

Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов

Е. П. Харченко*

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

Резюме

Актуальность. Три вакцины, сконструированные на основе разных аденовирусных векторов, несущих S-белок коронавируса SARS-Cov-2, уже находятся на третьей стадии клинических испытаний. Из них оксфордская вакцина ChAdOx1 nCov-19 вызвала у испытуемых неврологические осложнения. **Цель** данного исследования состояла в иммуноинформационном анализе белков аденовирусов и нервной и иммунной систем человека на содержание в них гомологичных последовательностей, в оценке потенциальных рисков использования аденовирусных векторов и обсуждении возможных механизмов индуцирования ими иммунного поражения нервной системы. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы последовательности 449 белков нервной системы и 278 белков ИС человека. В анализ были включены 8 структурных белков аденовирусов (таблицы 1-3) HA5, HA26, ChAdY25 и SA3, а также S-белок коронавируса SARS-Cov-2. Источником первичных структур белков служили доступные по Интернету базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>). **Результаты.** Среди исследованных штаммов аденовирус ChAdY25 отличался наиболее высоким содержанием последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека (а также к белкам иммунной системы), которые могли бы индуцировать иммуновоспалительное повреждение в организме. У аденовируса HA26 наименьшее количество гомологичных последовательностей. **Заключение.** Среди исследованных аденовирусных векторов у аденовируса ChAdY25, используемого в оксфордской вакцине ChAdOx1 nCov-19, потенциально наибольший риск вызывать неврологические осложнения из-за высокой иммунной уязвимости нервной системы.

Ключевые слова: вакцины, аденовирусы, векторы, Covid-19, нервная система, осложнения

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 4–17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>.

Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors

EP Kharchenko**

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

Abstract

Relevance. The vaccine against the SARS-Cov-2 coronavirus is considered as the most promising approach to curb (tame) a current pandemic and prevent new one. Three vaccines (AstraZeneca's ChAdOx1 nCov-19, CanSino's vaccine and Russia's Sputnik V one) are in Phase III clinical trials and have the S protein as immunogen but different adenovirus vectors. It is known adverse neurological events associated with the ChAdOx1 nCov-19 vaccine. **Aim** is to investigate the distribution of homologous sequences of adenovirus proteins in human nervous and immune systems proteins, estimate potential risks of using adenovirus vectors in vaccines and discuss possible mechanisms inducing immune damage in the nervous system. **Materials and methods.** For the computer analysis of peptide (immune epitope) relationship between adenovirus structural proteins and human proteins, the search of homologous sequences was made. All protein sequences were used from databases available on the INTERNET. **Results.** Among adenoviruses (HA5, HA26, ChAdY25, and SA3) ChAdY25 has the highest content of sequences homologous to human nervous system proteins that may be the cause of autoimmune complications in vaccination. **Conclusion:** In AstraZeneca's ChAdOx1 nCov-19 vaccine there are a large number of peptide sequences homologous to human nervous system proteins and it allows to predict the possible risks with this vaccine.

Keywords: vaccines, Covid-19, adenoviruses, vector, complication, nervous system

No conflict of interest to declare.

For citation: 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.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>.

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

Введение

С помощью вакцин человечеству удалось избавиться от ряда опасных инфекций, и сегодня в противостоянии коронавирусной пандемии на них возлагается большая надежда. В поиски надежной вакцины включилось множество научных коллективов в разных странах. Некоторые из кандидатов в вакцины уже находятся на третьей стадии клинических испытаний, и среди лидеров вакцины, сконструированные на основе разных аденовирусных векторов, несущих S-белок коронавируса SARS-Cov-2 [1–3].

Обязательной характеристикой любой вакцины является ее безопасность, но практически никогда не удается создать идеальную вакцину, т. е. в полной мере безвредную для всех. Причиной этому служит, прежде всего, невозможность одной вакциной охватить индивидуальные генетические особенности всех прививаемых, поэтому реалистичным представляется минимизировать риски возникновения поствакцинальных осложнений. Прогнозирование рисков ранее казалось трудной и даже неразрешимой проблемой, но прогресс последних лет в вирусологии, иммунологии и вакцинологии позволяет на основе биоинформационного, в частности иммуноинформационного, анализа предвидеть потенциальные риски вакцинных конструкций уже на стадии их проектирования, отсеивая небезопасные кандидаты.

В числе векторных вакцин против SARS-Cov-2, проходящих клинические испытания на III стадии, вакцина ChAdOx1 nCov-19 (известная также как AZD-1222 и основанная на использовании аденовируса ChAdY25 обезьяны), разработанная Оксфордским университетом (Великобритания) и компанией AstraZeneca, Ad5-nCov (CanSino) и Sputnik-V, созданные соответственно в Китае и России (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи). При клинических испытаниях AZD-1222 были выявлены неврологические осложнения, которые являются серьезным сигналом о существовании потенциальных рисков, связанных, наиболее вероятно, с высокой иммунной уязвимостью нервной системы. Вакцины CanSino и Sputnik-V основаны на человеческих аденовирусах соответственно типа 5 (HAd5) и 26 (HAd26), поражения нервной системы у привитых они не вызывали.

Поскольку в качестве коронавирусного иммуногена в вакцинах, сконструированных на основе разных аденовирусных векторов, представлен один и тот же S-белок, то основные их различия приходятся на аденовирусные платформы. Аденовирусный вектор можно было бы рассматривать в качестве потенциального «виновника» вакцинального (иммуновоспалительного) поражения нервной системы вакциной ChAdOx1 nCov-19.

Механизм поражения спинного мозга от вакцины ChAdOx1-nCov-19 мог бы возникнуть из-за наличия

в белках используемого аденовирусного вектора последовательностей, гомологичных белкам нервной системы, и реакцией на них иммунной системы образованием антител, реагирующих с белками нервной системы. Теоретически это предположение основывается на аналогии с поствакцинальными осложнениями, возникавшими при иммунизации во время пандемии гриппа A(N1H1) в 2009–2010 гг. [4] и вписывается в рамки концепции пептидного континуума родства белков (ПКРБ) и его частного проявления – иммуноэпитопного континуума родства белков (ИЭКРБ) [5]. Как известно, белки вируса-вектора не являются иммунологически инертными, и формирование к ним антител не исключает воздействия их на белки нервной системы, вызывая в ней патологический процесс. Сравнение белков аденовирусов HAd5, HAd26 и ChAdY25 по содержанию в них последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека, позволило бы оценить потенциальные риски использования этих аденовирусов в качестве векторов вакцин против SARS-Cov-2.

Цель данного исследования состояла в иммуноинформационном анализе белков аденовирусов и нервной системы человека на содержание в них гомологичных последовательностей, в оценке потенциальных рисков использования аденовирусных векторов и обсуждении возможных механизмов индуцирования ими иммунного поражения нервной системы.

Материалы и методы

Для компьютерного анализа были использованы последовательности 449 белков нервной системы и 278 белков иммунной системы человека. В анализ были включены 8 структурных ChAdY25 белков аденовирусов (табл. 1–3) HAd5, HAd26, и SAd3, а также S-белок коронавируса SARS-Cov-2. Источником первичных структур белков служили доступные в Интернете базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>). В иммунной привилегии мозга гуморальное звено адаптивной иммунной системы не ограничено [6], поэтому поиск гомологичных последовательностей был ориентирован лишь на пептиды, узнаваемые МНС класса II. Поскольку полость МНС II вмещает лишь пептиды длиной в 13–14 аминокислот и концы пептидов большей длины провисают вне торцов полости, не участвуя в иммунном узнавании, то применительно к МНС II отбирали лишь пептиды длиной в 14 аминокислот (P_{14}), и условно родственными принимались те из них, что проявляли с P_{14} в других белках идентичность по 9–14 позициям.

Для выявления доминирующей последовательности S-белка дополнительно были проанализированы первичные структуры S-белков 563 штаммов коронавирусов, циркулировавших в России на протяжении 2020 г., а также последних (по времени выделения) штаммов с секвенированным геномом, идентифицированных в Великобритании, Германии, Франции, Италии, Испании и Китае (5 штаммов

от каждой страны). Источником последовательностей S-белков служила база данных GISAID (<http://www.platform.gisaid.org>).

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изо-лейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин.

Результаты и обсуждение

Существует множество причин развития осложнений после вакцинации, и для лучшего понимания результатов настоящего исследования рассмотрим последовательно возможные механизмы формирования реактогенности у вакцин, в частности относительно вирусных векторов, и иммунной уязвимости мозга, обсуждая их в контексте патогенетического континуума (ПГК), эпигенетики и концепции ПКРБ.

К числу известных недостатков векторных вакцин относится способность самих векторов быть антигенами, иммунодоминантными и реактогенными. Вовлеченность выявленных в белках вирусных векторов пептидов, гомологичных белкам нервной и иммунной систем, в патогенез реактогенности или вакцинальных осложнений возможна как в составе самих структурных белков вирусных векторов, так и после их высвобождения при распаде белков. Их реактогенность (как отдельных белков и/или их пептидов, так и их комбинаций) может реализоваться прежде всего в контексте ПГК.

В общем случае ПГК можно рассматривать как совокупность возникающих под влиянием внешних и/или внутренних факторов нарушений в организме, изменяющих его общий регуляторный континуум, охватывающий все системы регуляции и реализующийся через множество сценариев. Для регуляторного континуума характерны вырожденность функции и связность между собой динамически развертывающихся программ регуляции отдельных систем и органов и их взаимное изменение при различных состояниях организма. Заметим, что связность регуляторных механизмов проявляется в том, что действие каждого из них не ограничивается влиянием только на одну систему или орган. Вырожденность (избыточность) функции состоит в способности элементов, которые структурно различны, выполнять одну и ту же функцию либо определять одно и то же состояние. Особенность вырожденности заключается в том, что ее результатом может быть проявление одной либо другой функции (механизма) в зависимости от контекста, в котором она реализуется. В этой связи важно подчеркнуть, что ПГК формируется сочетанием разных во времени и пространстве механизмов и устранение одного из них может быть

недостаточным, чтобы повлиять на проявления других механизмов, соучаствующих в ПГК [7].

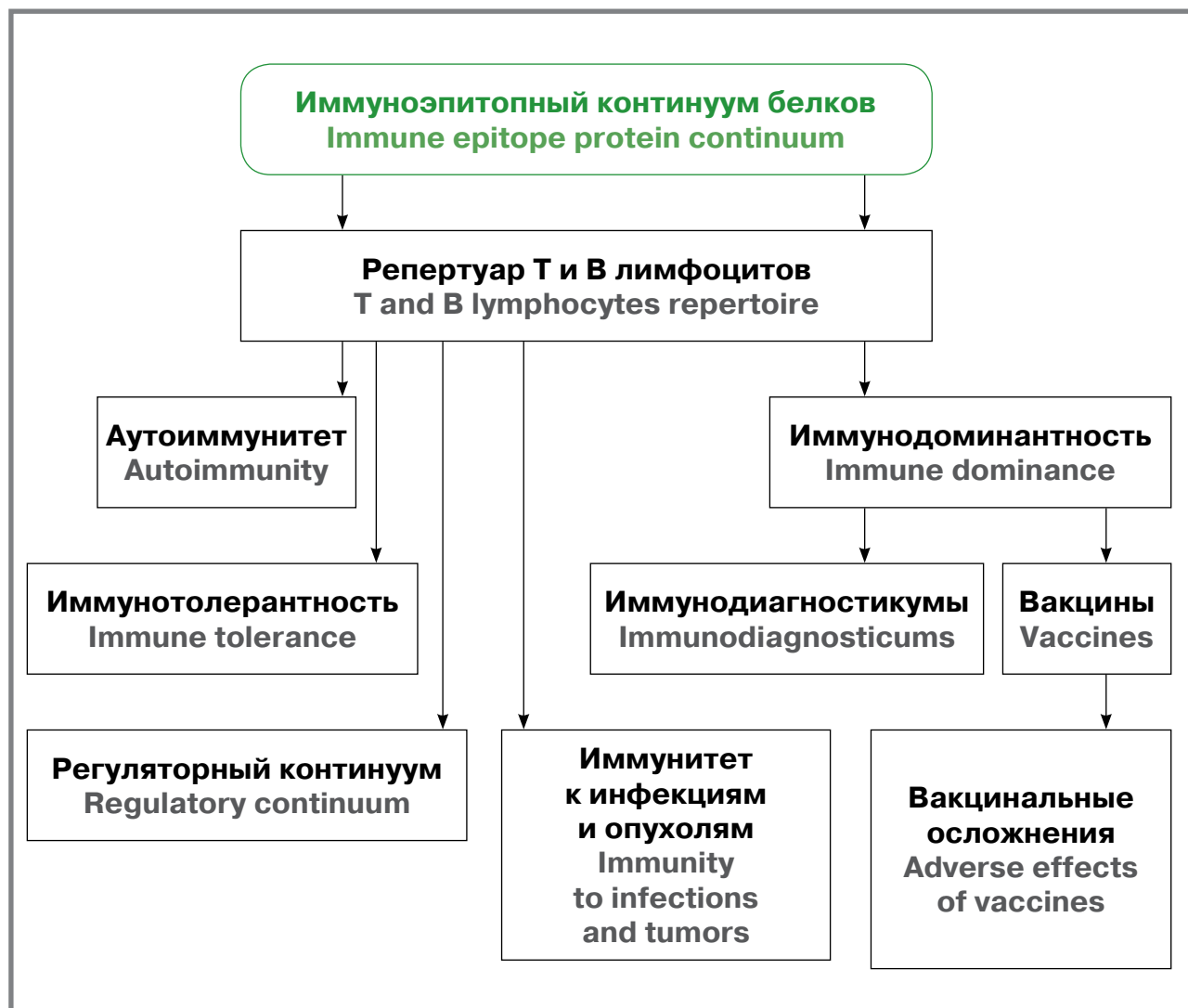
В патогенезе тяжелых поствакцинальных осложнений возможно участие и эпигенетических механизмов – наследуемых изменений в геноме, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности оснований ДНК и обусловлены структурными адаптациями областей хромосом. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эпигенетические изменения могут возникать на протяжении всей жизни – от эмбриональной стадии и до старости – как результат развития или физиологических и патологических процессов, влияния окружающей среды или, что хотелось бы подчеркнуть, случайного события [8], например, реактогенность вакцины, проявившаяся у привитого с редкой комбинацией гаплотипов МНС.

По своему проявлению эпигенетические эффекты могут быть такими же сильными, как и генетические, проявляясь в многостадийной и многоуровневой дезорганизации организма, передаваясь даже нескольким поколениям по мужской и женской линиям и при определенных обстоятельствах также реверсируясь. В проявлении эпигенетических эффектов задействованы различные молекулярные процессы: метилирование нуклеиновых кислот; модификации гистонов; позиционирование нуклеосом на ДНК; контроль транскрипции связывающихся с ДНК белков и некодирующими малыми и длинными РНК, контроль трансляции микроРНК и связывающимися с РНК белками. Среди них наиболее изученными являются метилирование ДНК, происходящее в цитозиновом основании в контексте дуплета CpG, и модификации гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др.) [9,10].

ПКРБ проявляется в рассеивании в первичных структурах белков родственных пептидов, соизмеримых по длине с иммунными эпитопами (ИЭ), по принципу: один и тот же мотив родственных пептидов (или ИЭ) содержится во множестве разных белков, и каждый белок содержит множество разных мотивов ИЭ. Это, по-видимому, позволяет обеспечивать презентацию большинства линейных ИЭ в белках экспрессированием в клетках тимуса, осуществляющего центральные механизмы иммунной толерантности, малой частью генома и, соответственно, селективировать подавляющее большинство аутореактивных клеток [5].

Адаптивная иммунная система возникла у позвоночных намного позднее формирования основных функциональных систем и вовлеченных в них белков. Предсуществование ПКРБ, охватывающего организмы разных ступеней эволюционного развития (в том числе вирусов и их хозяев), обрекло адаптивную иммунную систему формироваться и функционировать на предуготовленном ей ИЭКРБ, который вносит важный вклад в такие

Рисунок 1. Некоторые возможные проявления иммуноэпитопного континуума родства белков
Figure 1. Some possible manifestations of immune epitope continuum



свойства иммуноглобулинов, как полиреактивность и аутореактивность в отношении белков [5].

На рисунке 1 представлен свод некоторых возможных проявлений ИЭКРБ при функционировании иммунной системы, и одним из них является поствакцинальное осложнение.

В таблице 1 приведены показатели встречаемости в белках аденовирусов (использованных в качестве векторов в вакцинах против Covid-19) последовательностей, гомологичных белкам мозга человека. Наибольшее количество последних приходится на аденовирусный вектор АдУ25, использованный в вакцине ChAdOx1 nCov-19, что предопределяет больший риск возникновения потенциальных осложнений, затрагивающих нервную систему, а наименьшее – в Ад26, использованном в вакцине Sputnik-V, и, следовательно, минимальный риск поствакцинальных осложнений.

В таблице 2 приведены некоторые примеры пар гомологичных последовательностей ChAdY25 и белков нервной системы, в частности тех, которые

располагаются на поверхности клеток и соответственно наиболее уязвимы атакам иммунной системы. Примечательно, что аденовирусы отличаются как по спектру белков нервной системы, к которым у них содержатся гомологичные последовательности, так и по самим гомологичным последовательностям. Особенностью анализируемых белков аденовирусов является высокое содержание в них аланина и его протяженных блоков, что обусловило выявление с высокой частотой гомологичных белков нервной системы с аналогичными характеристиками. Примечательно, что в белках вектора НАд5, по сравнению с НАд26 и ChAdY25, присутствуют последовательности, гомологичные S-белку коронавируса SARS-Cov-2 (приведены в конце табл. 2). Дополнительно в таблице 1 для сравнения приведены также данные по белкам аденовируса SAd3, использованного в качестве вектора вакцины против вируса Эбола [11].

Сопоставление данных таблицы 1 по всем четырем проанализированным штаммам аденовирусов

Таблица 1. Распространенность P_{14} белков нервной системы, гомологичных белкам аденовирусов**Table 1. The occurrence (in nervous system proteins) of the peptides of 14 amino acid length homologous to adenovirus proteins**

Белки аденовируса Adenovirus proteins	N	Длина белков (в ак.) Length				P_{14}/P_{14}			
		Ad26	Ad5	Ad Y25	SAd3	Ad26	Ad5	Ad Y25	SAd3
Белок пентона Penton protein	60	519	571	532	504	0	60	20	3
Белок гексона Hexon protein	720	952	952	942	932	0	3	0	4
Белок фибры Fiber	36	374	581	443	546	0	8	4	0
Пре-протеин VI Pre-protein VI	360	234	250	243	256	9	0	0	1
Гексоновый переплетающий белок Hexon-interlacing protein	240	134	140	142	136	143	65	178	66
Пре-гексон связывающий белок IIIa Pre-hexon-linking protein IIIa	60	560	582	589	579	3	2	11	8
Пре-гексон связывающий белок VIII Pre-hexon-linking protein VIII	120	227	227	227	232	0	0	1	3
Пре-гистонподобный нуклеопротеин Pre-histonelike nucleoprotein	814–852	195	198	193	185	34	67	17	20
Общее количество Total						189	205	231	105

Примечание: N – количество белка в вирусе; ак – аминокислоты; P_{14} – P_{14} белков нервной системы, гомологичные белкам аденовирусов.
 Notes: N – the number of a protein in virion; aa- amino acid; P_{14} – peptides of 14 amino acid length

свидетельствуют о том, что, во-первых, различные серотипы аденовирусов как человека, так и обезьяны сильно отличаются по содержанию в их белках последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека, и, во-вторых, среди сравниваемых аденовирусов ChAdY25 выделяется наибольшим количеством таких последовательностей, что дополнительно аргументирует высокие риски его использования в качестве вакцинного вектора, а SAd3 предстает как наиболее перспективный вектор не только для вакцин против вируса Эбола.

Для сравнения нами был выполнен анализ встречаемости в белках аденовирусов последовательностей, гомологичных белкам иммунной системы человека (табл. 3). Наибольшее количество их приходится опять-таки на аденовирусный вектор ChAdY25, а наименьшее – на HAd26, и, следовательно, с первым вектором связан наибольший, а со вторым – наименьший риск возникновения осложнений с дисрегуляцией иммунной системы. В этой связи нельзя не упомянуть о худшем профиле безопасности при клинических испытаниях вакцины ChAdOx1 nCov-19, чем у использованной в качестве плацебо одной из лицензированных противоменингитных вакцин, независимо от того, применялся или нет парацетамол для облегчения побочных эффектов [12]. 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. Наилучший же показатель по содержанию последовательностей, гомологичных белкам иммунной системы, свойственен SAd3.

Обнаружение в вирусном белке последовательности, гомологичной белку человека, в лучшем случае, следует рассматривать по иммуногенности как потенциально «немую» при условии сохранности механизмов аутоотолерантности к соответствующему белку человека. В противном случае такая последовательность представляет риск возникновения аутоиммунной реакции. Механизм ее возникновения часто остается непонятным, прежде всего, из-за неясности – реализуется ли она через центральные или многочисленные периферические механизмы толерантности.

Индукция антител с перекрестной активностью ведет к связыванию их с гомологичными последовательностями, общими для хозяина и вирусного вектора, модулируя функциональное состояние органа или системы органов хозяина. Взаимодействие антител с белками возможно различными способами, и не исключена возможность связывания одного и того же антитела с несколькими белками, либо при наличии в одном и том же белке нескольких гомологичных последовательностей с ним будут связываться разные антитела. Эффект антител будет определяться, с одной стороны, их концентрацией и множественностью, а с другой стороны, множественностью распределения гомологичных последовательностей в белках. Одни

Таблица 2. Гомологичные последовательности между белками аденовируса ChY25 и белками человека
Table 2. Homologous sequences between the ChY25 adenovirus and nervous system proteins

S A A A A T A A V A T A S T (301-314)	Белок пентона Penton protein, ChY25/
	K-потенциалзависимый канал Potassium
S R A A A A A A V A A A T A (36-49)	voltage-gated channel
G V L M S N S S M V G D Y W (326-339)	Белок фибры Fiber, ChY25/
	Рецептор ГАМК Gamma-aminobutyric acid
K V L M L N S N M V G K I W (131-144)	receptor
V D A A A A A A A A S A A S (58-71)	Гексоновый переплетающий белок
.	Hexon-interlacing protein, ChY25/
E E A Q A A A A A A S A E S (458-471)	Натриевый канал, тип 2 Sodium channel
	protein type 2
D A A A A A A A A S A A S A (59-72)	Гексоновый переплетающий белок
	Hexon-interlacing protein, ChY25/
D P A G A A N A A N A A G A (206-219)	K-потенциал зависимый канал Potassium
	voltage-gated channel
A A A A A A A S A A S A V R (61-74)	Гексоновый переплетающий белок
	Hexon-interlacing protein, ChY25/
A A A A A S A A A A S G L L (240-253)	РНК-связывающий белок Nova-2 RNA-binding
	protein Nova-2
M Q Q Q P P P D P A M R A A (1-14)	Пре-гексонсвязывающий белок IIIa
	Pre-hexon-linking protein IIIa, ChY25/
Q Q Q Q Q P P P P A P P A A (37-50)	Ca-активируемый K-канал Small conductance
	Ca-activated potassium channel
A P V G D R A T V S S L L T (217-230)	Пре-гексонсвязывающий белок IIIa
	Pre-hexon-linking protein IIIa, ChY25/
A F V G A A A T L V S L L T (243-256)	Белокмиелинового протеолипида Myelin
	proteolipid protein
A G S G R S S F T P R Q A V (155-168)	Пре-гексонсвязывающий белок IIIa
	Pre-hexon-linking protein VIII, ChY25/
A G S G R A S S M P R L T V (1993-2006)	Потенциал-зависимый Ca-канал R-типа
	Voltage-dependent R-type calcium channel
A L K G R V R S R T T V D D (46-59)	Пре-гистоноподобный нуклеопротеин
	Pre-histone-like nucleoprotein, ChY25/
W L K G V V F S V T T V D L (46-59)	Хлоридный внутриклеточный канал Chloride
	intracellular channel protein 4
R R R A A T A A A A A I A S (150-163)	Пре-гистоноподобный нуклеопротеин
.	Pre-histone-like nucleoprotein, ChY25/
R A R V A H A A A T A A A S (588-601)	Потенциал-зависимый Ca-канал T-типа
	Voltage-dependent T-type calcium channel
D L R T D G A S I S F T S I (590-603)	Белокгексона Hexon protein, ChY25/
	C7 компонент комплемента
A L R C R G Q S I S V T S I (822-835)	Complement component C7
L P P V A V A R A R P G G S (202-215)	Пре-протеин VIPre-protein VI, ChY25/
	Интерлейкин 23 альфа
L P W T A Q G R A V P G G S (13-26)	Interleukin-23 alpha
I R A A E I R A S A N L A A (1013-1026)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein,
	SARS-Cov-2
T R A E E K R A E A E A A A (346-359)	Белок пентона Penton protein, HA25
G D S S S G W T A G A A A Y (252-265)	S-белок, SARS-Cov-2/S-protein, SARS-Cov-2
G N S S L D S T A A A A A A (55-68)	Гексоновый переплетающий белок
	Hexon-interlacing protein, HA26

Таблица 3. Распространенность P_{14} белков иммунной системы, гомологичных белкам аденовирусов**Table 3. The occurrence (in immune system proteins) of the peptides of 14 amino acid length homologous to adenovirus proteins**

Белки аденовируса Adenovirus proteins	N	P_{14}/P_{14}			
		Ad26	Ad5	AdY25	SAd3
Белок пентона Penton protein	60	0	0	0	0
Белок гексона Hexon protein	720	0	0	2	0
Белок фибры Fiber	36	0	1	0	2
Пре-протеин VI Pre-protein VI	360	2	0	1	0
Гексоновый переплетающий белок Hexon-interlacing protein	240	2	3	12	4
Пре-гексон связывающий белок IIIa Pre-hexon-linking protein IIIa	60	0	4	6	0
Пре-гексон связывающий белок VIII Pre-hexon-linking protein VIII	120	0	0	0	0
Пре-гистонотипный нуклеопротеин Pre-histone-like nucleoprotein	814-852	0	6	0	0
Общее количество Total		4	14	21	6

Примечание: N – количество белка в вирионе; P_{14} – P_{14} белков иммунной системы, гомологичных белкам аденовирусов.
Notes are the same as in Table 1.

и те же антитела при наличии родственных ИЭ в разных белках вызовут многоуровневую реакцию, формируя сеть связанных изменений [5].

Второй механизм может быть предопределен функциональными нарушениями, вызванными комплементарным связыванием гомологичной последовательности белка вирусного вектора с теми молекулами, с которыми белок хозяина с соответствующей гомологичной последовательностью взаимодействует функционально.

Третий механизм является продолжением первого: с нарушением клеточной целостности в результате связывания с кросс-реактивными антителами происходит сопутствующая активация иммунной системы в отношении новых высвобождаемых, ранее «молчащих» ИЭ. Наконец, четвертый механизм включает антитело-зависимое усиление инфицирования, фагоцитоз клеток и связывание комплемента, когда синтезируемые к патогену антитела не обладают способностью нейтрализовать сам патоген, но связываются с ним [13].

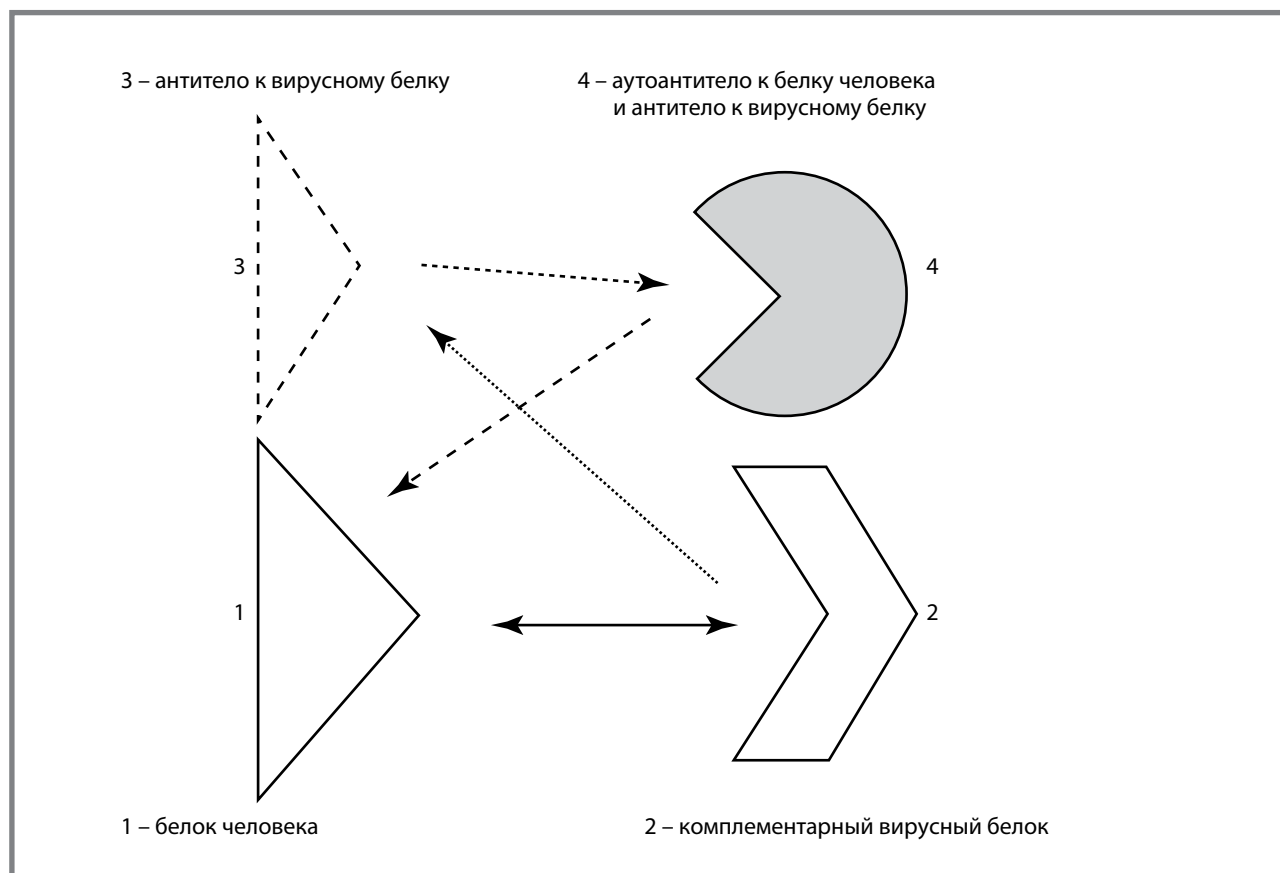
Кроме того, могут возникнуть сложности с выведением самих образовавшихся иммунных комплексов, приводящие к отягощению иммуновоспалительного процесса, рассматриваемого как вариант антитело-зависимого усиления вакцинального повреждения. Если Fab-фрагмент антител ответственен за узнавание ИЭ, то процесс выведения иммунного комплекса реализуется через участие Fc-фрагмента антител,

связывающегося с Fc-рецепторами на поверхности клеток врожденной иммунной системы. Свойственная Fc-рецепторам генетическая вариабельность, как и различия индивидуумов по содержанию их в клетках врожденной иммунной системы, могут предопределять два типа осложнения. Первое связано со снижением связывания Fc-фрагмента антитела с Fc-рецептором и трудностями выведения из организма иммунных комплексов, последствием чего будет отложение их в тканях, в которых соответственно возникнут воспаления. Второе является альтернативой первому: сильное связывание Fc-фрагмента антитела с Fc-рецептором влечет избыточную реакцию лейкоцитов и формирует хроническое воспаление [14].

Другой, не упомянутый ранее источник вакцинальных осложнений, может быть связан с сетевой природой иммунной системы, когда выработка специфичных антител к белкам хозяина опосредуется через комплементарные к ним последовательности белков вирусного вектора. На рисунке 2 представлена схема образования в два этапа антител к белку через участие комплементарной последовательности вирусного белка. Первоначально возникают антитела к соответствующей комплементарной последовательности вирусного белка. Затем к возникшему антителу индуцируются антитела, которые будут способны реагировать с белком, содержащим комплементарную последовательность к вирусному белку, и, по существу,

Рисунок 2. Схема образования аутоантиантител к белку через участие комплементарной к нему последовательности вирусного белка

Figure 2. The scheme of autoantiantibody formation to a protein by means of a complementary virus protein sequence



Notes: 1 — a human protein, 2 — a complementary virus proteins, 3 — an antibody to the virus protein and 4 — an autoantiantibody to the human protein and an antibody to the virus protein

являться (согласно концепции об антиидиотипических сетях) аутоантиантителом. Хотя существование такого механизма иммунопатологии было одной из предпосылок создания концепции об антиидиотипических сетях иммунной системы, выявление его при конкретных заболеваниях стало достоянием исследователей сравнительно недавно, проявив существование скрытых триггеров патогенеза ревматоидных заболеваний.

Хотя вакцинальные осложнения могут быть связаны с поражением различных органов, наиболее высокая вероятность их возникновения приходится на мозг из-за его иммунной привилегированности [15]. При наличии последней мозгу человека свойственна самая высокая в организме аутоиммунная уязвимость, обусловленная особенностями эволюционного возникновения нервной и иммунной систем. Для ряда жизненно важных органов разрушительные проявления реакций иммунной системы несовместимы с выполнением ими физиологических функций. Поэтому природа ограничила «открытость» таких органов (например, мозг, глаза, яички, кора надпочечников и др.) для иммунной системы, т.е. наделила их иммунной привилегированностью. Однако иммунная привилегированность

способствует не только сохранению нормальных функций этих органов, но и может обуславливать множество патологических процессов, например, развитие опухолей или опасных хронических инфекций. Суть иммунной привилегированности в ее физиологическом или же патологическом проявлении состоит в локальном избегании надзора иммунной системы, причем для каждого органа или патологического состояния иммунная привилегированность обеспечивается своим набором стратегий. Из существования множественных механизмов, поддерживающих естественную и патологическую иммунную привилегированность, следует невозможность и ненадежность поддержания ее за счет какого-либо одного механизма. По-видимому, целесообразно выделить иммунную привилегированность как самостоятельный и распространенный в организме феномен в дополнение к центральной и периферической иммунной толерантности на том основании, что этот феномен задается сочетанием анатомических, физиологических и иммунорегуляторных процессов и тем самым является более сложным, частично генетически запрограммированным. В аспекте существующей у мозга иммунной привилегированности поразительная

множественность аутоиммунной уязвимости мозга предстает как парадокс. Несомненным свидетельством того, что мозг является самой большой мишенью иммунной системы, служит длинный перечень аутоиммунных нарушений мозга, затрагивающих различные его структуры и реализуемые ими функции [16]. Чем объясняется такая подверженность мозга аутоиммунным поражениям и, в частности, вакцинальным осложнениям? Рассмотрим проблему в общебиологическом контексте.

Представления об иммунной привилегированности мозга сформировались под влиянием первых экспериментов по выживанию в нем трансплантатов, а также из-за наличия у него гематоэнцефалического барьера и барьера между кровью и спинномозговой жидкостью, проявления активности иммуносупрессирующих факторов, отсутствия в нем классических антиген-презентирующих клеток, конститутивного синтеза и экспрессии МНС классов I и II, а также лимфатической системы циркуляции в паренхиме мозга [17]. Хотя гематоэнцефалический барьер лимитирует доступ к паренхиме мозга многих компонентов иммунной системы, он не является строго непроницаемым для ее клеток и цитокинов, и осуществляемый ими иммунный надзор за состоянием мозга является важным механизмом его защиты, прежде всего, от патогенных микроорганизмов. В значительной степени аутоиммунная уязвимость мозга связана с тем, что иммунная привилегированность мозга не касается гуморального звена адаптивной иммунной системы [6]. Оно, оказывается, необходимо для нормального функционирования нервной системы.

В организме антитела, представленные 5 классами иммуноглобулинов, синтезируются разными линиями В-клеток, и их индукция реализуется различными механизмами. В противоположность В2-клеткам, осуществляющим тимус-зависимый синтез иммуноглобулинов с более высокой специфичностью и переключение синтеза с IgM на IgG, В1-клетки секретируют преимущественно IgM без гипермутирования зародышевых генов иммуноглобулинов, а сам синтез иммуноглобулинов является спонтанным, конститутивным и независимым от Т-клеток, что обусловило их название – естественные антитела. Независимо от их источника общим свойством иммуноглобулинов являются полиреактивность и аутореактивность, особенно в случае естественных антител [18]. В контексте существующего ИЭКРБ полиаутореактивность антител может быть обусловлена как их конформационной мобильностью, так и рассеиванием среди белков гомологичных ИЭ.

Физиологическая роль аутоантител сегодня уже не нуждается в подтверждении, их многочисленность не вызывает сомнения. Для некоторых из них выявлены ключевые мишени их действия и конкретное участие как в физиологических процессах, отличных от иммунных, так и в патогенезе

различных заболеваний, т.е. естественные антитела являются активными соучастниками глобального регуляторного континуума. Первоначально исследование естественных антител было сосредоточено главным образом на преобладающем среди них IgM, и им объяснялись многочисленные эффекты естественных антител. Новые данные о IgG и IgA свидетельствуют о том, что их роль как естественных антител также нельзя игнорировать. Тестирование специфичности IgG на микропанели почти из 10 000 белков выявило их взаимодействие с более 1000 белками, зависимость состава естественных IgG от возраста, пола и имеющегося патологического состояния. Пациенты с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и рассеянным склерозом имели статистически значимое снижение естественных IgA по сравнению с лицами из контрольной группы того же возраста и пола. Профиль сывороточных IgG аутоантител уникален для каждого индивидуума и удивительно стабилен во времени. Количество, разнообразие и явная эволюционная консервативность профиля IgG аутоантител предполагает существование у них определенной нераспознанной функции [19]. В отсутствие IgG аутоантител к миелину нарушается регенерация аксонов после их повреждения [20]. Моноклональные IgM, выделенные из естественных антител и специфичные к разным компонентам нервной системы, также способствуют регенерации аксонов, что послужило основанием предложить их для терапии рассеянного склероза [21]. Дети с аутизмом имели значительно пониженные уровни IgG и IgM, и это снижение коррелировало со степенью их поведенческих отклонений [22].

Ограниченное поступление в мозг клеток иммунной системы, в том числе и аутореактивных, помогает очистить межклеточную среду, снять интоксикацию жизнеспособных нейронов, окружающих пораженную область, и тем самым предотвратить их гибель, реализуя нейропротективную функцию. Следовательно, в аутореактивности природа предусмотрела не только деструктивную, но и защитную компоненту, распознать которую на фоне сложных межклеточных взаимодействий оказалось возможным лишь совсем недавно. Аутоиммунные клетки стали рассматриваться как важный и распространенный компонент здоровой иммунной системы, но их гомеостаз может быть нарушен различными внешними и внутренними факторами, в том числе и вакцинами.

Признание нейропротективной роли иммунной системы осложнило понимание этиопатогенеза многих заболеваний нервной системы и вакцинальных осложнений. Особенно это относится к формированию при нейровоспалительных заболеваниях интратекального В-клеточного иммунитета, описанному ранее и воспринимаемому как парадокс особого иммунологического статуса центральной нервной системы [23]. Оказалось, что, наряду с Т-клетками, В-клетки способны проникать

в мозг, проявлять клональную экспансию при антигенной стимуляции и иногда задерживаться в паренхиме мозга, поддерживая образование эктопических лимфоидных структур. Имеются доказательства того, что молекулы, регулирующие заселение и выживание В-клеток в мозгу (различные воспалительные и гомеостатические хемокины, интерлейкины и другие цитокины), продуцируются самим мозгом [24]. В нем, во вторичных лимфоидных органах, чаще всего в менингеальной оболочке, например, при рассеянном склерозе, происходит локальная рекапитуляция дифференциации В-клеток.

Обосновывая представления о мозге как самой большой мишени для иммунной системы, следует иметь в виду прежде всего то, что в организме центральные механизмы обеспечения аутоотолерантного репертуара Т-клеток основаны на положительной и отрицательной селекции Т-лимфоцитов в тимусе в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с МНС классов I и II, загруженных полипептидами из белков, синтезированных в клетках тимуса. Источником большинства ИЭ в тимусе является экспрессия в медуллярных эпителиальных клетках генов различных органов и тканей, названная беспорядочной экспрессией генов [25,26]. Она осуществляется под контролем транскрипционного регулятора AIRE (от *autoimmuneregulator*). В совокупности с базальной экспрессией генов самих этих клеток и других клеток тимуса (корковых эпителиальных клеток, макрофагов и дендритных клеток) она служит источником ИЭ примерно из 2000–3000 белков разных органов и тканей, гены которых охватывают до 5% генома [25,26]. Ко многим белкам аутоотолерантность обеспечивается через периферические механизмы. Они могут реализовываться через использование ингибиторных молекул, анергию иммунных клеток, игнорирование антигена, активную супрессию, апоптоз, редактирование рецепторов [27]. В последние годы расширились представления о механизмах периферической иммунной толерантности, и показано участие в ней стромальных клеток лимфоузлов [28]. Но упомянутые центральные и периферические механизмы аутоотолерантности не охватывают все белки мозга.

Например, в мозге транскрибируется до 10% генома, в то время как в других органах лишь 3–5% [29], т.е., учитывая и принадлежность мозга к иммунопrivилегированным органам, к подавляющей части белков мозга толерантности не существует. Это подтверждается при паранеопластической нейродегенерации, проявляющейся неврологическими нарушениями, которые развиваются у пациентов со злокачественными опухолями (чаще всего при раке молочной железы и яичников, мелкоклеточном раке легких) и обусловлены эффективным противоопухолевым иммунным ответом против антигенов раковых клеток, которые в норме экспрессируются исключительно в мозгу. Их обозначают

как онконейральные антигены. Индуцированный онконейральными антигенами иммунный ответ нередко супрессирует рост опухоли. Успешный иммунный ответ и сами опухоли не были бы замечены, если бы иммунные клетки, первоначально распознающие онконейральные антигены в опухоли, не проникали бы в мозг, вызывая аутоиммунную реакцию против нейронов, экспрессирующих те же антигены, что и возникшая опухоль, и соответствующую неврологическую симптоматику [30,31].

Из-за несовершенства центральных механизмов селекции часть аутореактивных Т- и В-клеток проникает в циркуляцию. Для нейтрализации их активности иммунная система снабжена такими механизмами как делеция, анергия, иммунное отклонение, редактирование рецепторов Т-клеток. Кроме того, в иммунной системе действуют и механизмы иммуносупрессии. Один из них проявляется формированием естественных регуляторных Т- и В-клеток, специализирующихся на блокировании активации и экспансии аутореактивных Т- и В-клеток на периферии. Присутствие в организме аутореактивных как естественных антител, так Т- и В-клеток, считается даже обязательным практически для всех здоровых лиц с самого рождения и сегодня не рассматривается как несомненный маркер развивающегося аутоиммунного процесса. Им отводится важная роль в поддержании тканевого гомеостаза и в активном участии в очищении организма от отмирающих под воздействием разных механизмов клеток и тканей.

Сама вакцинация вызывает повреждение тканей и способствует выделению сигналов опасности и соответственно активированию инфламмасом, и ее сопутствующим эффектом может быть стимулирование (за счет паракринного выделения факторов роста) экспансии предсуществующих аутореактивных клеток, количество которых до введения вакцины было недостаточным, чтобы вызвать аутоиммунную реакцию. Кроме того, результатом вакцинации может быть локальная активация антиген-презентирующих клеток, вызывающая примирование Т- и В-лимфоцитов и экспансию их клонов к новым антигенам хозяина (*epitope spreading*).

Таким образом, наибольшая, по сравнению с другими органами, аутоиммунная уязвимость мозга обусловлена, во-первых, более поздним, как упоминалось выше, возникновением в эволюции адаптивной иммунной системы, которая обречена формироваться и функционировать в рамках пептидного континуума родства белков (и соответственно иммуоэпитопного континуума родства белков). Во-вторых, сформировавшиеся центральные и периферические механизмы иммунной толерантности изначально также были обречены быть недостаточными и из-за невозможности обеспечить в тимусе и костном мозге тотальную экспрессию белков для создания полностью аутоотолерантного репертуара Т- и В-клеток. В-третьих,

потенциально большая, чем у других органов, аутоиммунная уязвимость мозга predetermined, как отмечено выше, характерной для нейронов мозга наиболее высокой экспрессией генома и ограниченностью центральных и периферических механизмов аутоотолерантности иммунной системы. Подтверждено, что медуллярные эпителиальные клетки тимуса превосходят по уровню экспрессии генов другие клетки, но значительно уступают в этом даже одной из областей мозга – гиппокампу [25], то есть тимус не обеспечивает аутоотолерантность ко многим белкам мозга, что, следовательно, обуславливает существование у мозга более высокой, по сравнению с другими органами, иммунной уязвимости. В-четвертых, в эволюционном аспекте «диссонанс» между мозгом и иммунной системой у человека, по-видимому, связан со скачкообразным увеличением размеров и сложности строения и функций мозга, а в онтогенетическом аспекте – с существенным возрастанием продолжительности жизни. Развитие цивилизации за короткий срок, по меркам эволюции, быстро увеличило продолжительность жизни человека, что фактически оказалось не зафиксированным в эволюционном опыте, и, к тому же, как справедливо замечает R. Zinkernagel [32], в эволюционной перспективе нет преимущества защищать вид от заболевания, возникающего по прошествии детородного возраста. Это подводит к признанию того, что, вступая в период среднего возраста, человеческий организм не следует каким-то закрепленным эволюцией программам, как это происходит от момента его рождения до полового созревания, а пускается в «свободное плавание», отягощаемое сдвигом иммунной системы к провоспалительному и аутоиммунному статусу особенно в старческом возрасте.

Особенности патогенеза аутоиммунных поражений мозга, как отмечалось выше, обуславливаются не только генетическими особенностями индивидуума, но и эпигенетическими наслоениями. Явные симптомы реактогенности вакцины могут исчезнуть, но последствия трудно обратимых сдвигов в иммунной и нервной системах могут длительно сохраняться из-за aberrантной реактивации гуморального звена иммунной системы и микроглии и астроцитов мозга, модифицирующих синаптические связи между нейронами [33,34]. Именно высокая иммунная уязвимость мозга predetermined включение в рекомендации по ограничениям выбора вакцинного вектора (как и любой другой конструкции вакцины) необходимость избегания в их белках последовательностей, гомологичных белкам иммунопривилегированных органов, особенно нервной системы [13]. Аденовирусному вектору оксфордской вакцины ChAdOx1 nCov-19, по сравнению с другими векторами, как показал анализ, свойственно наиболее высокое содержание пептидов, гомологичных белкам нервной системы, что наделяет его самым высоким риском индуцирования иммуновоспалительного поражения

нервной системы, и возникшие проблемы на III стадии клинических испытаний, по-видимому, не случайны. Аденовирусы HAd5 и HAd26 отличаются не только меньшим содержанием пептидов, гомологичных белкам нервной системы, но и содержат гомологичные последовательности к S-белку коронавируса SARS-Cov-2, что наделяет их потенциалом индуцировать антитела с перекрестной активностью против SARS-Cov-2. Потенциально наименее реактогенной и с наименьшими рисками осложнений является пептидная вакцина (ЭпиВакКорона) ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора, содержащая минимум иммуногенов.

Поскольку в большинстве случаев иммуногеном в разрабатываемых вакцинах против Covid-19 служит S-белок коронавируса либо его фрагменты, то следует заметить, что среди циркулирующих в России 551 штамма с секвенированным геномом, лишь 6 штаммов были практически идентичны по S-белку референсному китайскому штамму, выделенному в Ухане (Wuhan virus isolate Wuhan-Hu-1, Reference Sequence: NC_045512.2). Остальные штаммы имели мутацию D614G. В США также преобладает коронавирус с мутацией D614G в S-белке, которая, как предполагается, сделала вирус более заразным и повлияла на характер пандемии Covid-19 в этой стране [35]. Анализ S-белков последних (по времени возникновения) штаммов из европейских стран и Китая, для которых в базе данных приводятся сведения по секвенированному геному, свидетельствуют о том, что все они содержат мутацию D614G. Ее возникновение снижает отрицательную полярность S1-субъединицы S-белка и соответственно увеличивает электростатическое взаимодействие S-белка с клеточными рецепторами коронавируса SARS-Cov-2 (ангиотензин-конвертирующим энзимом-2 и нейропилином-1, имеющими выраженную отрицательную полярность) [36], а также придает большую конформационную гибкость молекуле S-белка [37].

Возникает, естественно, вопрос: будут ли антитела, индуцированные вакцинами, основанными на использовании S-белка (либо самого вируса) с и без мутации D614G, сходными по своей вирус-нейтрализующей активности? Если не будут, то для универсальности вакцины против Covid-19 должны быть поливалентными (минимально – двухвалентными), что усложнит технологию получения вакцины и увеличит ее стоимость. В случае вытеснения штаммом с мутацией D614G других штаммов коронавируса проблема поливалентности вакцины против Covid-19 отпадает. Однако не исключены отличающиеся результаты оценки эффективности одной и той же вакцины в разных странах (например, вакцины Китая в России и наоборот) в зависимости как от используемого в вакцине штамма коронавируса, так и от штамма коронавируса, взятого для проверки вирус-нейтрализующей активности антител.

Клинические испытания некоторых вакцин вступили уже в III фазу, и пока еще нет данных

о длительности вызываемой ими иммунной защиты организма от Covid-19, но имеется ряд сообщений о быстром исчезновении антител к коронавирусу SARS-Cov-2 у переболевших. Не исключена ситуация с непродолжительным эффектом вакцин против Covid-19 аналогично противогриппозным вакцинам. Гипотетическое объяснение этому в контексте ИЭКРБ могло бы заключаться в следующем. Поскольку белки коронавируса SARS-Cov-2, особенно S-белок, содержат множество последовательностей, гомологичных к белкам человека [13,36], то потенциально вакцины против Covid-19 способны индуцировать образование аутореактивных антител, длительное поддержание синтеза которых представляло бы угрозу для организма. Избавление от таких антител после очистки организма от коронавируса представляется его защитной и необходимой реакцией. Для уточнения природы специфичности антител к коронавирусу SARS-Cov-2 необходимо тестирование их аутореактивности на панелях с многотысячным набором образцов белков человека.

Остается загадкой природа бессимптомного течения коронавирусной инфекции. С первого взгляда возможными объяснениями этого феномена, который не следует отнести к числу уникальных, могут быть, например, гетерологичный иммунитет [36], иммунная привилегия, иммунная толерантность и иммунная супрессия. Иммунная привилегия определяется как ограничение функционирования иммунной системы в ряде органов. Физиологическая иммунная привилегия генетически запрограммирована и формируется уже на стадии эмбриогенеза параллельно центральной иммунной толерантности, и ее можно рассматривать как врожденную. В отношении микробиома, в частности непатогенной микрофлоры кишечника, также проявляется физиологическая иммунная привилегия. Ограничивают реакции иммунной системы организма и многие хронические инфекции, обеспечивая себе патологическую иммунную привилегию. Изменения в организме в случае инфекций, вызываемых, например, вирусами иммунодефицита человека, гепатита В и гепатита С, свидетельствуют об их сложности и параллельной вовлеченности множества молекулярных систем, обеспечивающих выживание и распространение вирусов в пораженном организме. В противостоянии иммунной системе инфекционный агент может супрессировать ее, что позволяет отождествить некоторые сценарии патологической иммунной привилегии как иммунную супрессию, часто ярко проявляющуюся в случае тяжелого течения инфекции. Многие стратегии по их возникновению и прогрессированию оказываются не только общими для патологической иммунной привилегии, но и для физиологической иммунной привилегии органов, то есть иммунная привилегия причастна и к нормальному функционированию организма и к возникновению в нем жизнеопасных состояний.

Поэтому функциональное состояние иммунной системы корректнее было бы рассматривать в аспекте континуума.

В этой связи было бы упрощением рассматривать хронические вирусные инфекции только как болезнь. Вирусная инфекция, в том числе хроническая, может вызывать метастабильное равновесие с хозяином – вредоносные, положительные проявления и даже симбиоз [38], что может иметь место и в случае коронавирусов, объясняя его бессимптомное носительство. Аргументация последнего иммунной толерантностью, под которой понимается устойчивое восприятие иммунной системой (подразумевают чаще всего адаптивную) чужеродного антигена как своего, казалась бы оправданной в аспекте наличия в белках SARS-Cov-2 множества последовательностей, гомологичных многим белкам человека [13,36]. Но без данных по тренированному иммунитету (trained immunity), обеспечиваемому врожденной иммунной системой, объяснение бессимптомного носительства коронавирусов иммунной толерантностью представляется явно недостаточным. Бессимптомное носительство, возможно, связано с вирусостатическим эффектом, реализуемым врожденной иммунной системой.

Вакцины показаны не для всех, поэтому поиск новых средств против коронавируса SARS-Cov-2 продолжают. В аспекте выявленной положительной заряженности S-белка вируса [36] и отрицательной заряженности его рецепторов к ангиотензин-конвертирующему энзим-2 и нейропилину-1 потенциально эффективными против SARS-Cov-2, по аналогии с низкомолекулярным гепарином, могли бы быть многие давно лицензированные и используемые в медицине различные сульфатированные соединения, вводимые внутривенно посредством ультразвуковой ингаляции. В числе таковых можно привести, например, сульфаниламидные препараты или препараты, содержащие сульфатированные гликозаминогликаны. Активными могут оказаться и лекарства, содержащие радикалы других кислот.

Завершая обсуждение, заметим, что прогнозирование поствакцинальных нежелательных явлений возможно с помощью нескольких подходов. Первый – использование данных ИЭ IEDB (Immune Epitope Database) на самых первых стадиях дизайна вакцин, но IEDB не охватывает как все возможные мотивы ИЭ всего протеома человека, так и все многообразие гаплотипов МНС человека. Во втором подходе можно использовать тестирование специфичности антител в сыворотках иммунизированных животных на доклинической стадии исследования вакцины и затем у иммунизированных волонтеров на первых двух стадиях клинических испытаний на доступных микропанелях с многотысячным (> 10 000) набором образцов белков человека. Недостатком метода является то, что он применим лишь на стадиях доклинических и клинических испытаний вакцин, т.е. когда вложены большие материальные

и временные ресурсы на изготовление и испытания вакцины, и также не охватывает весь протеом человека.

В отличие от первых двух подходов, иммуноинформативный анализ гомологичных последовательностей среди белков человека и вируса позволяет охватить все многообразие ИЭ протеома человека (безотносительно привязки их к конкретному гаплотипу МНС) и протеома вирусов и прогнозировать риски на самом начальном этапе разработки вакцины,

привлекая IEDB для возможного уточнения принадлежности и видового происхождения ИЭ к определенному гаплотипу МНС и нацеливая последующее тестирование на выявление в сыворотках антител, с которыми могут быть связаны поствакцинальные риски. Использованный в данном исследовании иммуноинформационный анализ проявил эффективность в обнаружении различий как между штаммами аденовирусов разных видов, так и между штаммами одного вида.

Литература

- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open-label, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; published online Sept 4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479–88. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31605-6 (2020).
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:467–78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31604-4 (2020).
- Ahmed SS, Volkmut W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(294).ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2354.
- 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.
- Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends in Immunology*. 2006;28(1):12–8. DOI: 10.1016/j.it.2006.11.004.
- Харченко Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. *Терапевтический Архив* 1, 2015:100–104. doi:10.17116/terarkh2015871100-104.
- Kharchenko EP, Tel'nova MN. Brain Plasticity: Limitations and Possibilities. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2018;48(5):603–607. DOI 10.1007/s11055-018-0606-4.
- Wang X, Prins B.P., Snieder S.S. et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:442–451. DOI:10.1007/s11906-011-0230-y.
- van Empel VPM, De Windt LJ, Martins PAC. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. DOI: 10.1007/s11906-012-0310-7.
- Milagritos DT, Samba OS, Birahim PN, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30016-5.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* DOI:10.1038/s41586-020-2798-3 (2020).
- Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущие пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19(3):4–20. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20.
- Arvin AM, Fink K, Schmid MA. et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2538-8.
- Харченко Е. П., Клименко М. Н. Иммунная уязвимость мозга. // *Ж. неврологии и психиатрии*. 2007;107:68–77.
- Pittcock SJ, Vincent A. Introduction to autoimmune neurology. *Hand. Clin Neurol*. 2016;133:ix. DOI:10.1016/B978-0-444-63432-0.09991-6.
- Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trend Immunol*. 2005;26(9):486–495. DOI: 10.1016/j.it.2005.07.004.
- Rothstein TL, Griffin DO, Holodick NE, et al. Human B-1 cells take the stage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285:97–114. DOI:10.1111/nyas.12137.
- Nagele EP, Han M, Acharya NK, et al. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e60726. DOI: 10.1371/journal.pone.0060726.
- Vargas ME, Watanabe J, Singh SJ, et al. Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . 2010;107(26):11993–11998. DOI:10.1073/pnas.1001948107.
- Schwartz-Albiez R, Monteiro RC, Rodriguez M, et al. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158(1):43–50. DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.04026.x
- Heuer L, Ashwood P, Schauer J, et al. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism. Res.* 2008;1(5):275–83. DOI:10.1002/aur.42.
- Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering. *Trends Immunology*. 2005;26(5):254–259. DOI: 10.1016/j.it.2005.02.009.
- Alter A, Duddy M, Hebert S, et al. Determinants of human B-cell migration across brain endothelial cells. *J. Immunol.* 2003;170(9):4497–4505. DOI: 10.4049/jimmunol.170.9.4497.
- Derbinski J, Gähler J, Brors B, et al. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *JEM*, 2005;202(10):33–45. DOI:10.1084/jem.20050471.
- Mathis D, Benoist C. Aire. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:287–312. DOI:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141532.
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. DOI:10.1038/ni.36731.
- Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. *Trends in Immunology*. 2011;32(1):12–18. DOI:10.1016/j.it.2010.11.002.
- McCarthy BJ, Nishiura JT, Doenecke D, et al. Transcription and chromatin structure. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol.* 1974;38:763–771. DOI:10.1101/sqb.1974.038.01.081.
- Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4(1):36–44. DOI:10.1038/nrc1255.
- Roberts WK, Darnell RB. Neurobiology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Cur. Opin Immunol*. 2004;16(5):616–622. DOI:10.1016/j.coi.2004.07.009.
- Zinkernagel RM. Immune against solid tumors? *Int J Cancer*. 2001;93:1–10. DOI: 10.1002/ijc.1305.
- Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nature Immunology*. 2017;18(2):132–141. DOI:10.1038/ni.3656.
- Klein R. S., Hunter C. A. Protective and Pathological Immunity during Central Nervous System Infections. *Immunity*. 2017;46(6):891–909. DOI: 10.1038/ni.3656.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.04.29.069054 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04>.
- 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.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
- Benton DJ, Wrobel AG, Xu, P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>.
- Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. 2009;138(1):30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036.

References

- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open-label, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; published online Sept 4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479–88. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31605-6 (2020).
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:467–78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31604-4 (2020).
- Ahmed SS, Volkmut W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(294).ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2354.

5. Kharchenko EP. Immune epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies. *Medical Immunology*. 2015;17(4):335–346 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
6. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends in Immunology*. 2006;28(1):12–8. DOI: 10.1016/j.it.2006.11.004.
7. Kharchenko EP. Arterial hypertension: An expanding pathogenic continuum and therapeutic limitations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015. 87(1):100–104 DOI: 10.17116/terarkh2015871100-104.
8. Kharchenko EP, Tel'nova MN. Brain Plasticity: Limitations and Possibilities. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2018;48(5):603–607. DOI 10.1007/s11055-018-0606-4.
9. Wang X., Prins B.P., Snieder S.S. et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:442–451. DOI:10.1007/s11906-011-0230-y.
10. van Empel VPM, De Windt LJ, Martins PAC. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. DOI: 10.1007/s11906-012-0310-7.
11. Milagritos DT, Samba OS, Birahim PN, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30016-5.
12. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* DOI:10.1038/s41586-020-2798-3 (2020).
13. Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Complexity of Infection Pathogenesis, the Search of Vaccines and Possible Future Pandemics. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):4–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.
14. Arvin AM, Fink K, Schmid MA. et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2538-8.
15. Kharchenko EP, Klimenko MN. Immunnaya uyazvимость mozga // *ZH.nevrologii i psichiatrii*. 2007;107:68–77 (In Russ.).
16. Pittock SJ, Vincent A. Introduction to autoimmune neurology. *Hand. Clin Neurol*. 2016;133:ix. DOI:10.1016/B978-0-444-63432-0.09991-6.
17. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trend Immunol*. 2005;26(9):486–495. DOI: 10.1016/j.it.2005.07.004.
18. Rothstein TL, Griffin DO, Holodick NE, et al. Human B-1 cells take the stage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285:97–114. DOI:10.1111/nyas.12137
19. Nagele EP, Han M, Acharya NK, et al. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e60726. DOI: 10.1371/journal.pone.0060726.
20. Vargas ME, Watanabe J, Singh SJ, et al. Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(26):11993–11998. DOI:10.1073/pnas.1001948107.
21. Schwartz-Albiez J, Monteiro RC, Rodriguez M, et al. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158(1):43–50. DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.04026.x
22. Heuer L, Ashwood P, Schauer J, et al. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism. Res*. 2008;1(5):275–83. DOI:10.1002/aur.42.
23. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering. *Trends Immunology*. 2005;26(5):254–259. DOI: 10.1016/j.it.2005.02.009.
24. Alter A, Duddy M, Hebert S, et al. Determinants of human B-cell migration across brain endothelial cells. *J. Immunol*. 2003;170(9):4497–4505. DOI: 10.1049/jimmunol.170.9.4497.
25. Derbinski J, Gähler J, Brors B, et al. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *JEM*. 2005;202(10):33–45. DOI:10.1084/jem.20050471.
26. Mathis D, Benoist C. Aire. *Annu. Rev. Immunol*. 2009;27:287–312. DOI:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141532.
27. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. DOI:10.1038/ni.3731.
28. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. *Trends in Immunology*. 2011;32(1):12–18. DOI:10.1016/j.it.2010.11.002.
29. McCarthy BJ, Nishiura JT, Doenecke D, et al. Transcription and chromatin structure. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol*. 1974;38:763–771. DOI:10.1101/sqb.1974.038.01.081.
30. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4(1):36–44. DOI:10.1038/nrc1255.
31. Roberts WK, Darnell RB. Neurobiology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Cur. Opin Immunol*. 2004;16(5):616–622. DOI:10.1016/j.coi.2004.07.009.
32. Zinkernagel RM. Immune against solid tumors? *Int J Cancer*. 2001;93:1–10. DOI: 10.1002/ijc.1305.
33. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nature Immunology*. 2017;18(2):132–141. DOI:10.1038/ni.3656.
34. Klein R. S., Hunter C. A. Protective and Pathological Immunity during Central Nervous System Infections. *Immunity*. 2017;46(6):891–909. DOI: 10.1038/ni.3656.
35. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.04.29.069054 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04>.
36. 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.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
37. Benton, DJ, Wrobel, AG, Xu, P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>.
38. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. 2009;138(1):30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036.

Об авторе

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

Поступила: 04.10.2020. **Принята к печати:** 16.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 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, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru.

Received: 04.10.2020. **Accepted:** 16.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.