность ВИС, открытая сравнительно недавно, - формирование ею НИ [15].

Концептуально под НИ подразумевается долговременное функциональное перепрограммирование клеток ВИС, вызываемое экзогенными и эндогенными стимулами и ведущее к измененному ее ответу на вторичное стимулирование после возврата в неактивное состояние. Вторичный ответ на последующий неспецифический стимул может быть изменен таким образом, что клетки ВИС реагируют более или менее сильно, чем при первичном стимулировании, обеспечивая адаптированный ответ по контексту и времени вторичного стимулирования. Премированные клетки ВИС обеспечивают более высокую резистентность не только ко вторичной инфекции того же самого патогена, но и к неродственному (перекрестная защита) в течение продолжительного времени. По существу, НИ служит проявлением иммунной памяти у клеток ВИС. В противоположность адаптивному иммунитету НИ обеспечивается эпигенетическим перепрограммированием транскрипционных путей клеток ВИС [16]. Эпигенетическое перепрограммирование) является результатом митотических и мейотических наследуемых изменений в функционировании генома. Эти изменения не могут быть объяснены трансформацией первичной структуры ДНК, поскольку обусловлены структурными адаптациями в хромосомах и фиксированием состояния их преображенной активности.

Давно было замечено, что вакцины против туберкулеза, оспы, кори и полиомиелита обеспечивали неспецифическую защиту против других инфекционных патогенов. Новым, но не удивительным и неожиданным, примером проявления НИ служит связь между смертностью от COVID-19 в разных странах и тем, как давно и насколько широко в них применяли предназначенную для борьбы с туберкулезом вакцину БЦЖ [17,18]. По сравнению со взрослыми, иммунная (вакцинная) история детей «свежее», и степень проявления НИ у детей будет отличаться от такового у взрослых. Возможно, по этой причине у детей отмечается наименьшая уязвимость к поражению SARS-Cov-2.

Длительность проявления НИ от момента воздействия на ИС патогеном или патогенассоциированными молекулярными паттернами оценивают от 3 месяцев до года [15,16]. Но пример связи между смертностью по COVID-19 и вакцинацией БЦЖ свидетельствует о том, что НИ может простираться и на более длительный период и, возможно, пожизненно. Искоренение оспы послужило для ВОЗ обоснованием прекратить иммунизацию против нее, поскольку эта иммунизация генерировала очень сильные гетерогенные иммунные реакции. Однако наблюдения сельских местностей Гвинеи-Бисау показали, что наличие вакцинальных рубцов от оспенной вакцинации ассоциировалось с большим уровнем выживаемости среди взрослых. Повидимому, противооспенная вакцинация снижала риск астмы и злокачественной меланомы. В Дании противооспенная вакцинация снизила число госпитализаций по поводу инфекционных заболеваний [17].

В реализации НИ врожденной ИС участвуют практически все составляющие ее клетки. Под влиянием стимула эпигенетическим и метаболическим модификациям и иммунной активации подвергаются не только циркулирующие на периферии клетки ВИС, но и их предшественники в костном мозге, чем и объясняется долговременность проявления НИ [15,16].

Однако объяснение эффектов вакцин, обеспечивающих неспецифическую защиту против других возбудителей, нельзя сводить лишь к проявлению НИ. Выявленный феномен с противооспенной вакциной частично объясним концепцией пептидного континуума родства белков и частного его проявления - иммуноэпитопного континуума родства белков. Первичные структуры белков различных организмов, включая и вирусы, обнаруживают блочное родство, т. е. их последовательности родственны не по всей длине, а лишь по отдельным протяженным блокам, причем разветвленная сеть блочного родства охватывает белки, глубоко различающиеся по своим функциям. Это дало основание ввести понятие пептидного континуума родства белков и показать возможные его [19]. Эффекты противооспенной проявления вакцинации, возможно, обусловлены и тем, что вирус – оспы самый крупный среди вирусов человека, поэтому содержит в контексте пептидного континуума родства белков вирусов наиболее представительный репертуар иммунных эпитопов, родственнных таковым у разных вирусов, и вызывает сложный гетерогенный иммунный ответ. Прошедшие после открытия гетерогенного иммунитета два десятилетия еще более утвердили наши представления о распространенности в организме кросс-реактивных Т-клеток к неродственным патогенам, влияющих на протективный иммунитет и иммунопатологию [17].

Непревзойденный успех пастеровского подхода в получении вакцин (из убитых или слабовирулентных живых возбудителей) предопределяется, по-видимому, полнотой представленности в них, с одной стороны, иммуногенных эпитопов и, соответственно, выработкой к ним поликлональных антител и Т-клеточного иммунитета, а с другой стороны, наличием патогенассоциированных молекулярных паттернов, обеспечивающих широкую вовлеченность механизмов ВИС. В этом аспекте мРНК- и пептидная вакцины, лишь частично отображающие антигенный образ вируса, предстают максимально обедненными по способности инициировать участие механизмов ВИС и обеспечивать долговременную иммунную защиту от патогена с привлечением разных механизмов.

Векторные вакцины или мРНК-вакцины?

В числе проблем, общих для любого типа вакцины против SARS-Cov-2, - многочисленность выявленных гомологичных последовательностей между белками коронавируса SARS-Cov-2 и белками человека [2,20]. В частности, организм будет стремиться избавиться от возникших в результате вакцинации антител к коронавирусу, обладающих перекрестной активностью к белкам хозяина, т. е. не исключено, что эффект от разрабатываемых против SARS-Cov-2 вакцин не будет длительным, и им, по-видимому, частично объясняется ряде случаев быстрое исчезновение антител к коронавирусу у пациентов, перенесших COVID-19, и повторные заражения SARS-Cov-2. Индуцирование вакциной антител с перекрестной активностью может провоцировать у части привитых аутоиммунные осложнения, обусловленные их иммуногенетическими особенностями. Можно предвидеть, что более безопасными будут те вакцины, в которых в качестве иммуногена используются S1-субъединица S-белка SARS-Cov-2 либо пептидные фрагменты S1-субъединицы, негомологичные последовательностям белков человека [2,20].

С выявлением иммуносупрессивного домена в S-белке возникает вопрос: образуются ли антитела, нейтрализирующие не только рецептор-связывающий домен S-белка, но и иммуносупрессивный домен, обходя барьеры гликозилирования? Поскольку индуцируемые вакцинами против SARS-Cov-2 антитела к его S-белку

не обеспечивают стерильный иммунитет от самого вируса, то не блокированный антителами иммуносупрессивный домен может проявлять свои эффекты на ИС.

Другая проблема вакцин – долговременность защиты. Вакцины первого поколения, по существу, являются штаммоспецифичными, и потенциально им не будут свойственны широкий спектр действия и соответственно обеспечение долговременного иммунитета от коронавирусов.

Векторные вакцины. Как известно, в них для включения генов, кодирующих иммуногенные белки необходимых патогенов, используется проверенный, безопасный и эффективный вакцинный вирус. Наиболее изученными и проверенными в вакцинологии являются аденовирусы, которые и были успешно использованы несколькими исследовательскими коллективами для получения векторных вакцин против коронавируса SARS-Cov-2. Вирусный вектор как вакцина имеет несколько преимуществ над традиционными технологиями получения вакцин. Среди них прежде всего следует указать на легкость его проникновения в клетки хозяина и возможность получения в высоких количествах иммуногенных белков непосредственно в клетках иммунизированного хозяина, как это происходит при естественной инфекции.

Белки вируса-вектора, как и его геном, обладают потенциальным адъювантным эффектом. Внутриклеточный синтез S-белка обеспечивает эффективную доставку его эпитопов непосредственно к компонентам ИС, в частности, к главным комплексам гистосовместимости антигенпрезентирующих клеток для опознания Т-лимфоцитами, индуцируя не только гуморальный, но и клеточный иммунитет. Кроме того, вирус-вектор может инфицировать непосредственно антигенпрезентирующие клетки. Аденовирусные векторы, как известно, могут быть лиофилизированы и храниться без специализированного холодильного оборудования.

Известным недостатком векторных вакцин является реактогенность, которая может сильно варьировать: от отсутствия до сильных нежелательных явлений. Предсуществующий иммунитет к ранее перенесенной инфекции, вызванной вирусом, играющим роль вектора может существенно ограничить иммуногенный потенциал вакцины из-за выведения вируса-вектора из организма до того, как он сможет инфицировать клетки хозяина и обеспечить экспрессию введенных в него генов патогена. Аналогично, если тот же вирус-вектор используется для усиления иммунного ответа: сформировавшийся к нему иммунный ответ нейтрализует его действие.

Хотя в вакцине используется нереплицирующийся вектор, что препятствует возрастанию доли белков самого вирусного вектора после введения вакцины, содержащиеся в ней белки самого вирусного вектора (в зависимости от его специфичности), как и непредсказуемость путей его миграции

в организме не исключают доминантности его антигенов. Поскольку в качестве коронавирусного иммуногена в вакцинах, сконструированных на основе разных аденовирусных векторов, представлен один и тот же S-белок, то основные их различия по рискам приходятся на аденовирусные платформы. В этой связи нельзя не упомянуть о худшем профиле безопасности приклинических испытаний оксфордской вакцины ChAdOx1 nCov-19, основанной на обезьяньем штамме аденовируса ChAдY25, чем у использованной в качестве плацебо одной из лицензированных противоменингитных вакцин, независимо от того, применялся или нет парацетамол для облегчения побочного действия вакцины [21]. Трудно признать случайным параллелизм в возникновении у двух привитых вакциной ChAdOx1 nCov-19 волонтеров неврологических осложнений и в целом худшего у этой вакцины профиля безопасности по сравнению с плацебо.

Анализ 8 структурных белков аденовирусов ChAдY25, НАд5, НАд26, используемых в векторных вакцинах ChAdOx1 nCov-19, Ad5-nCov, и Sputnik-V, разработанных соответственно Оксфордским университетом (Великобритания) и компанией Astra Zeneca, в Китае (CanSino) и России (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи) показал, что аденовирус ChAdY25 отличался наиболее высоким содержанием последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека (а также к белкам ИС), которые могли бы индуцировать иммуновоспалительное повреждение в организме. Из-за высокой иммунной уязвимости нервной системы у аденовируса ChAdY25, используемого в вакцине ChAdOx1 nCov-19, потенциально наибольший риск вызывать неврологические осложнения [12].

Один ИЗ эффективных механизмов поддержания иммунной памяти к инфекционному агенту – повторное введение его иммуногена. Среди векторных вакцин достоинством вакцины Sputnik-V является то, что вакцинация ею предполагает введение последовательно двух разных аденовирусных векторов, соответственно НАд5 и НАд26, содержащих ген S-белка SARS-Cov-2, что позволяет обойти сформировавшийся иммунитет к первому введенному вирусному вектору, подкрепив формирование иммунной памяти к S-белку с большей долговременностью. В этом аспекте рациональным представляется решение компании AstraZeneca и Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи провести эксперимент по вакцинации, сочетающей последовательное введение оксфордской вакцины ChAdOx1 nCov-19 и одного из векторов вакцины Sputnik-V. Такой эксперимент допускает 4 варианта их введения, что увеличивает шансы выявления наиболее эффективной комбинации двух вакцин с разными вирусными векторами. Гипотетически возможна вакцинация и комбинацией векторных вакцин с пептидной вакциной ЭпиВакКорона, что еще больше расширяет возможности выявления вариантов комбинаций вакцин и режимов их введения, обеспечивающих более длительное поддержание иммунологической памяти, не прибегая к изысканию новых форм вакцин против SARS-Cov-2.

мРНК-вакцины. Они представлены mPHK-1273 вакциной, разработанной компанией Moderna coвместно с Национальным Институтом Здоровья США, и BNT162b2 вакциной, разработанной совместно компаниями Pfizer и BioNtech. Хотя mPHK в качестве вакцин были предложены около 30 лет назад, mPHK-вакцины против COVID-19 стали первыми в лицензировании среди других mPHKвакцин. К числу достоинств следует отнести: при производстве не используются куриные эмбрионы или клеточные культуры; исключен мутагенез РНК; высокая антигенность; возможность быстрого широкомасштабного производства и изменения специфичности. В аспекте проявляющейся быстрой изменчивости SARS-Cov-2 последнее достоинство является особенно ценным.

Характерно, что в целом ряде публикаций подчеркивается, что, в отличие от ДНК-вакцин, исключается возможность переноса в геном прививаемого информации mPHK вакцин [22].

Такое утверждение находится в противоречии с многочисленными примерами эндогенизации генома (глубокой рекомбинации) вирусов, геном которых представлен РНК или односпиральной ДНК, в геном хозяина или вирусов с двуспиральной ДНК [23,24]. Введение мРНК-вакцин прививаемым лицам является инъекцией гетерогенного генетического продукта, который потенциально может быть интегрирован в геном прививаемого и вызывать различные сценарии нарушений. Рассмотрим подробнее проблему эндогенизации генома (ЭГ) вирусов в аспекте возможных рисков использования mPHK вакцин против Covid-19.

Внедрение в молекулярную биологию быстрых методов секвенирования нуклеиновых кислот позволило выявить распространенность во всей иерархии живых организмов ЭГ вирусов в геном их хозяев [23-27]. По времени возникновения рекомбинацию геномов можно подразделить на реликтовую, реализованную в далеком эволюционном прошлом и сохранившую свои следы, и прижизненную, реализуемую в онтогенезе хозяина. Примером последней является интеграция ВИЧ в геном заразившегося им пациента. Нередко внедренными в геном человека оказываются геномы вируса гепатита В, папилломы и полиомы. Ярким примером реликтовой рекомбинации служит интеграция в геном позвоночных эндогенных ретровирусов (ЭРВ) [24]. Помимо ЭРВ, в геноме многих позвоночных - от низших до высших - выявлена эндогенизация вирусов Эбола и Борна, время возникновения которой не менее древнее, чем у ЭРВ,

но у них интегрированным оказался не весь геном, а лишь отдельные гены [27,28].

Включение ЭРВ в геном происходило многократно в процессе эволюции млекопитающих в результате инфицирования их половых клеток. О важности вклада ЭРВ в эволюцию человека свидетельствует их доля в его геноме - примерно 8% [24]. Доля же эндогенных ретроэлементов, являющихся важными моторами эволюции геномов, составляет, по разным оценкам, до 20-40% генома человека. Кроме вклада в совершенствование организации и регуляции генома ЭРВ человека (млекопитающих) - важные участники в механизмах репродукции, поддерживающие толерантность материнской ИС к плоду. Негативные проявления ЭРВ связаны с вовлеченностью их в инфекционные и аутоиммунные процессы, болезни мозга и канцерогенез [29]. Рекомбинация мРНК ретротранспозонов и РНК экзогенного неретровируса приводит к интеграции комплементарной к ней ДНК в геном [23], поэтому включение информации о mPHKвакцине в геном прививаемого не представляется невозможным. Применительно к SARS-Cov-2 в условиях in vitro уже подтверждено включение его генома в геном человека [30].

Сейчас уже не вызывает сомнения, что общий (от вирусов до высших организмов) признак - это генный химеризм, т.е. мозаицизм генов из фрагментов различного происхождения, и следует признать, что обмен генетической информацией между вирусами и их хозяевами был обоюдным [23,26], но в разных масштабах. Человек, как и другие виды, заселен и поражается многими вирусами, взаимодействует с ними и является средой для взаимодействия самих вирусов и многостороннего обмена генетической информацией. Химеризм большинства генов, пронизывающий всю эволюционную иерархию живых организмов, служит свидетельством тому, что ЭГ вирусов в геном половых клеток их хозяев была в эволюции нередким событием. Вопрос остается открытым относительно частоты, стабильности и последствий ЭГ вирусов в соматические клетки хозяина на протяжении его онтогенеза.

Первые сведения об ЭГ вирусов кори, клещевого энцефалита и Синдбис в геном культуральных клеток, на которых они выращивались, восходят к работам Жданова В. М. и соавт. [31]. Использование ингибитора обратной транскриптазы азидотимидина предотвращало включение ДНК, комплементарной к РНК вирусов, в геном клеток [32]. Не вдаваясь в перечисление вирусов, у которых выявлена ЭГ в геном хозяина, можно сделать обобщение, что природа перебрала все возможные варианты ЭГ вирусов в геном хозяина или в геном вирусов с другим типом нуклеиновой кислоты, и что ЭГ вирусов животных отмечена для вирусов с жизненным циклом в цитоплазме и ядре клеток.

Само многообразие типов геномов у вирусов предполагает существование разных механизмов

генетической рекомбинации их с геномом человека, и с помощью только известных в настоящее время их моделей трудно объяснить все возможные варианты рекомбинации. Если рекомбинация между вирусами семейства *Herpesviridae* и человеком объяснима, поскольку обе стороны имеет в качестве генома двуспиральную ДНК, а для интеграции генома РНК-содержащих вирусов в геном человека предполагается посредничество ЭРВ [23], то объяснение варианта механизма вставки в РНК-геном на сегодняшний день нет.

Как отмечалось выше, загадкой представляется, с одной стороны, источник протяженной вставки KTRNKSTSRRE в S1-субъединицу SARS-Cov-2 [9] и, с другой стороны, молекулярный механизм ее встраивания в геном. Частичный ответ относительно источника вставки был получен при поее аминокислотной последовательности среди белков человека и вирусов, его поражающих. Выполненный нами компъютерный анализ показал, что гомологичная рекомбинация не могла быть источником новой вставки. Тождественный гептапептидный фрагмент вставки TRNKSTS был обнаружен среди 12000 белков человека в белке, взаимодействующем с Rab-3A (Rab-3A-interacting protein); в нем же, в другой позиции, находится другой гомологичный гептапептид KSSSRRE. Возможным частичным источником вставки могли бы служить и разные вирусы герпеса или вируса гриппа, содержащие пептиды, гомологичные вставке KTRNKSTSRRE. Например, ген белка U26 вируса герпеса HHV6, кодирующий гомологичный гептапептид KSTSFRE. Какая же новая гипотетическая модель могла бы объяснить сам механизм обретения геномом SARS-Cov-2 вставки?

Применительно к интеграции в ген гемагглютинина вируса гриппа фрагмента рибосомальной РНК [33] было предложено расширение модели [34], допускающей возможность рекомбинации между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса в цитоплазме за счет смены матрицы репликации [35]. В последней предполагается однократный переход РНК-зависимой РНК-репликазы с одной матрицы на другую, и она приложима для объяснения рекомбинации между вирусами. На рисунке 1 представлена схема гипотетической модели рекомбинации, объясняющая вставку фрагмента мРНК хозяина в геном вируса с односпиральной РНК [35].

Для ее реализации необходимо наличие между рекомбинируемыми РНК двух пар комплементарных фрагментов, расположенных поблизости в вирусной РНК, а в мРНК хозяина — на отдалении друг от друга, что позволяет при спаривании обеих РНК по комплементарным фрагментам образование петли с пересекающимися концами у мРНК. Первоначально стартовавшая репликация вирусной РНК переключается на репликацию образовавшейся петли мРНК хозяина. По достижении конца петли мРНК РНК-зависимая

РНК-полимераза вновь переходит на репликацию вирусной РНК, что обеспечивает интеграцию петлевого фрагмента мРНК в состав геномной РНК вируса. Для включения же экзогенного фрагмента РНК в конец геномной вирусной РНК достаточно наличия одной пары комплементарных фрагментов для обеих РНК и соответственно однократной перемены матрицы репликации с окончанием самой репликации на мРНК [35]. Модель применима также для объяснения механизма рекомбинации между вирусами с (+) и (-) однонитиевой РНК. Последствия прижизненной рекомбинации геномов человека и вируса могут иметь множество сценариев в иммунологическом аспекте, определяемых тем, что возник ли в результате химерный ген, изменилась ли система регуляции либо произошли оба события. В свете вышеизложенного применительно к мРНК-вакцинам существует риск модифицирования их как вставками, так и делециями, а также искажения информационного содержания и специфичности индуцируемых ими антител.

В числе других возможных проблем с mPHK-вакцинами — мощная индукция ими реакций интерферона 1 типа, которая может быть ассоциирована с локальным и системным воспалением [36]. Известно, что в качестве возможных триггеров аутоиммуной реакции, особенно при коллагенозах, могут выступать и нуклеиновые кислоты, и в частности, PHK [37], что изначально исключает из числа прививаемых мРНК-вакциной против SARS-Cov-2 лиц с клиническим проявлением коллагенозов. При нераспознанном латентном коллагенозе мРНК-вакцина может спровоцировать его острое течение.

Традиционно выявление аутоиммунных осложнений от вакцин приходится на стадию массовой иммунизации населения. Проявляются аутоиммунные отклонения по-разному: от бессимптомной циркуляции аутореактивных клеток и аутоантител

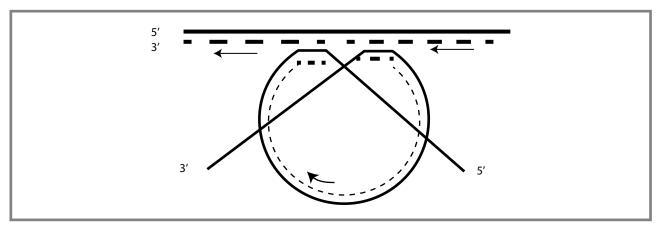
и повышения их содержания до органных и системных поражений.

Как внеклеточная РНК mPHK-вакцина потенциально способна увеличивать проницаемость сосудов за счет снижения плотности эндотелия [38], патологически модулировать состояние системы гемостаза с образованием тромбов [39], что связано с отрицательной полярностью РНК и положительной заряженностью многих компонентов системы свертывания крови. Последняя характерна, например, для β-цепи фибриногена, факторов VII, VIII, XI, XII и др. При вакцинации возможен широкий разброс количества синтезированного S-белка среди привитых при одной и той же введенной дозы mRNA-вакцины (из-за подверженности атакам РНКаз), что соответственно будет влиять на силу иммунного ответа, защищенность от инфекции. Потенциально патологические проявления (не поддающиеся контролю) введенной mRNAвакцины могут быть связаны и с комплементарным взаимодействием ее и ее фрагментов с другими РНК в клетках, дезорганизуя их функции с непрогнозируемыми последствиями. Соразмерность mRNA-вакцин с нанообъектами не исключает возможности их нейротоксических проявлений [40].

Сложность производства и ограниченность использования среди определенных контингентов живых и инактивированных вакцин стимулирует поиск новых типов вакцин. В их синтетических аналогах формировалась информация о том, какой антиген и в какой форме будет веден в организм, как он будет экспрессирован и процессирован в клетке, предопределяя тип индуцируемого иммунного ответа. Если для начального периода создания синтетических вакцин была характерна тенденция чрезмерного упрощения его антигенного состава, то ныне их состав усложняют, включая в них также разных участников, запускающих иммунный ответ с участием и ВИС. мРНК-вакцины, являющие собой

Рисунок 1. Рекомбинация между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса по модели, основанной на смене матрицы репликации [35]

Figure 1. The recombination between a host mRNA and complementary virus RNA according to the model base on the matrix replication change [35]



Примечание: Пунктирная линия – траектория следования полимеразы по локально комплементарно стыкованным цепям нуклеиновых кислот. Note: The dashed line is the trajectory of RNA polymerase path along RNA chains that are locally connected by two complementary sites.

пример максимально упрощенной модели вакцины, были предложены еще три десятилетия назад и получили одобрение для использования лишь сейчас, под натиском все еще нарастающей волны трудно поддающейся контролю коронавирусной пандемии.

Инкапсулированная в липидную оболочку мРНК S-белка представляет собой единственный патогенассоциированный молекулярный паттерн. Среди многочисленных сенсоров патогенассоциированных молекулярных паттернов в клетках ВИС узнавание ими содержимого мРНК-вакцины ограничено эндосомальными TLR7 и TLR8, распознающими однонитевую РНК. Миновав клеточную мембрану, транслируемый с нее S-белок инициирует преимущественно реакцию адаптивной ИС без вовлечения НИ врожденной ИС. Стерилизующий же иммунитет эффективной вакцины реализуется лишь с привлечением множества механизмов ВИС, активированных ее сенсорами, и сформированным ею НИ. Следовательно, из-за простоты состава мРНК-вакцинам трудно будет конкурировать с векторными вакцинами по длительности иммунной памяти к SARS-Cov-2

Существование множества паттернраспознающих рецепторов ВИС свидетельствует, что инфекционный патоген распознается ею интегрировано по разным сигнатурам, и на них быстро разворачиваются ее защитные ответы (значительно раньше реакции адаптивной ИС), ослабляя начальные реактогенные механизмы компонентов вакцины. Из этого очевидно, что конструирование вакцины только на основе одного класса распознаваемых молекулярных паттернов микроорганизмов, в частности, только РНК, — путь, ограничивающий вовлечение в эффекторный ответ ВИС и связанный с потенциальным риском возникновения острых осложнений вскоре после инъекции мРНК вакцины.

Ограничения при вакцинации

Присутствие в S-белке последовательностей, гомологичных белкам человека, создает риски возникновения осложнений при вакцинации. Особо следует упомянуть возможные коллизии с бессимптомными носителями SARS-Cov-2, составляющими огромный контингент. Генез бессимптомного носительства SARS-Cov-2 не объясним одной истиной [12]. Любая вакцинация против инфекции представляет нагрузку для ИС с различными последствиями (вплоть до иммунного конфликта, как в случае прививки вакцины Pandemrix во время последней пандемии гриппа, вызвавшей резкое возрастание числа нарколепсий [20]), и если организм проявляет резистентность к этой инфекции, то необходимость вакцинации, в свете современных знаний о механизмах ИС, представляется проблематичной. Рассмотрим сценарии бессимптомного носительства гетерогенного патогена, обусловленного формированием гетерогенного

иммунитета, и возможности возникновения иммунного конфликта при вакцинации (гетерогенного эффекта вакцинации) в случае бессимптомного носительства SARS-Cov-2.

Напомним, что под гетерогенным иммунитетом понимается феномен реактивации вторым неродственным вирусом Т- и В-клеток памяти, генерированных ранее в ответ на перенесенную инфекцию другим (первым) вирусом, когда белки обоих вирусов содержат гомологичные последовательности. (гетерогенный иммунитет на инфекционный агент может быть обусловлен и предшествовавшими ему вакцинациями против других инфекционных агентов). Влияние активированных Т- и В-клеток памяти может быть двояким. Если вновь синтезируемые антитела к первому вирусу способны нейтрализовать второй вирус, то это ослабляет инфекционный процесс, вызванный вторым вирусом. При отсутствии нейтрализующей активности наблюдается иммунная коллизия: антитело-зависимое усиление инфекции, цитокиновый шторм, усиление воспаления и вызванная им гибели клеток. В итоге - отягощенное течение инфекции, вызванной вторым вирусом (или вакциной к нему).

Гетерогенный иммунитет обусловлен существованием у вирусов континуума родства их белков, проявляющегося не по всей длине белков, а по отдельным их фрагментам, сопоставимым по длине иммуноэпитопам [12,19]. S-белок богат последовательностями, гомологичными белкам многих вирусов [2,20]. Поэтому инфицирование SARS-Cov2 может ускоренно реактивировать клетки памяти ИС, сформированные ранее к патогенам перенесенных инфекций либо после прививки вакцинами, содержащими в своих белках последовательности, гомологичные белкам SARS-Cov2. Индуцированные антитела будут соответственно проявлять перекрестную активность, обеспечивая бессимптомное носительство SARS-Cov2 (нестерильный иммунитет). Введение на этом фоне вакцины против SARS-Cov2 будет (в лучшем случае) практически неэффективным из-за превалирования активации его иммуноэпитопами клеток-памяти ИС, сформировавшихся ранее к иммуноэпитопам патогенов перенесенных инфекций либо после прививки без формирования иммунной памяти к самому SARS-Cov-2, т.е. срабатывает механизм иммунного импринтинга. Уже показано существование у индивидуумов, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровавших от него, Т-клеток с перекрестной активностью к доминантным иммуноэпитопам S-белка SARS-Cov2 и иммуноэпитопам вируса гриппа А и вирусам герпеса, ставящее под сомнение возможность проявления резистентности к SARS-Cov2 за счет иммунитета, сформировавшегося к другим коронавирусам, вызывающим сезонные простудные заболевания [41]. Бессимптомное носительство патогена может быть связано и с вирусостатическим эффектом, реализуемым ВИС.

Что же касается возможности возникновения иммунного конфликта при вакцинации в случае бессимптомного носительства SARS-Cov-2, то она сопряжена с риском индукции иммунной толерантности к SARS-Cov-2 (анергии) из-за перегрузки организма супердозой его антигенов: инфекционная нагрузка + вакцинная нагрузка. В экспериментальной иммунологии хорошо известен прием индукции толерантности ИС к антигену путем введения в организм его супердозы. Природными феноменами иммунной толерантности, также обусловленными перегрузкой организма антигенами, служат онкогенез, развитие которого обусловлено подавлением реактивности ИС на опухолевые антигены, и беременность, в норме протекающая при взаимной толерантности ИС матери к антигенам плода и ИС плода к антигенам матери. В обоих случаях изменение антигенного состава в организме протекает медленно. Введенная же дважды бессимптомному носителю SARS-Cov-2 вакцина может вызвать антигенную (по SARS-Cov-2) перегрузку и блокировать ранее установившийся контроль ИС над вирусом. Возникший иммунный конфликт может протекать по различным непредсказуемым вариантам и служить одним из объяснений случаев быстрого ухудшения состояния после вакцинации.

осложнения Возможны при вакцинации и у переболевшего Covid-19. В условиях продолжающейся пандемии он не изолирован от SARS-Cov-2 в окружающей среде и противостоит вирусу благодаря происшедшим изменениям в его ИС, в частности, выработкой на оптимальном (для его организма) уровне антител к SARS-Cov-2. При наличии в S-белке большого числа последовательностей, гомологичных белкам человека, повторная антигенная вирусная нагрузка ИС вакцинированием чревата возникновением дисрегуляции и нарушения гомеостаза клеток ИС, развитием непредсказуемых аутоиммунных осложнений [2,12,20].

Сообщения о повторном заражении после ранее перенесенной инфекции SARS-Cov-2, как и появление новых его штаммов, ставят несколько вопросов: существует ли длительный иммунитет после перенесенной инфекции, обеспечат ли длительный иммунитет к SARS-Cov-2 вакцины, не обречено ли человечество теперь подвергаться эпидемиям SARS-Cov-2, возможно, не так часто, как ежегодным эпидемиям гриппа, но регулярно?

В текущем периоде активного распространения пандемии выводы о длительности иммунитета к SARS-Cov-2 по времени сохранения в организме антител у переболевших Covid-19 представляются, возможно, поспешными. Хотя известно, что прочная иммунологическая память может поддерживаться в течение многих лет после единичного контакта с патогеном либо с его антигеном (посредством вакцинации), эффективный

механизм поддержания иммунологической памяти – повторяющийся контакт индивидуума с антигеном патогена, о чем свидетельствуют данные эпидемиологических исследований районов с эндемическими заболеваниями. По аналогии с эндемическими заболеваниями на данном этапе пандемии длительное сохранение антител к SARS-Cov-2 у переболевших Covid-19 может подкрепляться сохраняющейся и даже все более нарастающей циркуляцией коронавирусов среди населения.

Поскольку и векторные вакцины, и мРНК-вакцины обнаруживают высокую эффективность в индукции образования антител к SARS-Cov-2 (у более 90 % привитых), полезность обеих типов вакцин в блокировании распространения пандемии (как ближайшей цели в борьбе против Covid-19) не следует подвергать сомнению, если не произошло смены штамма либо новый штамм сохраняет чувствительность к используемой вакцине. Первые официальные данные минздрава Израиля (первой страны в мире, где прививкой мРНК-вакциной компании Pfizer охвачена большая часть населения) свидетельствуют о том, что среди вакцинированных заболеваемость более чем на порядок ниже уровня заболеваемости всего населения Израиля.

Неопределенность в отношении вакцин заключается в том, насколько быстро на фоне терапии и иммунной защиты, формируемой вакцинацией, будут возникать новые штаммы SARS-Cov-2. Так как используемые ныне вакцины штаммоспецифичны, то худшим сценарием текущего развития пандемии Covid-19 будет утрата (из-за возникновения резистентных штаммов SARS-2) протективного потенциала вакцин задолго до окончания пандемии, т.е. привитый, как и переболевший Covid-19, могут заболеть Covid-19 повторно в течение пандемии.

Проявляющаяся мутабельность SARS-Cov-2 на протяжении пандемии будет менять оценки и прогнозы ее развития и побуждать пересматривать стратегии противостояния ей. Быстрая смена штаммов SARS-Cov-2, порождающих всплески новых волн заражения населения, подводит к необходимости использования разных стратегий в борьбе против инфекции, учитывая, конечно, опыт по созданию вакцин против ВИЧ и вирусов гриппа. Сезонный параллелизм гриппозной и коронавирусной инфекций естественно стимулирует исследователей к созданию комбинированной вакцины против вирусов гриппа и SARS-Cov-2. Аргументом для такого поиска может служить упомянутое выше выявление у индивидуумов, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровевших от него, Т-клеток с перекрестной активностью к доминантным иммуноэпитопам S-белка SARS-Cov2 и иммуноэпитопам вируса гриппа [41].

Как известно, попытки создания универсальных вакцин против этих вирусов натолкнулись на трудно преодолимые проблемы. Среди них возникновение резистентных мутантов к антителам с перекрестной

активностью, наличие выраженной аутореактивности у моноклональных антител с перекрестной активностью и отсутствие адекватной экспериментальной модели, которая имитировала бы инфекционный процесс и формирование иммунного ответа к инфекции у человека. Кроме того, синтез антител с широким профилем активности является редким событием, пул В-клеток-предшественников, запрограммированных на синтез таких антител, немногочисленный, а сами эти антитела обладают аномальной структурой – более длинными вариабельными структурами Н-цепей, порождаемыми множеством соматических мутаций их генов в герминативных центрах [42].

Даже при нацеливании комбинированной вакцины на противостояние лишь сезонной эпидемии сложность в ее создании будет определяться выбором антигенов-мишеней, представляющих, с одной стороны, известные типы и подтипы вируса гриппа и установившуюся социркуляцию штаммов SARS-Cov-2, с другой стороны. Возможно, следуя обновленной концепции дизайна вакцин, утверждающей важность дополнительного включения в них, наряду с антигенами, консервативными у разных штаммов, компонентов, нацеленных и на формирование НИ [45,46], будет создана комбинированная вакцина, эффективная на протяжении нескольких эпидсезонов и против гриппа, и против коронавирусов. В этой связи нельзя не упомянуть о разработке альтернативной вакцины против SARS-Cov2 в Санкт-Петербургском Институте экспериментальной медицины. Платформой кандидатной вакцины служат молочнокислые бактерии-пробиотики, в которые встроен фрагмент S-белок коронавируса. а вводится вакцина в организм перорально в виде кефира или йогурта.

Перспективы ОРВИ

Поскольку в белках SARS-Cov-2 содержатся последовательности, гомологичные белкам вирусов, вызывающих OPBИ, то это могло бы быть основой для вакцин против SARS-Cov-2, аналогично вакцинам против оспы и кори, обеспечивать защиту против вирусов, вызывающих OPBИ, т.е. формировать гетерогенный иммунитет [2,20]. Его действия могут быть разнонаправленными, и по прошествии пандемии COVID-19 потребуется эпидемиологический анализ влияния вакцинации против SARS-Cov-2 и самой инфекции на иммунитет к другим инфекционным патогенам, сформировавшийся в результате предшествовавших прививок или перенесенных инфекций.

То, что SARS-Cov-2 способен влиять на эпидемиологию других вирусов, отчетливо заметно в резком снижении заболеваемости гриппом в эпидсезоне 2020–2021 гг. (см. данные по России «Эпидситуация», www.influenza. spb.ru) на фоне продолжающейся пандемии COVID-19, обусловленном, возможно, интерференцией между обоими вирусами. Вероятным

уровнем проявления интерференции могло бы быть комплементарное взаимодействие фрагментов их геномов. Включение в геном вируса, комплементарной последовательности другого вируса, могло бы служить памятью о существовании конкурента (противника) за овладение одним и тем же хозямном и соответственно средством противодействия конкуренту при коинфицировании, являясь аналогией системы CRISPR/ Cas бактерий и архей [44].

Компьютерный анализ геномов SARS-Cov-2, вирусов гриппа типов А (H1N1, H3N2) и В (линии Victoria и Yamagata) подтвердил наличие у них комплементарных последовательностей. (В таблице 2 ради краткости по каждому вирусу в качестве примера приводится одна комплементарная пара.) Доминирование SARS-Cov-2 над вирусами гриппа предопределяется большим размером первого и соответственно большей в нем плотностью комплементарных последовательностей. Весь цикл репликации SARS-2 происходит в цитоплазме клетке, что могло бы способствовать блокированию коронавирусом вируса гриппа уже на стадии вхождения последнего в клетку, предотвращая цикл его репликации в ядре клетки.

Риновирус, респираторно-синцитиальный вирус и вирусы парагриппа человека, вызывающие ОРВИ, проявляют, как и вирусы гриппа, сезонный параллелизм с SARS-Cov-2. Геномы всех трех вирусов имеют множество последовательностей, комплементарных геному SARS-Cov-2 (см. табл. 2), что так же, как и в случае вирусов гриппа, может предотвращать их коинфекцию дыхательных путей с SARS-Cov-2. По-видимому, к лету 2021 г. прояснятся результаты развертывающейся в мире вакцинации против SARS-Cov-2 и с ними – эпидемиологические оценки вакцин, включая и изменения вкладов каждого из патогенов в возникновение ОРВИ. Подобно вирусу гриппа, эволюция SARS-2 в итоге, возможно, приведет к становлению сезонных коронавирусных эпидемий с тенденцией интерферирования распространения вирусов гриппа и других вирусов, вызывающих ОРВИ.

Гетерогенный коллективный иммунитет и вакцинопрофилактика в России

В России уже наметился отчетливый тренд снижения заражаемости SARS-Cov-2. Если в 2020 г. он проявился поздней весной (в мае), то ныне спад происходит в разгар зимы, опрокидывая прогнозы наступления его к летнему периоду, с повышением температуры окружающей среды, неблагоприятствующим размножению вируса. Стартовавшая в декабре 2020 г. кампания вакцинации еще далека от достижения того уровня охвата населения (> 60–70%) России, который обрывает распространение пандемии. На момент выхода статьи из печати (начало марта, 2021 г.) в России, например, было вакцинировано менее 3% населения, и поэтому мало оснований уповать на «чудотворность»

Таблица 2. Комплементарные последовательности между PHK SARS-Cov-2 и PHK вирусов, вызывающих OPBU Table 2. The complementary sequences between influenza virus SARS-Cov-2 RNA and RNA of viruses of acute respiratory infection

TCATTGCCTACACTATGTCAC	2074-2095 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
	2220-2199 полимераза, PB2 /polimerase, PB2 A/H1N1/ District Of Columbia/14/2020
TTTTCCAATGTTACTTGGTTC	174- 195 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
	2153-2132 полимераза, PB2 /polimerase, PB2 A/H3N2/ California/52/2020 2020/03/09
TGGTGTCAGTGTTATAACACC	1778-1799 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
. . .	146- 125 гемагглютинин/hemagglutinin B/Victoria/England/12055/2020
TTAGGTGACATCTCTGGCATT	3495-3516 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
AAGAAACTGTAGAGACCGTAA	465- 444 нуклеопротеин/nucleoprotein B/Yamagata/Connecticut/08/2020
GTTATTTTAAAATATATTCTA	595- 616 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
CTAGAAATTTTATATGAGAT	14028-14007 респираторно-синцитиальный вирус respiratory syncytial virus B strain 16B7
ACAAATTTTACTATTAGTGTT	2145-2166 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
	3746-3725 риновирус человека штамм 89
	human rhinovirus 89
TGCAGATTCATTTGTAATTAG	1187-1208 S-белок/S-protein, SARS Wuhan-Hu-1
. . . .	3562-3541 вирус парагриппа человека 1

Примечание: A – аденин, G – гуанин, C– цитозин, T – тимин. Note: A – adenine, G – guanine, C– cytosine, T – thymine

вакцины. (Ее вклад, несомненно, проявится отчетливо позднее с ростом числа вакцинированных.) Что же тогда привело к январскому и продолжающемуся спаду второй волны пандемии Covid-19 в России?

Конечно, прежде всего четкая организация деятельности системы здравоохранения государства и эффективность предпринятых противоэпидемических мер. Не последнюю роль играет и действующий в России Национальный календарь профилактических прививок, который, как представляется в аспекте континуума пептидного (иммуноэпитопного) родства вирусных белков [12,19], сформировал ранее у значительной части населения страны гетерогенный коллективный иммунитет.

Можно предложить следующее объяснение особенности протекания пандемии Covid-19 в России. К настоящему моменту в России численность популяции, восприимчивой к Covid-19, сократилась до того уровня, когда трансмиссия коронавируса среди населения блокируется превосходящим числом невосприимчивых к нему. Преобладающую долю последних (помимо переболевших Covid-19 и постепенно нарастающего числа вакцинированных) составляют те, у которых в результате вакцинации в рамках Национального календаря сформировался гетерогенный коллективный иммунитет, оказавшийся ныне эффективным против SARS-Cov2. Если в России не произойдет распространения нового контагиозного штамма коронавируса, то, вероятно, пандемия будет блокирована при низком уровне вакцинации населения.

Human parainfluenza virus 1

Для аргументации высказанного предположения обратимся, с одной стороны, к списку вакцин,

регламентированных Национальным календарем профилактических прививок, и, с другой стороны, к списку вирусов, с которыми белки SARS-Cov-2 имеют гомологичные последовательности. В числе обязательных - прививки против гепатита В, полиомиелита, кори, паротита, краснухи, гриппа. (Нельзя не упомянуть и противотуберкулезную вакцину БЦЖ, обеспечивающую неспецифическую защиту против других инфекционных патогенов.) В числе вирусов, имеющих в своих белках последовательности, гомологичные фрагментам S-белка SARS-Cov-2, вирусы гриппа типов А и В, гепатитов А, В, С и Е, кори, паротита, краснухи, полиомиелита, риновирус, все типы вируса герпеса, респираторно-синцитиальный вирус, ротавирусы и др. [2,20], т.е. вирусы первого списка полностью содержатся во втором и, следовательно, наличие у национальной программы вакцинопрофилактики России потенциала формировать у населения страны коллективный гетерогенный иммунитет к разным инфекциям, в том числе и к SARS-Cov2. Выявление у индивидуумов, не инфицированных SARS-Cov2 либо выздоровевших от него, Т-клеток с перекрестной активностью к доминантным иммуноэпитопам S-белка SARS-Cov2 и иммуноэпитопам вирусов гриппа и герпеса [41], подтверждает, что противостояние организма тому или инфекционному патогену не исчерпывается участием вырабатываемых к нему специфических антител или Т-клеток и может быть успешным за счет гетерологичного иммунитета. Им можно объяснить бессимптомное носительство SARS-Cov2 у большинства населения.

Уникальность SARS-Cov-2 заключается в существовании множественного родства белков SARS-Cov-2 с другими вирусами, обусловленного крупными размерами генома SARS-Cov-2 и самого S-белка (самый крупный из поверхностных белков вирусов). По этой же причине не исключено обнаружение в постпандемическом периоде у самой вакцины против SARS-Cov-2 иммунного эффекта против других вирусных инфекций. Сама же пандемия Covid-19 явилась проверкой не только эффективности разных систем здравоохранения, но и широты гетерогенного коллективного иммунитета, формируемой спецификой национальных программ вакцинопрофилактики.

Литература

- 1. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses. 2019;11(1). doi: 10.3390/v11010059.
- 2. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19 (2):13–30. https://doi:10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
- 3. Киселев О. И. Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов. 2014. Санкт-Петербург. Изд-во Росток. 316 с.
- 4. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L., Djannatian M., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. doi: 10.1101/2020.06.07.137802.
- Хаученко Е. П. Сложность патогенеза коагулопатии при COVID-19. Тромбоз, гемостаз и реология, 2020:(4):41–51. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0944.
- 6. Korber B., Fischer W. M., Gnanakaran S., et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARSCOV-2. bioRxiv. May 05, 2020. doi: 10.1101/2020.04.29.069054. [Preprint].
- 7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom 20 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
- 8. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M., Iranzadeh A., et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv, preprint, doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
- 9. Andreano E., Piccini G., Licastro D., Casalino L., et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. bioRxiv/preprint, doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
- 10. Starr T.N., Greaney A.J., Addetia A., Hannon W.W., et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. bioRxiv. Preprint, doi: 10.1101/2020.11.30.405472.
- 11. Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu E., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. bioRxiv preprint doi: 10.1101/2020.11.17.387092.
- 12. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(5):4–17. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17.
- 13. Cohen J. Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream'. // Science. 2018. 362 (6419): 1094. doi: 10.1126/science.362.6419.1094
- 14. Nabel GJ, Fauci AS. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. Nat Med. 2010;16(12):1389–1391. doi: 10.1038/nm1210-1389.
- 15. Netea M.G., and Jos W.M. van der Meer1.Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. Cell Host & Microbe. 2017; doi. 10.1016/j.chom.2017.02.003.
- 16. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nature Reviews Immunology. 2020;20:375 –388. doi 10.1038/s41577-020-0285-6.
- 17. Gil A., Kenney L.L., Mishra R., et al, Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2015;109(1):62–69. doi: 10.1093/trstmh/tru198.
- 18. Selin LK, Wlodarczyk MF, Kraft AR, et al. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. Autoimmunity. 2011;44:328–347. doi:10.3109/08916934.2011.523277.
- Харченко Е. П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полиреактивность и аутореактивность антител. //Медицинская иммунология. 2015. Т.17, № 4. С. 335–346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
 Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(3):4–
- Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(3):4-20. https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20.
- 21. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
- Nathime Foundation of the Control of t
- 23. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. Annu. Rev. Virol. 2015;2:203–217. doi: 10.1146/annurevvirology-100114-055127.
- 24. Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. Annu. Rev. Virol. 2015;2:135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
- 25. Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Bapteste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. Genome Biol. Evol. 2014;6(9):2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
- 26. Georgiades K., Raoult D. How microbiology helps define the rhizome of life. Front Cell Infect Microbiol. 2012. doi: 10.3389/fcimb. 2012.00060.
- 27. Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. PLoS Genet. 2010;6(11):e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
- Belyi V.A., Levine A.J., Skalka A.M. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient Bornavirus and Ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. PLOS Pathog. 2010;6(7):e1001030. doi:10.1371/journal.ppat.1001030.
- 29. Suntsova M., Garazha A., Ivanova A., et al. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. Cell. Mol. Life Sci. 2015;72:3653–3675. doi: 10.1007/s00018-015-1947-6.

Проблемные статьи

Problem-Solving Article

- Zhang L., Richards A., Khalil A., Wogram E., et al. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.12.12.422516. 30.
- 31. Zhdanov VM. Integration of viral genomes. Nature 1975;256:471–473.
- Klenerman P, Hengartner H, Zinkernagel RM. A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. Nature. 1997;390:298-301.
- Khatchikian D, Orlich M, Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. Nature. 1989;340(6229):156-157. doi: 10.1038/340156a0.
- Romanova LI, Blinov VM, Tolskaya EA, et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA 34. genomes. Virology. 1986;155(1):202–213.
- Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. Эпидемиология 35. и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5): https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14.
- Alberer M, Gnad-Vogt U, von Sonnenburg F, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first in human phase 1 clinical trial. Lancet 2017 Sep 25;390(10101):1511–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31665-3.
- 37 Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nature Immunology. 2017;18(7):716-724. doi:10.1038/ni.3731.
- 38. Fischer, S., et al. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. Blood 2007;110:2457–2465.
- 39. Kannemeier, C., et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2007;104;6388–6393.
- Dan Ge, Qiqi Du, Bingqing Ran, et al. The neurotoxicity induced by engineered nanomaterials. International Journal of Nanomedicine 2019;14:4167-4186. doi: 10.2147/ 40.
- Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. bioRxiv 2020. Preprint. doi:10.1101/2020.11.03.367375.
- 42. Харченко Е.П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5):70–84. https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84.
- Servick K. Coronavirus creates a flu season guessing game. Science 2020;369(6506):890–891. doi: 10.1126/science.369.6506.890.
- Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5):4-14https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14.
- Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M. G., Sancho D. et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. Front. Immunol. 2018;9:2936. doi: 10.3389/fimmu.2018.02936.
- Hajishengallis G., Li X., Mitroulis I., Chavakis T. Trained innate immunity and its implications for mucosal immunity and inflammation. Adv Exp Med Biol. 2019;1197:11–26. doi:10.1007/978-3-030-28524-12.

References

- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses. 2019;11(1). doi: 10.3390/v11010059.
- 2. Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Characteristics of Structural Proteins, Contagiousness, and Possible Immune Collisions. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(2):13–30 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
- Kiselev O.I. Pregnancy, immunosuppression, influenza and the placental expression of endogenous retroviruses. 2014. St. Petesburg. Publisher «Rostok». 316 p. (In Russ.).
- 4. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L., Djannatian M., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. doi: 10.1101/2020.06.07.137802.
- Kharchenko E. P. The complexity of coagulopathy pathogenesis in COVID-19. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2020;(4):41-51 (In Russ.). doi:10.25555/THR.2020.4.0944. 5.
- Korber B., Fischer W. M., Gnanakaran S.. et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARSCOV-2. bioRxiv. May 05, 2020. doi: 6. 10.1101/2020.04.29.069054. [Preprint].
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom 7. 20 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
- Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M., Iranzadeh A., et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv, preprint, doi: 10.1101/2020.12.21.20248640. 8.
- Andreano E., Piccini G., Licastro D., Casalino L., et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. bioRxiv/preprint, doi: 9. 10.1101/2020.12.28.424451.
- Starr T.N., Greaney A.J., Addetia A., Hannon W.W., et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. bioRxiv. Preprint, doi: 10.1101/2020.11.30.405472.
- Cohen A.A., Gnanapragasam P.N.P., Lee Yu E., et al. Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. bioRxiv preprint doi: 10.1101/2020.11.17.387092.
- 12. Kharchenko EP. Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(5):4–17 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17.
- Cohen J. Universal flu vaccine is 'an alchemist's dream! // Science. 2018. 362(6419): 1094. doi: 10.1126/science.362.6419.1094.
- Nabel GJ, Fauci AS. Induction of unnatural immunity: prospects for a broadly protective universal influenza vaccine. Nat Med. 2010;16(12):1389–1391. doi: 10.1038/ 14. nm1210-1389.
- 15. Netea M.G., and Jos W.M. van der Meer 1. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. Cell Host & Microbe. 2017; doi. 10.1016/j.chom. 2017.02.003.
- Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nature Reviews Immunology. 2020;20:375 –388. doi 10.1038/s41577-020-0285-6.
- Gil A., Kenney L.L., Mishra R., et al, Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyq., 2015;109(1):62–69. doi: 10.1093/ 17 trstmh/tru198.
- Selin LK, Wlodarczyk MF, Kraft AR, et al. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. Autoimmunity. 2011;44:328-347. doi:10.3109/08916934.2011.523277.
- 19. Kharchenko E.P. Immune Epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies. Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 335–346 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.

 Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Complexity of Infection Pathogenesis, the Search of Vaccines and Possible Future Pandemics. Epidemiology and Vaccinal
- 20. Prevention. 2020;19(3):4–20 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20.
- Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
- Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines a new era in vaccinology. Nature Reviews | Drug Discovery Volume 2018;17:261–279. doi:10.1038/ nrd.2017.243.
- 23. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. Annu. Rev. Virol. 2015;2:203-217. doi: 10.1146/annurevvirology-100114-055127.
- Johnson W.E. Endoaenous Retroviruses in the Genomics Era. Annu. Rev. Virol. 2015;2:135–159. doi: 10.1146/annurev-viroloav-100114-054945.
- Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Bapteste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. Genome Biol. Evol. 2014;6(9):2195-2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
- Georgiades K., Raoult D. How microbiology helps define the rhizome of life. Front Cell Infect Microbiol. 2012. doi: 10.3389/fcimb. 2012.00060
- Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. PLoS Genet. 2010;6(11):e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
- 28. Belyi V.A., Levine A.J., Skalka A.M. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient Bornavirus and Ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. PLOS Pathog. 2010;6(7):e1001030. doi:10.1371/journal.ppat.1001030.
 Suntsova M., Garazha A., Ivanova A., et al. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. Cell. Mol. Life Sci. 2015;72:3653–3675. doi:
- 10.1007/s00018-015-1947-6.
- Zhang L., Richards A., Khalil A., Wogram E., et al. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.12.12.422516.
- Zhdanov VM. Integration of viral genomes. Nature 1975;256:471–473.
- Klenerman P, Hengartner H, Zinkernagel RM. A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. Nature. 1997;390:298–301.
- Khatchikian D, Orlich M, Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. Nature. 1989;340(6229):156–157. doi: 10.1038/340156a0.
- Romanova LI, Blinov VM, Tolskaya EA, et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA genomes. Virology. 1986;155(1):202–213.
- Kharchenko EP. The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human its Possible Influence on Vaccination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019;18(5): 4–14 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14.
- $Alberer\,\textit{M}, \textit{Gnad-Vogt}\,\textit{U}, \textit{von}\, \dot{\textit{Sonnenburg}}\,\textit{F}, \textit{et al.}\, \textit{Safety}\, \textit{and}\, \textit{immunogenicity}\, \textit{of}\, \textit{a}\, \textit{mRNA}\, \textit{rabies}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{vaccine}\, \textit{in}\, \textit{healthy}\, \textit{adults}; \textit{an}\, \textit{open-label}, \textit{non-randomised}, \textit{prospective}, \textit{first}\, \textit{open-label}, \textit{open$ in human phase 1 clinical trial. Lancet 2017 Sep 25;390(10101):1511–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31665-3.

- 37. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nature Immunology. 2017;18(7):716–724. doi:10.1038/ni.3731.
- 38. Fischer, S., et al. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. Blood 2007;110:2457–2465.
- 39. Kannemeier, C., et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2007;104;6388–6393.
- 40. Dan Ge, Qiqi Du, Bingqing Ran, et al. The neurotoxicity induced by engineered nanomaterials. International Journal of Nanomedicine 2019;14:4167–4186. doi: 10.2147/ IJN.S203352.
- 41. Mahajan S., Kode V., Bhojak K., Magdalene C.M., et al. Immunodominant T-cell epitopes from the SARS-CoV-2 spike antigen reveal robust pre-existing T-cell immunity in unexposed individuals. bioRxiv 2020. Preprint. doi:10.1101/2020.11.03.367375.
- 42. Kharchenko EP. The Search for a Universal Influenza Vaccine: Possibilities and Limitations. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019;18(5):70–84 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84.
- 43. Servick K. Coronavirus creates a flu season guessing game. Science 2020; 369 (6506): 890-891. doi: 10.1126/science.369.6506.890.
- 44. Kharchenko E.P. Occurrence of small homologous and complementary fragments in human virus genomes and their possible role. Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 393–404 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.
- 45. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M. G., Sancho D. et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. Front. Immunol. 2018;9:2936. doi: 10.3389/fimmu.2018.02936.
- 46. Hajishengallis G., Li X., Mitroulis I., Chavakis T.Trained innate immunity and its implications for mucosal immunity and inflammation. Adv Exp Med Biol. 2019;1197:11–26. doi:10.1007/978-3-030-28524-12.

Об авторе

 Евгений Петрович Харченко – д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, PAH. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru.

Поступила: 31.01.2021. Принята к печати: 11.01.2021.

Контент доступен под лицензией СС ВУ 4.0.

About the Author

 Eugene P. Kharchenko – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russia, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro. children@mail.ru.

Received: 31.01.2021. Accepted: 11.01.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

информация воз

Мир начинает осознавать необходимость равноправного доступа к вакцинам Пресс-релиз от 19 февраля 2021 г.

«Мир находится на грани катастрофического морального провала, цена которого будет оплачена жизнями и средствами к существованию в беднейших странах мира.» Д-р Тедрос Адханом Гебрейесус, Генеральный директор ВОЗ, 18 января 2021 г.

По прошествии половины 100-дневного срока, установленного Генеральным директором Всемирной организации здравоохранения д ром Тедросом Адханомом Гебрейесусом, формируется движение, которое объединяет людей и организации под лозунгом равноправного доступа к вакцинам. ВОЗ приветствует новые обязательства, принятые Францией, Соединенным Королевством Великобритании и Северной Ирландии и Соединенными Штатами Америки в отношении справедливого распределения вакцин против COVID-19. Движение, поддержанное 190 странами и территориями, представляет собой глобальный механизм, который обладает наибольшими возможностями обеспечить мир вакцинами и остановить пандемию COVID-19. «Движение за равноправный доступ к вакцинам набирает силу, и я приветствую решимость мировых лидеров выполнить поставленную задачу, приняв новые обязательства, с тем чтобы действительно положить конец пандемии, и с этой целью поделиться дозами вакцин и увеличить финансирование COVAX, - завил Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус. -Мы не можем работать в обычном режиме, странам необходимо срочно поделиться дозами вакцин и технологией, расширить масштабы производства и обеспечить устойчивые поставки вакцин, с тем чтобы все люди во всех странах мира могли получить прививку»

Уже почти 7000 человек и сотни организаций подписались под Декларацией о равноправном доступе к вакцинам, которая напрямую призывает правительства и производителей ускорить процедуры одобрения и нарастить производство путем обмена знаниями и технологиями, а также обеспечить справедливое распределение доз вакцин. Она

также содержит конкретный призыв начать с вакцинации всех медико-санитарных и социальных работников, которые в течение более одного года находятся на переднем крае борьбы с пандемией.

Главы государств и звезды спорта, например Грожан, международные организации, включая ЮНИСЕФ, Программу развития ООН, организацию «ООН женщины» и Всемирную продовольственную программу, спортивные организации. такие как Международный олимпийский комитет, Международный совет регби и ФИФА, организации, занимающиеся вопросами веры, гендерного равенства и развития молодежи, и организации гражданского общества, такие как группа «Старейшины», Всемирный совет здравоохранения, группа Nursing Now, Сеть за противодействие пандемии, Партнерство «ВОУЗ-2030» и организация «Женщины в глобальном здравоохранении»*, а также многие другие присоединяются к широкому движению, признающему необходимость справедливого распределения вакцин как с моральной и экономической точки зрения, так и для обеспечения глобальной безопасности.

Ширится движение за равноправный доступ к вакцинам, и для того чтобы мутации вируса не подорвали применение технологий здравоохранения и не воспрепятствовали и без того вялому экономическому подъему, необходимо, чтобы лидеры проявили решимость для обеспечения возможно скорейшей ликвидации пандемии. Мы призываем как отдельные лица, так и организации повсеместно присоединиться к этой важной работе.

Источник: https://www.who.int/campaigns/ annual-theme/year-of-health-and-careworkers-2021/vaccine-equity-declarationl