ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРИ COVID-19*ЛІСЯНИЙ М.І.*ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. Ромоданова А.П.
НАМН України, відділ нейроімунології

Сьогодні, не дивлячись на відносно короткий період від початку пандемії COVID-19, вже накопичена значна кількість наукової інформації, яка проливає світло на епідеміологію, клініку, патогенез та імунологію інфекції, викликані SARS-CoV-2 вірусом. Дослідження минулих спалахів інфекції коронавірусу, які були викликані спорідненими SARS-CoV-1 і MERS-CoV вірусами, послужили основою для деякого розуміння природи захворювання. Клініка та патогенез важких випадків COVID-19 нагадують певні імунні реакції, які спостерігаються при інфекціях SARS-CoV-1 і MERS-CoV [1,9,25]. Однак у багатьох випадках імунні відповіді на SARS-CoV-2 відрізняються від тих, які спостерігаються при інших коронавірусних інфекціях, що потребує вивчення та аналізу особливостей імунітету при різних клінічних формах даної інфекції [26,33].

Природний імунітет. Вроджені імунні реакції служать першою лінією противірусного захисту і мають важливе значення для імунітету до вірусів. На сьогоднішній день розуміння специфічної вродженої імунної відповіді на SARS-CoV-2 вкрай обмежена [20,26]. Однак взаємодії вірус-хазяїн за участю SARS-CoV-2, ймовірно, будуть повторювати багато взаємодій за участю інших CoV вірусів, враховуючи загальну гомологію послідовностей різних типів цих збудників, а також універсальні механізми сприйняття та передачі сигналів вродженого імунітету. У разі РНК-вірусів, таких як SARS-CoV-2, ці шляхи ініціюються шляхом залучення рецепторів розпізнавання образів (PRR) вірусної одноланцюгової РНК (олРНК) і дволанцюгової РНК (дцРНК) через цитозольний RIG-подібний рецептор (RLR), і позаклітинні, і ендосомні Toll-подібні рецептори (TLR). Після активації PLR активуються та запускаються сигнальні каскади секреції цитокінів, а саме інтерферонів типу I/III (IFN), які вважаються найбільш важливими для противірусного захисту, а також інші цитокіни, такі як прозапальний фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) і інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 і IL-18. Разом вони викликають та контролюють антивірусні програми в клітинах-мішенях, а також підсилюють адаптивну імунну відповідь на вірусні антигени. Якщо IFN-I присутній на ранній стадії інфекції і правильно локалізований, він може ефективно

обмежувати розвиток CoV-вірусу [9,10]. Однак конкретні гени регуляції продукції і IFN, які опосередковують ці захисні ефекти, все ще до кінця не з'ясовані. Оскільки інтерферон і цитокіни являють собою головний бар'єр для вірусної інфекції, для CoV характерно декілька механізмів пригнічення індукції і передачі сигналів IFN-I. Численні дослідження продемонстрували, що SARS-CoV-1 пригнічує вивільнення інтерферону *in vitro* та *in vivo*. SARS-CoV-2, ймовірно, дає аналогічний ефект, так як пацієнти з важкою формою COVID-19 демонструють значні порушення передачі сигналів до активації синтезу (сигнатури) IFN-I в порівнянні з легкими або помірними випадками [15,24,25]. Описані кілька різних механізмів ухилення CoV-1 і 2 від імунної атаки, при цьому вірусні фактори протидіють кожному етапу на шляху передачі сигналу активації, від розпізнавання рецепторами вірусу до секреції інтерферону [9,10,29,30]. Після активації RLR і TLR індують сигнальні каскади, що ведуть до фосфорилування факторів транскрипції, таких як NF- κ B і сімейство факторів регуляції інтерферону (IRF), що в кінцевому підсумку призводить до транскрипції IFN і прозапальних цитокінів. Протеомні дослідження продемонстрували взаємодії між вірусними білками і сигнальними каскадами PLR. Щоб запобігти передачі сигналів по каскаду сигналів та загальмувати вивільнення IFN, білки CoV інгібують передачу сигналу, який пов'язує субодиниці рецептора (IFNAR1 і IFNAR2) з білками STAT, що активують транскрипцію інтерферону [36]. Механізми, які розроблені патогенними CoV для уникнення імунного контролю, передбачають критичну роль порушення регуляції відповіді IFN-I в патогенезі COVID-19 [9,24,30]. Крім того, протеїни CoV-2 можуть індукувати підвищену продукцію IL-6 і IL-8, потенційно за рахунок пригнічення продукції фактора NK-RF, який є ендогенним репресором NF- κ B [30]. У сукупності активація синтезу прозапальних цитокінів, ймовірно, сприяють «цитокінового шторму», що спостерігається у пацієнтів з COVID-19 [12,22,24,26,39].

Імунні відповіді слизової оболонки на інфекційні агенти організовуються і регулюються мієлоїдними клітинами зі спеціалізованими функціями, які включають звичайні дендритні клітини

(ЗДК), отримані з моноцитів ДК (moDC), плазмацитодні ДК (pDC) і макрофаги [20,23]. Зростаюча кількість доказів вказує на дисрегуляцію мієлоїдних реакцій, які потенційно викликають основні синдроми COVID-19, такі як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), синдром вивільнення цитокинів (СВЦ) та лімфопенію [39]. Проточний цитометричний аналіз мононуклеарних клітин периферійної крові від пацієнтів з симптомами COVID-19 показав значний приплив в кров активованих CD4⁺ Т-клітин і CD14⁺ HLA-DR та запальних моноцитів (IM) і нейтрофілів [21,68,74]. Важливо відзначити, що ці імунні порушення чітко виявлялися при прогресуванні захворювання. Дослідження scRNA-seq, проведені на тканинах легень пацієнтів з важким захворюванням COVID-19, виявили збільшення кількості запальних макрофагів і макрофагів, отриманих із моноцитів крові та інших тканин [23,31]. Залучення моноцитів і їх поляризація, ймовірно, сприяють швидкому зниженню прохідності альвеол легень і сприяють розвитку ГРДС [16,20,22].

У численних дослідженнях повідомляється про зниження кількості натуральних кілерних NK-клітин у периферичній крові та збільшення їх в легенях у пацієнтів з COVID-19, що пов'язано з тяжкістю захворювання [46,57]. Більшість NK-клітин легень нерезидентні [20,38]. Було показано, що CXCR3 опосередковує міграцію із крові NK-клітин у паренхіму легень. Ліганди CXCR3 (CXCL9-11) збільшуються в тканинах легень людини, інфікованої SARS-CoV-2 [16], а кількість моноцитів, які продукують ліганд CXCR3, збільшуються в легенях пацієнтів з COVID-19 [31]. Це передбачає, що шлях CXCR3 може сприяти залученню NK-клітин з периферичної крові в легені у пацієнтів з COVID-19. NK-клітини периферичної крові пацієнтів з COVID-19 мають знижену внутрішньоклітинну експресію CD107a, Ksp37, гранзиму В і гранулізину, що свідчить про гальмування цитотоксичності, а також про порушення вироблення хемокинів, IFN-1, TNF- α [59,73]. Установлено кілька механізмів, що можуть сприяти порушенню регуляції NK-клітин. Кількість NK-клітин, що експресують CD16 і/або KIR, знижується в крові після зараження SARS-CoV-2 і SARS-CoV-1 відповідно [59,62]. У сукупності ці дані припускають два варіанта пояснень зниження кількості кілерних клітин: це порушення дозрівання NK або міграція зрілих циркулюючих NK-клітин із крові в легені та інші периферичні тканини пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [55]. На NK-клітинах і CD8 Т-лімфоцитах у пацієнтів з COVID-19 збільшена експресія регуляторної контрольної молекули NKG2A [65]. NKG2A гальмує цитотоксичність клітин, пов'язуючи неklasичну молекулу HLA-E. Гени, що кодують гальмівні рецептори LAG3 і TIM3, також активуються

в NK-клітинах пацієнтів з COVID-19 [24,58,59]. Таким чином, посилення експресії імунних контрольних точок на NK-клітинах та гальмування їх активності може сприяти вислизанню вірусу від реакцій імунітету.

Т-клітинний імунітет. Т-клітини відіграють фундаментальну роль в адаптивному імунітеті при вірусних інфекціях. CD4 Т-лімфоцити забезпечують В-клітинам допомогу у синтезі антитіл і регулюють реакцію інших імунних клітин, тоді як CD8 Т-клітини вбивають інфіковані вірусом клітини, знижуючи вірусне навантаження. Однак порушення регуляції Т-клітинної відповіді може привести до імунопатології. Щоб краще зрозуміти роль Т-клітинної відповіді при інфекції SARS-CoV-2, необхідно визначити, який внесок Т-клітин в контроль вірусної загрози та в імунному пошкодженні паренхіми легень, і яка роль Т-клітин пам'яті, що утворилися після інфекції в захисному імунітеті при повторному зараженні. На деякі питання уже можна попередньо відповісти. Перші спостереження за інфекцією SARS-CoV-1 [25] підкреслюють наявність лімфопенії з різким зниженням кількості як CD4, так і CD8 Т-клітин при помірних і важких випадках COVID-19. Лімфопенія CD8 Т-клітин найбільш помітна у тяжких пацієнтів, що поступили у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), яка корелює з тяжкістю і смертністю захворювання [13,17,33,47,57]. Пацієнти з легкими симптомами зазвичай мають нормальну або трохи підвищену кількість Т-клітин [34,47]. Причина втрати Т-клітин із периферичної крові при тяжкому COVID-19 залишається поки що незрозумілою. Запропоновано кілька механізмів, що сприяють зменшенню кількості Т-клітин в крові, включаючи супресивні ефекти з боку запальної реакції та цитокинів. Дійсно, лімфопенія корелює з сироватковими IL-6, IL-10 і TNF- α [17,56], в той час як у видужуючих пацієнтів було виявлено відновлення основної кількості Т-клітин в поєднанні з низькими рівнями прозапальних цитокинів [12,17,35,66]. Цитокіни, такі як IFN-I і TNF- α , можуть гальмувати циркуляцію Т-клітин в крові, сприяючи їх затримці в лімфоїдних органах та прикріпленню до ендотелію. Однак при дослідженні аутопсій, в яких вивчалися селезінка і прикореневі лімфатичні вузли, що померли від COVID-19, спостерігалася велика кількість лімфоцитів та підвищена експресія Fas-FasL рецептору [12]. Залучення Т-клітин до місця інфекції також може зменшити їх присутність в периферичній крові. Патологоанатомічне дослідження пацієнта, який помер від ГРДС в результаті інфекції SARS-CoV-2, показало велику інфільтрацію лімфоцитів у легенях [51,53,63]. Хоча в інших дослідженнях, в яких вивчалися посмертні біопсії пацієнтів з COVID-19, виявили лише нейтрофільну інфільтрацію [51]. Тому

необхідні подальші спостереження, щоб краще визначити причину лімфопенії та її вплив на інфекцію, яка зазвичай спостерігається у пацієнтів з COVID-19.

Інформація про Т-клітинний імунітет, специфічний для SARS-CoV-1, що може служити орієнтиром для подальшого розуміння природи інфекції SARS-CoV-2.

Сьогодні є дані, отримані від пацієнтів з вірусом SARS-CoV-1, які показують, що вірус-специфічні популяції CD4 Т-клітини можуть бути пов'язані з більш тяжким перебігом захворювання, оскільки летальні випадки корелюють з підвищеним рівнем цитокінів Th2-клітин в крові (IL-4, IL-5, IL-10) [15,32,34]. У 12 пацієнтів, які видужали від COVID-19 легкого ступеня тяжкості, за допомогою IFN- γ ELISPOT були виявлені стійкі Т-клітинні відповіді до специфічних вірусних білків N, M і S, які слабо корелювали з концентраціями нейтралізуючих антитіл і визначались приблизно в однієї третини випадків після одужання [41]. Так, імуногенні Т-клітинні епітопи були спрямовані до кількох білків SARS-CoV-1 (S, N і M), хоча відповіді Т-клітин CD4 були більш обмежені в основному білком S [30,33,77]. У тих пацієнтів, що вижили після SARS-CoV-1, кількість і частота специфічних CD8 Т-лімфоцитів пам'яті перевищувала кількість CD4Т-лімфоцитів пам'яті, а вірус-специфічні Т-клітини зберігалися не менше 6-11 років, що дозволяє припустити, що Т-клітини можуть давати довгостроковий імунітет [40,48,73]. Вірус-специфічні CD4, так як і CD8 Т-клітини пам'яті були виявлені у всіх пацієнтів із середньою частотою 1,4% і 1,3% відповідно з дуже обмеженою експресією CD45RA і CCR7 характеризувало ці клітини переважно як CD4 Tcm (центральна пам'ять) або CD8 Tem (ефекторна пам'ять) і Temra (ефекторна пам'ять RA) клітини [54,58].

Подальші аналізи S-білок-специфічних Т-клітин за допомогою ELISA продемонстрували стійку індукцію IFN- γ , TNF- α і IL-2 в поєднанні з більш низькими рівнями IL-5, IL-13, IL-9, IL-10 і IL-22. S-специфічні CD4 Т-лімфоцити, отримані від 18 пацієнтів з легким, важким або критичним перебігом COVID-19, мали підвищену експресію CD38, HLA-DR і Ki-67, що свідчить про недавню активацію *in vivo* [6,7,15,77]. Слід зазначити, що було виявлено низькі частоти S-реактивних CD4 Т-клітин у 34% серонегативних по SARS-CoV-2 здорових контрольних донорів. Однак у цих CD4 Т-клітин були відсутні фенотипічні маркери активації і вони були специфічні для С-кінцевих епітопів S-білка, які дуже схожі на інші ендемічні CoV віруси людини, що дозволяє припустити, що перехресно-реактивні CD4-Т-клітини пам'яті в деяких популяціях населення може бути задіяна в посиленій первинній відповіді на SARS-CoV-2 [6,34]. Є повідомлення про збільшення присут-

ності активованих Т-клітин, які характеризуються експресією HLA-DR, CD38, CD69, CD25, CD44 і Ki-67 активаційних молекул [6, 22,41,64]. Як правило, незалежно від тяжкості захворювання COVID-19, CD8 Т-лімфоцити більш активовані, ніж CD4 Т-лімфоцити [44,64,65,73] і це вказує на те, що CD8, а не CD4 Т-клітин більше руйнується під час SARS-CoV-2. Експресії супресорної молекули PD-1 на Т-лімфоцитах збільшується незалежно від стадії захворювання [17], а загально відомо, що експресія PD-1 зазвичай пов'язана з виснаженням Т-клітин. Зниження кількості CD28+ і CD8 Т-клітин [44,69], а також збільшення частоти PD-1+, TIM3+, CD8 Т-клітин виявлено у пацієнтів з тяжкою формою інфекції [76]. Експресія більшості з цих маркерів була вищою на CD8, ніж на CD4 Т-клітинах. А їх концентрація мала тенденцію до збільшення в важких випадках в порівнянні з легкими, що може бути пов'язано з відмінностями в показниках вірусного навантаження. Встановлено, що функціональна активність CD4 і CD8 Т-клітин загальмована у критично тяжких хворих пацієнтів [12,76,77]. CD8 Т-клітини при важкій формі COVID-19 мають менш цитотоксичну активність, що пов'язано зі зменшенням дегрануляції експресії CD107a молекули та продукції гранзимів B (GzmB) [72,73] (Zheng et al., 2020b), хоча є й інші дані, які свідчать, що кількість GzmB і перфорину була збільшена в CD8 Т-клітинах крові у важко хворих пацієнтів [67] в порівнянні з групою помірного захворювання.

Т-клітини при важкій формі COVID-19, мабуть, більш активовані і можуть демонструвати тенденцію до виснаження на основі постійної експресії пригнічуючих маркерів, таких як PD-1 і TIM-3, а також загального зниження функціональної активності та цитотоксичності. У видужуючих пацієнтів було показано збільшення кількості фолікулярних хелперних Т-лімфоцитів CD4 (TFH), а також зниження рівнів пригнічуючих маркерів поряд з підвищеними рівнями ефекторних молекул, таких як GzmA, GzmB і перфорин [64,67,72]. Гіперактивація або гіпоактивація Т-клітин або перекид у бік неефективного стану диференціювання (наприклад, клітини TH17, виснажені Т-клітини або кінцевого диференціювання Т-клітин), можливо, є характерним для деяких пацієнтів із COVID-19. Описано декілька ознак, які були описані у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, включаючи високий рівень системних цитокінів або хемокінів, зокрема, IL-6, CXCL8, CXCL9 та CXCL10 або уповільнені, або дефектні реакції інтерферону I типу може потенційно змінювати реакції Т-клітин. Потенційний дефіцит інтерферону I типу, описаний у пацієнтів із COVID-19, співпадає із зменшенням кількості плазмодних дендритних клітин та збільшенням кількості клітин CD4+ Т, що продукують

трансформуючий фактор росту- β (TGF β), фактор, стимулюючий колонію гранулоцит-макрофаг (GM-CSF) або IL-6, хоча Т-клітини зазвичай не виробляють IL-6 [57]. Регуляторні Т-клітини та ICOS⁺ CD38⁺ циркулюючі Т-фолікулярні помічники (активована cTFH) клітини також можуть бути підвищені у пацієнтів із COVID-19, при цьому збільшена кількість активованих клітин TFH в деяких умовах, можливо, пов'язана із повідомленням про збільшення кількості циркулюючих плазмобластів [57].

У сукупності ці дослідження дають перше уявлення про динаміку Т-лімфоцитів при гострій інфекції SARS-CoV-2, але будь-які однозначні висновки на даному етапі вивчення Т-клітинного імунітету робити зарано.

Гуморальний Імунітет. Вважається, що гуморальна імунна відповідь має вирішальне значення для виведення цитопатичних вірусів із організму і є основною частиною імунної пам'яті, яка запобігає повторному зараженню. SARS-CoV-2 викликає стійку В-клітинну відповідь, про що свідчить швидке і майже універсальне виявлення вірус-специфічних IgM, IgG і IgA, а також нейтралізуючих антитіл IgG (HAT) в перші 7-10 днів після зараження. Кінетика відповіді антитіл на SARS-CoV-2 в даний час досить добре вивчена [27].

Подібно до інфекції SARS-CoV-1, сероконверсія відбувається у більшості пацієнтів з COVID-19 в період між 7 і 14 днями після появи симптомів, а титри антитіл зберігаються протягом декількох тижнів після виведення вірусу [32,58,52]. Зазвичай виявляються антитіла, що зв'язують внутрішній N протеїн SARS-CoV-2 і зовнішній глікопротеїн S [3,28,52]. Рецептор-зв'язуючий домен (RBD) білка S є високоімунногенним і антитіла, що зв'язують цей домен, можуть ефективно нейтралізувати вірус, блокуючи взаємодію вірусу з рецептором входу на альвеолярних клітинах легень (ACE2) [28,652]. HAT проти RBD виявляються у більшості пацієнтів [28,52,61]. Хоча перехресна реактивність до білків S і N SARS-CoV-1 і до білка S MERS-CoV була виявлена в плазмі від пацієнтів з COVID-19, перехресної реактивності з RBD від SARS-CoV-1 або MERS-CoV не було виявлено [28,42,6]. RBD-специфічні CD19⁺ IgG⁺ В-клітини пам'яті були виділені при COVID-19 в період між 9 і 28 днями після появи симптомів [28,77]. Було отримано 209 варіантів моноклональних антитіл, специфічних протеїнів гену RBD SARS-CoV-2. Моноклональні антитіла мали різноманітний репертуар, відносно низькі соматичні мутації і варіабельну реактивність зв'язування аналогічно до антитіл, виділених від хворих під час гострих інфекцій. Були охарактеризовані дві групи нейтралізуючих моноклональних антитіл SARS-CoV-2 до RBD, які не вступали в перехресну реакцію

з RBD SARS-CoV-1 або MERS-CoV [28,53,65]. Ці результати демонструють, що нейтралізація вірусу може бути опосередкована як моноклональними, так і реконвалесцентними антитілами, що, ймовірно, обумовлено зв'язуванням з епітопами, які локалізовані всередині RBD [28,53,59].

Відповідь В-клітин на вірус служить не тільки для захисту від інфекції, а й для забезпечення імунітету при повторному зараженні. В-клітини пам'яті, які утворюються під час первинної інфекції, становлять друге плече імунної пам'яті разом з Т-лімфоцитами пам'яті. В-клітини пам'яті можуть швидко відреагувати на повторне інфікування шляхом створення нових високоафінних плазматичних клітин. Довгостроковий захист досягається за рахунок індукції довгоживучих плазматичних клітин і В-клітин пам'яті, так, при COVID-19 IgG специфічний до S білку SARS-CoV-2 був виявлений в сироватці крові перехворілих на протязі 60 днів після появи симптомів, але титри IgG антитіл починали знижуватися через 8 тижнів після появи симптомів [2,3]. Через невеликий відрізок часу від моменту виникнення SARS-CoV-2 пандемії поки неможливо визначити характер розвитку довготривалої В-клітинної пам'яті, але можна порівняти з тривалістю імунітету до інших людських CoV вірусів. Тривалість гуморальної відповіді після зараження SARS-CoV-1 відносно коротка: початкова специфічна відповідь IgG і nAb на SARS-CoV-1 знижується через 2-3 роки після зараження і майже не визначається у 25% людей [7,8,34]. Дослідження поширених CoVs, SARS-CoV-1 і MERS-CoV показують, що вірус-специфічні антитіла з часом слабшають, що в разі звичайних CoV призводять тільки до часткового захисту від повторного зараження. Аналіз специфічних для білка SARS-CoV-1 S клітин IgG імунної пам'яті через 2, 4, 6 і 8 місяців після зараження показало, що кількість S-специфічних В-клітин пам'яті поступово зменшувалися приблизно на 90% від 2 до 8 місяців після зараження [53]. Ці дані припускають, що імунітет до SARS-CoV-2 може знизитися після первинної інфекції і це контрастує з відповіддю Т-клітин пам'яті, про що свідчать дані, приведені в статті раніше.

У ряді робіт показано, що високі титри вірус-специфічних антитіл до SARS-CoV-2 корелюють з більшою здатністю до нейтралізації вірусу *in vitro* та зворотно з вірусним навантаженням у пацієнтів [60,70,77]. Незважаючи на ці ознаки успішної нейтралізуючої дії противірусних антитіл, більш високі їх титри пов'язані з більш важким клінічним перебігом захворювання [30,66,74,77], що підтверджується спостереженнями попередньої епідемії SARS-CoV-1, коли нейтралізуючі титри були значно вище у померлих пацієнтів в порівнянні з пацієнтами,

що видужали [68]. Це призвело до побоювань, що антитіла проти вірусів можуть сприяти легеневій патології через антитіло-залежне посилення інфекції (АЗП), що може бути обумовлено транспортом (переносом) вірусу в клітину за допомогою Fc-фрагменту імуноглобулінів [55]. Це детально описано при вакцинації проти лихоманки Денго та хвороби Ебота. Даний феномен спостерігається, коли вірус-специфічний IgG, в яких немає нейтралізуючої активності, полегшує проникнення вірусів у клітини, які експресують Fc-рецептор для імуноглобулінів (FcR), а таких клітин в організмі більшість, і особливо серед макрофагів і моноцитів, що призводить до потрапляння вірусу в клітину, його реплікації та розвитку запальної активації цих клітин і підсилення інфекції [50,61]. Дослідження на макаках-резус, інфікованих SARS-CoV-1, показало, що анти-S IgG сприяє важкому гострому пошкодженню легенів і масовому накопиченню моноцитів і макрофагів в легенях [37,66,75]. Окрім того, сироватка, яка містить анти-S Ig від пацієнтів з SARS-CoV-1, посилювала інфікування SARS-CoV-1 макрофагів. Повідомлялося також про АЗП, що викликалося і моноклональними антитілами [54,61]. Однак поки що немає прямих доказів того, що при цій інфекції можливий розвиток АЗП і на даний момент немає даних про те, що природні антитіла до SARS-CoV-2 сприяють посиленню інфекції та патологічним проявам, які спостерігаються при COVID-19. Незважаючи на такі особливості антитіл при COVID-19, існує великий інтерес до використання адаптивного переносу нейтралізуючих антитіл (НТА) при лікуванні SARS-CoV-2. Така стратегія вже довела свою ефективність при інших корона вірусах – SARS-CoV-1 [8,42] і MERS-CoV [19]. Пацієнти, які вилікувалися від інфекції SARS-CoV-2, є одним з потенційних джерел отримання НТА для використання в клініці [4,5,18,28]. Існує багато різних технологій для отримання вірус нейтралізуючих антитіл: як з крові та плазми, так і біотехнологічним способом. Наприклад, намагаючись отримати такі антитіла, виділили специфічні В-клітини пам'яті і клонували їх важкі і легкі варіабельні області для експресії рекомбінантних форм відповідних антитіл [11,15,28]. Створено багато типів гібридів, які продукують моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2, що дає можливість отримувати терапевтичні антитіла, які можна вводити пацієнтам безпосередньо для блокування поточної інфекції і, можливо, навіть для профілактики. Хоча такі рекомбінантні НТА можуть забезпечити ефективне лікування, вони вимагатимуть значних витрат часу на розробку, тестування і масштабування виробництва перш, ніж вони стануть широко доступними для пацієнтів. Більш швидка стратегія полягає в використанні

плазми реконвалесцентів (РП), у яких утворилися НТА з високим титром. Терапія РП використовувалася і раніше, вона показала ефективність при деяких інфекційних захворюваннях, таких як пандемія грипу 1918, грипу H1N1 і SARS-CoV-1 [4,49]. При COVID-19 уже багаторазово оцінювалася безпека і потенційна ефективність терапії РП у пацієнтів з важкими формами захворювання [5,18,43,45]. Ці дослідження показали, що терапія РП безпечна і може робити позитивний вплив на клінічний перебіг хвороби. Терапія РП також була запропонована для профілактичного використання у осіб груп ризику, наприклад, у осіб із супутніми захворюваннями або медичних працівників, які контактували з пацієнтами з COVID-19. У США уже схвалено використання РП для лікування пацієнтів в критичному стані [49]. Показано, що терапія РП була більш ефективною у ПЛР-позитивних серонегативних пацієнтів. Доза плазми, терміни введення, кількість переливань і тестування титру НТА ще вимагає подальшого визначення, що прискорило б безпечне і ефективне використання РП в клінічній практиці.

Висновок. Приведені вище дані про особливості імунних реакцій при COVID-19 не дають можливості зробити однозначний висновок про їхню роль в захисті від інфекції. Існує багато невивчених питань та суперечливих попередніх даних, які ще не підтверджені іншими дослідниками. Так, практично відсутні дані про імунітет у осіб, які перенесли хворобу латентно, або в легкій формі, а такі люди складають до 80-90% від числа тих, у кого ПЛР була позитивна. Немає єдиної думки про тривалість імунітету після цієї інфекції, про можливість повторних випадків захворювання осіб, які перенесли легку або помірну по тяжкості форму інфекції, який провідний механізм імунного захисту (клітинний чи гуморальний) реалізується при цьому. Відкритим лишається питання про антитіло залежне підсилення інфекції, про антигенну направленість вірусу нейтралізуючих антитіл та тривалість їхнього життя, що обмежує використання плазми крові для лікування та попередження захворювання. Окремо потребує вивчення питання про імунітет після вакцинації, його ефективність, силу та тривалість, та можливі ускладнення. Розуміння того, що імунітет при SARS-CoV-2 відрізняється від інших корона вірусів, свідчить про необхідність подальшого вивчення особливостей імунної відповіді організму при різних формах цієї інфекції. Тому вкрай важливо, щоб різні імунні відповіді проти SARS-CoV-2 і механізми імунопатології, викликані гіперзапаленням, були детально вивчені, а це дозволить удосконалити стратегії лікування і профілактики COVID-19.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Задорожна В.І. Винник Н.П. Корона вірус 2019 – nCoV: нові виклики охороні здоров'я та людству . Інфекційні хвороби 2020. №2 с.1-9. doi: 10.11603/1681-2727.2020.1.11091 . Zadorozhna VI Vinnik NP Crown Virus 2019 - nCoV: New Challenges for Health and Humanity. Infectious diseases 2020. №2 p.1-9. doi: 10.11603 / 1681-2727.2020.1.11091
2. Adams E.R., Anand R., Andersson M.I., Auckland K., Baillie J.K., Barnes E., Bell J., Berry T., Bibi S., Carroll M. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.15.20066407. [CrossRef] [Google Scholar]
3. Ahn J.Y., Sohn Y., Lee S.H., Cho Y., Hyun J.H., Baek Y.J., Jeong S.J., Kim J.H., Ku N.S., Yeom J.-S. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. J. Korean Med. Sci. 2020;35:e149. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Amanat F., Stadlbauer D., Strohmaier S., Nguyen T.H.O., Chromikova V., McMahon M., Jiang K., Asthagiri Arunkumar G., Jurczyszak D., Polanco J. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nat. Med. 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0913-5. Published online May 12, 2020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., Jose J., Alraddadi B., Almotairi A., Al Khatib K. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. Clin. Infect. Dis. 2020;70:1837–1844. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P., Kurth F., Hippenstiel S., Dingeldey M., Kruse B., Fauchere F. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.17.20061440. [CrossRef] [Google Scholar]
7. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat. Rev. Immunol. 2020;20:269–270. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Cao Z., Liu L., Du L., Zhang C., Jiang S., Li T., He Y. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. Virol. J. 2010;7:299. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. Cell Host Microbe. 2016;19:181–193. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J., Wohlford-Lenane C., Abrahante J.E., Mack M., Sompallae R., McCray P.B., Jr., Meyerholz D.K., Perlman S. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. J. Clin. Invest. 2019;130:3625–3639. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J. Clin. Invest. 2020 doi: 10.1172/JCI137244. Published online March 27, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., Deng Y., Wei S. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia] Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020;43:203–208. [PubMed] [Google Scholar]
13. Chen X., Li R., Pan Z., Qian C., Yang Y., You R., Zhao J., Liu P., Gao L., Li Z. Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. Cell. Mol. Immunol. 2020 doi: 10.1038/s41423-020-0426-7. Published online April 20, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Chen Y., Feng Z., Diao B., Wang R., Wang G., Wang C., Tan Y., Liu L., Wang C., Liu Y. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.27.20045427. [CrossRef] [Google Scholar]
15. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D., Zhuang R., Hu B., Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.22.20040758. [CrossRef] [Google Scholar]
16. Chu H., Chan J.F.-W., Wang Y., Yuen T.T.-T., Chai Y., Hou Y., Shuai H., Yang D., Hu B., Huang X. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. Clin. Infect. Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa410. Published online April 9, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., Chen L., Li M., Liu Y., Wang G. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Front. Immunol.* 2020 doi: 10.3389/fimmu.2020.00827. Published online May 1, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J., Zhou M., Chen L., Meng S., Hu Y. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020;117:9490–9496. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Forni D., Filippi G., Cagliani R., De Gioia L., Pozzoli U., Al-Daghri N., Clerici M., Sironi M. The heptad repeat region is a major selection target in MERS-CoV and related coronaviruses. *Sci. Rep.* 2015;5:14480. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Gasteiger G., Fan X., Dikiy S., Lee S.Y., Rudensky A.Y. Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs. *Science.* 2015;350:981–985. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., Gkavogianni T., Adami M.-E., Katsaounou P. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients With Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020 doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009. Published online April 17, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Guillemins M., Lambrecht B.N., Hammad H. Division of labor between lung dendritic cells and macrophages in the defense against pulmonary infections. *Mucosal Immunol.* 2013;6:464–473. [PubMed] [Google Scholar]
23. Guo C., Li B., Ma H., Wang X., Cai P., Yu Q., Zhu L., Jin L., Jiang C., Fang J. Tocilizumab treatment in severe COVID-19 patients attenuates the inflammatory storm incited by monocyte centric immune interactions revealed by single-cell analysis. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.04.08.029769. [CrossRef] [Google Scholar]
24. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Pere H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.04.19.20068015. [CrossRef] [Google Scholar]
25. He Z., Zhao C., Dong Q., Zhuang H., Song S., Peng G., Dwyer D.E. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int. J. Infect. Dis.* 2005;9:323–330. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Hirano T., Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release System. *Immunity.* 2020;52 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
28. Ju B., Zhang Q., Ge X., Wang R., Sun J., Ge X., Yu J., Shan S., Zhou B., Song S. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2380-z. Published online May 26, 2020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Li C.K.-F., Wu H., Yan H., Ma S., Wang L., Zhang M., Tang X., Temperton N.J., Weiss R.A., Brenchley J.M. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol.* 2008;181:5490–5500. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Li J., Guo M., Tian X., Liu C., Wang X., Yang X., Wu P., Xiao Z., Qu Y., Yin Y. Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.31.019216. [CrossRef] [Google Scholar]
31. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F. Single-cell Landscape of Bronchoalveolar Immune Cells in Patients With COVID-19. *Nat. Med.* 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0901-9. Published online May 12, 2020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Liu B., Han J., Cheng X., Yu L., Zhang L., Wang W., Ni L., Wei C., Huang Y., Cheng Z. Persistent SARS-CoV-2 presence is accompanied with defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.26.20044768. [CrossRef] [Google Scholar]
33. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q., Yi J., Zhao L. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55:102763. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. Liu L., Wei Q., Lin Q., Fang J., Wang H., Kwok H., Tang H., Nishiura K., Peng J., Tan Z.

- Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4:e123158. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Liu W., Fontanet A., Zhang P.H., Zhan L., Xin Z.T., Baril L., Tang F., Lv H., Cao W.C. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Infect. Dis.* 2006;193:792–795. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Lokugamage K.G., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., Menachery V.D. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.07.982264. [CrossRef] [Google Scholar]
37. Lou B., Li T., Zheng S., Su Y., Li Z., Liu W., Yu F., Ge S., Zou Q., Yuan Q. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.23.20041707. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Marquardt N., Kekäläinen E., Chen P., Kvedaraite E., Wilson J.N., Ivarsson M.A., Mjösberg J., Berglin L., Säfholm J., Manson M.L. Human Lung Natural Killer Cells Are Predominantly Comprised of Highly Differentiated Hypofunctional CD69 – CD56 dim Cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139:1321–1330. [PubMed] [Google Scholar]
39. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. HLH Across Speciality Collaboration, UK COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–1034. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40. Ng O.-W., Chia A., Tan A.T., Jadi R.S., Leong H.N., Bertoletti A., Tan Y.-J. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*. 2016;34:2008–2014. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. Ni L., Ye F., Chen M.-L., Feng Y., Deng Y.-Q., Zhao H., Wei P., Ge J., Gou M., Li X. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020 doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023. Published online May 3, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Park T., Lee S.-Y., Kim S., Kim M.J., Kim H.G., Jun S., Kim S.I., Kim B.T., Park E.C., Park D. Spike protein binding prediction with neutralizing antibodies of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.22.951178. [CrossRef] [Google Scholar]
43. Pei S., Yuan X., Zhang Z., Yao R., Xie Y., Shen M., Li B., Chen X., Yin M. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.04.07.20056440. [CrossRef] [Google Scholar]
44. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa248. Published online March 12, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323:1582–1589. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
46. Song C.-Y., Xu J., He J.-Q., Lu Y.-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.05.20031906. [CrossRef] [Google Scholar]
47. Tan L., Wang Q., Zhang D., Ding J., Huang Q., Tang Y.-Q., Wang Q., Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5:33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48. Tang F., Quan Y., Xin Z.T., Wrammert J., Ma M.J., Lv H., Wang T.B., Yang H., Richardus J.H., Liu W., Cao W.C. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J. Immunol.* 2011;186:7264–7268. [PubMed] [Google Scholar]
49. Tanne J.H. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020;368:m1256. [PubMed] [Google Scholar]
50. Taylor A., Foo S.-S., Bruzzone R., Dinh L.V., King N.J.C., Mahalingam S. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol. Rev.* 2015;268:340–364. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.-Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020 doi: 10.1038/s41379-020-0536-x. Published

- online April 14, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. To K.K.-W., Tsang O.T.-Y., Leung W.-S., Tam A.R., Wu T.-C., Lung D.C., Yip C.C.-Y., Cai J.-P., Chan J.M.-C., Chik T.S.-H. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20:565–574. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
53. Traggiai E., Becker S., Subbarao K., Kolesnikova L., Uematsu Y., Gismondo M.R., Murphy B.R., Rappuoli R., Lanzavecchia A. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat. Med.* 2004;10:871–875. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.10.20021832. [CrossRef] [Google Scholar]
55. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q., He L., Chen Y., Wu J., Shi Z. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J. Virol.* 2020;94:e02015–e02019. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
56. Wang C., Li W., Drabek D., Okba N.M.A., van Haperen R., Osterhaus A.D.M.E., van Kuppeveld F.J.M., Haagmans B.L., Grosveld F., Bosch B.-J. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020 doi: 10.1038/s41467-020-16256-y. Published online May 4, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020;221:1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Weiskopf D., Schmitz K.S., Raadsen M.P., Grifoni A., Okba N.M.A., Endeman H., van den Akker J.P.C., Molenkamp R., Koopmans M.P.G., van Gorp E.C.M. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.11.20062349. [CrossRef] [Google Scholar]
59. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., Roque J., Martinez-Colon G.J., McKechnie J.L., Ivison G.T., Ranganath T., Vergara R., Hollis T. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.17.20069930. [CrossRef] [Google Scholar]
60. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. Published online April 1, 2020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Wu F., Wang A., Liu M., Wang Q., Chen J., Xia S., Ling Y., Zhang Y., Xun J., Lu L. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.30.20047365. [CrossRef] [Google Scholar]
62. Xia C.Q., Xu L.L., Wang Z., Qin Z.Q., Tong Z.H., Huang K.W., Xiao B., Qi M., Jiang B.Z., Wang C. The involvement of natural killer cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004;121:507–511. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
63. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:420–422. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
64. Yang X., Dai T., Zhou X., Qian H., Guo R., Lei L., Zhang X., Zhang D., Shi L., Cheng Y. Analysis of adaptive immune cell populations and phenotypes in the patients infected by SARS-CoV-2. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.23.20040675. [CrossRef] [Google Scholar]
65. Ying T., Li H., Lu L., Dimitrov D.S., Jiang S. Development of human neutralizing monoclonal antibodies for prevention and therapy of MERS-CoV infections. *Microbes Infect.* 2015;17:142–148. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
66. Zha L., Li S., Pan L., Tefsen B., Li Y., French N., Chen L., Yang G., Villanueva E.V. Corticosteroid Treatment of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Med. J. Aust.* 2020 doi: 10.5694/mja2.50577. Published online April 8, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Feng F., Qiu Y., Feng J., Jia Q., Song Q., Zhu B., Wang J. Immune phenotyping based on neutro-

- phil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.12.20035048. [CrossRef] [Google Scholar]
68. Zhang D., Guo R., Lei L., Liu H., Wang Y., Wang Y., Dai T., Zhang T., Lai Y., Wang J. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.24.20042655. [CrossRef] [Google Scholar]
 69. Zhang L., Zhang F., Yu W., He T., Yu J., Yi C.E., Ba L., Li W., Farzan M., Chen Z. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. J. Med. Virol. 2006;78:1–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 70. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., Wang X., Yuan J., Li T., Li J. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. Clin. Infect. Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa344. Published online March 28, 2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 71. Zheng J., Liu Y., Lau Y.L., Tu W. $\gamma\delta$ -T cells: an unpolished sword in human anti-infection immunity. Cell. Mol. Immunol. 2013;10:50–57. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 72. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell. Mol. Immunol. 2020;17:533–535. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 73. Zheng M., Song L. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. Cell. Mol. Immunol. 2020;17:536–538. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 74. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054–1062. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 75. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. Natl. Sci. Rev. 2020 doi: 10.1093/nsr/nwaa041. Published online March 13, 2020. [CrossRef] [Google Scholar]
 76. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. bioRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.12.945576. [CrossRef] [Google Scholar]
 77. Zhou Y., Yang Z., Guo Y., Geng S., Gao S., Ye S., Hu Y., Wang Y. A New Predictor of Disease Severity in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.24.20042119. [CrossRef] [Google Scholar]

РЕЗЮМЕ

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРИ COVID-19

Лісяний М.І.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України, відділ нейроімунології

В огляді літератури розглядаються особливості розвитку імунітету при COVID-19, його роль в захисті від цієї інфекції. Сьогодні, не дивлячись на короткий термін від початку пандемії, уже опубліковано багато попередніх, не підтверджених, часто суперечливих даних про захисну та імунопатологічну дію певних імунних реакцій. В огляді послідовно розглядаються зміни в реакціях вродженого та набутого адаптивного імунітету при COVID-19. Відмічається як імуносупресивна дія вірусу на процеси розпізнавання його антигенів та передачі сигналу для синтезу інтерферону, який є провідним у реакціях захисту від вірусних інфекцій, так і стимулювання синтезу прозапальних цитокінів, що викликає розвиток у хворих «цитокінового шторму». Аналізуються деякі із установлених механізмів ухилення вірусу від дії захисних імунних реакцій, синтезу інтерферону, гальмування цитотоксичної активності натуральних кілерних NK клітин та CD8 T-лімфоцитів. В роботі приведені дані про порушення в системі адаптивного імунітету, про причини розвитку лімфопенії в периферичній крові та про накопичення імунних клітин в паренхімі легень, відмічається більше гальмування CD8 T-клітинних, ніж CD4 лімфоцитарних реакцій. Приводяться дані про зміни В-клітинної ланки імунітету та тривалість гуморального імунітету і захисну роль специфічних антитіл. Проведено порівняння специфічної T- та В-клітинної імунної пам'яті та її роль у формуванні тривалого післяінфекційного імунітету. Аналізуються особливості синтезу вірус нейтралізуючих антитіл, та їх відмінності від інших протівірусних антитіл, які утворюються при цій інфекції, та відмічається пряма залежність тяжкості захворювання від рівня та направленості антитіл в крові. Приведені дані про антитіло залежне підсилення інфекції, яке обумовлене Fc фрагментом специфічних протівірусних імуноглобулінів. В огляді розглядаються також можливості використання специфічних антитіл і особливо плазми реконвалесцентів для лікування тяжкохворих пацієнтів з COVID-19. В кінці огляду приведено перелік недостатньо вивчених питань імунітету при COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, імунні реакції, T- та В- лімфоцити, нейтралізуючі антитіла, реконвалесцентна плазма.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРИ COVID-19

Лисяний М.И.

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова
НАМН Украины, отдел нейроиммунологии

В обзоре литературы рассматриваются особенности развития иммунитета при COVID-19, его роль в защите от этой инфекции. Сегодня, несмотря на короткий срок от начала пандемии, уже опубликовано много предварительных, не подтвержденных, часто противоречивых данных о защитном и иммунопатологическом действии определенных иммунных реакций. В обзоре последовательно рассматриваются изменения в реакциях врожденного и приобретенного адаптивного иммунитета при COVID-19. Отмечается как иммуносупрессивное действие вируса на процессы распознавания его антигенов и передачи сигнала для синтеза интерферона, который является ведущим в реакциях защиты от вирусных инфекций, так и стимулирования синтеза провоспалительных цитокинов, что вызывает развитие у больных «цитокинового шторма». Анализируются некоторые из установленных механизмов уклонения вируса от действия защитных иммунных реакций, синтеза интерферона, торможения цитотоксической активности натуральных киллерных NK клеток и CD8 T-лимфоцитов. В работе приведены данные о нарушениях в системе адаптивного иммунитета, о причинах развития лимфопении в периферической крови и о накоплении иммунных клеток в паренхиме легких, отмечается большее торможение CD8 T-клеточного, чем CD4 лимфоцитарных реакций. Приводятся данные об изменениях В-клеточного звена иммунитета и продолжительность гуморального иммунитета, и защитной роли специфических антител. Проведено сравнение специфической Т- и В-клеточной иммунной памяти и ее роль в формировании длительного послеинфекционного иммунитета. Анализируются особенности синтеза вирус нейтрализующих антител, и их отличия от других противовирусных антител, которые образуются при этой инфекции, и отмечается прямая зависимость тяжести заболевания от уровня и направленности антител в крови. Приведены данные об антитело зависимом усилении инфекции, которое обусловлено Fc фрагментом специфических противовирусных иммуноглобулинов. В обзоре рассматриваются также возможности использования специфических антител и особенно плазмы реконвалесценто́в для лечения тяжело больных с COVID-19. В конце обзора приведен перечень недостаточно изученных вопросов иммунитета при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, иммунные реакции, Т- и В-лимфоциты, нейтрализующие антитела, реконвалесцентная плазма.

SUMMARY

FEATURES OF IMMUNITY IN COVID-19

Lisyany M.

SI «Institute of Neurosurgery named after Acad. Romodanov
National Academy of Medical Sciences of Ukraine.
Department of Neuroimmunology

In the literature review features of development of immunity at COVID-19, its role in protection against this infection are considered. Today, despite the short period since the beginning of the pandemic, many preliminary, unconfirmed, often contradictory data on the protective and immunopathological effects of certain immune reactions have been published. The review consistently considers changes in the reactions of innate and acquired adaptive immunity in COVID-19. There is both immunosuppressive effect of the virus on the processes of recognition of its antigens and transmission of signal for the synthesis of interferon, which is leading in reactions to protect against viral infections, and stimulating the synthesis of proinflammatory cytokines, which causes the development of cytokine storm. Some of the established mechanisms of virus avoidance from the action of protective immune reactions, interferon synthesis, inhibition of cytotoxic activity of natural killer NK cells and CD8 T-lymphocytes are analyzed. The paper presents data on disorders in the system of adaptive immunity, the causes of lymphopenia in the peripheral blood and the accumulation of immune cells in the lung parenchyma, there is more inhibition of CD8 T-cells than CD4 lymphocytic reactions. Data on changes in the B-cell of immunity and duration of humoral immunity and a protective role of specific antibodies are resulted. A comparison of specific T- and B-cellular immune memory and its role in the formation of long-term post-infectious immunity. The peculiarities of the synthesis of virus neutralizing antibodies and their differences from other antiviral antibodies formed during this infection are analyzed, and the direct dependence of the severity of the disease on the level and direction of antibodies in the blood is noted. Data on antibody-dependent enhancement of infection, which is due to the Fc fragment of specific antiviral immunoglobulins. The review also considers the possibility of using specific antibodies and especially plasma convalescents for the treatment of severe bleeding with COVID-19. At the end of the review is a list of insufficiently studied issues of immunity in COVID-19.

Key words: coronavirus infection, immune reactions, T- and B-lymphocytes, neutralizing antibodies, convalescent plasma.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• Лісяний Микола Іванович

начальник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМНУ», член-корр. НАМНУ, професор.
моб.: +38 067-595-34-36
E-mail: nimun.neuro@gmail.com

• Лісяний Николай Іванович

начальник отдела нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии НАМНУ», член-корр. НАМНУ, профессор.
моб.: +38 067-595-34-36
E-mail: nimun.neuro@gmail.com

• Lysiani Mykola

Head of Neuroimmunology Department, State Institution «Institute of Neurosurgery NAMSU», Corr-Member NAMNU, Professor
Mob. tel.: +38 067-595-34-36
E-mail: nimun.neuro@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 27.11.2020 р.