

© Болдырева М.Н., 2020

Болдырева М.Н.

Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

К концу мая 2020 г. в мире было зарегистрировано более 6,1 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2, из них более 370 000 – со смертельным исходом. Вспышка новой инфекции впервые произошла среди местного населения г. Ухань (Китай) в конце 2019 г. Показатель летальности происходящей в настоящее время эпидемии COVID-19 значительно ниже, чем тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) или ближневосточного респираторного синдрома (MERS), однако вирус SARS-CoV-2 распространяется гораздо быстрее, вызывая в целом гораздо больше смертей, чем SARS и MERS вместе взятые. В статье проанализирована информация, полученная в результате исследований, выполненных в период предшествующих эпидемий коронавирусных инфекций и в ходе текущей пандемии SARS-CoV-2, о факторах, которые влияют на развитие, течение и исход инфекций, вызванных коронавирусами: прямого цитопатического действия вирусов, инфекции клеток иммунной системы, роли воспаления в развитии болезни, врожденном иммунитете, аутоиммунных реакциях, особенности экспрессии иммунорегуляторных молекул, роли факторов организма хозяина, в том числе генетических.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; SARS; MERS; цитопатическое действие вируса; противовирусный иммунитет; аутоиммунитет; воспаление; цитокины; хемокины, факторы хозяина; иммуногенетика; HLA-гены; не-HLA-гены; пептидные вакцины

Статья поступила 22.03.2020. Принята в печать 16.04.2020.

Для цитирования: Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. Иммунология. 2020; 41 (3): 197–205. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Boldyreva M.N.

SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors for the development of infections

National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

Abstract

At the end of May 2020, more than 6.1 million cases of SARS-CoV-2 virus infection were registered in the world and more than 370 000 were fatal. First time outbreak of new infection occurred among residents of Wuhan, China at the end of 2019. Mortality rate for the current COVID-19 epidemic is significantly lower than for severe acute respiratory syndrome (SARS) or Middle East respiratory syndrome (MERS). However, the SARS-CoV-2 virus spreads much faster than SARS and MERS and causes far more deaths totally than both SARS and MERS combined. Information on factors that affect the development, course and outcome of infec-

Для корреспонденции
Болдырева Маргарита Николаевна –
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
отдела иммуногенетики
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: m.n.boldyreva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

For correspondence
Margarita N. Boldyreva –
MD, PhD, Leader Researcher
of Immunogenetics Department,
NRC Institute of Immunology,
FMBA of Russia, Moscow,
Russian Federation
E-mail: m.n.boldyreva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

tions caused by coronaviruses stated in the article was obtained from investigations carried out during the period of previous epidemics of coronavirus infections and during the current SARS-CoV-2 pandemic. The following factors are discussed in the present article: the direct cytopathic effect of viruses, infection of the immune system cells, the role of inflammation in the development of the disease, innate immunity factors, autoimmune reactions, features of the expression of immunoregulatory molecules, the role of host organism factors, including genetic ones.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; SARS; MERS; cytopathic effect of the virus; antiviral immunity; autoimmunity; inflammation; cytokines; chemokines, host factors; immunogenetics; HLA genes; non-HLA genes; peptide vaccines

Received 22.03.2020. **Accepted** 16.04.2020.

For citation: Boldyreva M.N. SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors for the development of infections. *Immunologiya*. 2019; 41 (3): 197–205. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Введение

По данным центра мониторинга текущей пандемии коронавирусной инфекции университета Джона Хопкинса (США), к концу мая 2020 г. в мире было зарегистрировано более 6,1 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2, из них более 370 000 – со смертельным исходом.

В конце 2019 – начале 2020 г. в г. Ухань (Китай) среди местного населения произошла вспышка новой инфекции. 7 января 2020 г. возбудитель заболевания, коронавирус, был зарегистрирован как новый, ему присвоили официальное название «2019-nCoV» и «SARS-CoV-2» (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), а вызываемое им заболевание получило наименование «COVID-19» («COronaVIrus Disease 19») [1, 2]. К 22 января 2020 г. зафиксировали 314 подтвержденных случаев, 6 пациентов умерли. Таиланд, Япония и Корея 13, 16 и 21 января соответственно подтвердили обнаружение в своих странах новой инфекции, вызванной «2019-nCoV», завезенной из Китая [2, 3].

За последние годы было зарегистрировано появление двух новых коронавирусов, вызвавших две эпидемии. Коронавирус SARS-CoV, впервые обнаруженный в 2002 г. в китайской провинции Гуандун, привел к эпидемии заболевания, названного «тяжелым острым респираторным синдромом» (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS). Во время этой вспышки было подтверждено 8422 случая инфекции, из них 916 – со смертельным исходом (~10 %). В 2012 г. в Саудовской Аравии впервые был выявлен коронавирус MERS-Cov ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS). Всего в ходе эпидемии подтвердили 1401 случай инфекции MERS-Cov, из них 543 – со смертельным исходом (~39 %) [2, 4–6]. Показатель летальности для происходящей в настоящее время эпидемии, признанной пандемией COVID-19, значительно ниже, чем для SARS или MERS, однако вирус SARS-CoV-2 распространяется гораздо быстрее, вызывая в целом гораздо больше смертей, чем SARS и MERS вместе взятые.

Неожиданность появления и легкость, с которой новые коронавирусы распространяются по миру, выявляя уязвимости в области организации медицинской помощи и приводя к катастрофическим последствиям в экономике, требуют совместных усилий исследователей из разных стран по разработке способов прогнозирования тяжелого течения вирусных инфекций, созданию диагностических тестов, профилактических вакцин и лекарственных препаратов, действующих на ключевые факторы прогрессирования заболевания.

До сих пор патогенез тяжелых инфекций, вызванных коронавирусами, изучен недостаточно, однако среди исследователей есть понимание, что ключевую роль в развитии и исходе заболеваний играют как факторы, связанные с вирусом, так и факторы, связанные с иммунитетом хозяина, человека [2].

Для решения этих задач крайне актуальны исследования зависимости особенностей течения новой коронавирусной инфекции от генетики врожденного и адаптивного иммунитета хозяина в различных странах и этнических группах с целью поиска общих закономерностей, с одной стороны, и особенностей реагирования на инфекцию различных индивидуумов на различных стадиях заболеваний – с другой.

В обзоре представлена информация о факторах, которые влияют на развитие, течение и исход инфекций, вызванных коронавирусами SARS, установленных на основании исследований, выполненных в период предшествующих эпидемий и за последнее время в ходе текущей пандемии SARS-CoV-2.

Прямое цитопатическое действие вируса

Для проникновения в клетку новый коронавирус SARS-CoV-2, как и вирус SARS-CoV, использует рецептор ангиотензин-конвертирующего фермента 2 (ACE2). Это указывает на вероятность того, что новый коронавирус и SARS-CoV-2 поражают одни и те же клетки [7]: эпителиальные клетки дыхательных путей, альвеол, эндотелиальные клетки сосудов, что может вызывать серьезное повреждение легких [8, 9]. В течение первых

10 дней заболевания при активной репликации вируса его прямое повреждающее действие, по-видимому, играет ведущую роль. При недостаточности врожденного иммунитета репликация вируса может вызвать массивный апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток, трансудацию жидкости через сосуды с последующим избыточным выбросом провоспалительных цитокинов и хемокинов [10]. Доказано, что вирус способен оказывать непосредственное цитопатическое действие *in vitro* как на эпителиальные клетки линии Vero E6, так и на клетки ресничного трахеобронхиального эпителия [11, 12]. Индукция апоптоза в SARS-CoV-инфицированных клетках линии Vero E6 была подтверждена морфологическим и биохимическим анализом [13]. Присутствие многоядерных клеток в легочном эпителии при SARS также может быть результатом цитопатического действия вируса [13]. В индукции апоптоза участвуют неструктурные белки SARS-CoV, обеспечивающие репликацию вируса [14–16]. Структурные белки SARS-CoV N (nucleocapsid), E (envelope), M (membrane) и S (spike) [14] также обладают способностью вызывать апоптоз *in vitro* [17]. Белки SARS-CoV могут быть вовлечены в апоптоз Т-клеток опосредованно, в результате ингибирования антиапоптотических белков Bcl-xL [18]. Сообщалось также о наличии признаков апоптоза не только в легочной ткани, но и в клетках щитовидной железы, сперматогенных эпителиальных клетках, гепатоцитах в исследованиях *in vivo* [13, 19–21].

Инфекция клеток иммунной системы

Вирусные частицы и вирусный геном SARS-CoV были обнаружены в моноцитах и лимфоцитах [22]. Для проникновения в клетки иммунной системы SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 [7]. В инфицированных *in vitro* мононуклеарах периферической крови вирусная репликация продолжалась вплоть до 8 дней [23]. Однако в других экспериментах SARS-CoV-инфекция макрофагов, моноцитов и дендритных клеток была abortивной [24, 25]. В мононуклеарах периферической крови, полученных от пациентов с SARS-CoV, также были обнаружены инфицирование и репликация вируса SARS-CoV, хотя репликация была самоограничивающейся [26]. Также было подтверждено инфицирование циркулирующих иммунных клеток, включая моноциты и Т-лимфоциты, уже на ранней стадии заболевания [22]. Инфекция SARS-CoV-2 может также вызывать пироптоз в макрофагах и лимфоцитах [10, 27]. Средние показатели инфицирования лимфоцитов и моноцитов у пациентов SARS составили 51,5 и 29,7 % соответственно. Кроме того, были представлены доказательства инфицирования как Т-лимфоцитов, так и макрофагов/моноцитов не только в циркулирующей крови, но также в лимфоузлах, легких и селезенке, в образцах, полученных при аутопсии погибших от SARS [22, 28, 29]. Однако прямое повреждение клеток иммунной системы может лишь частично объяснить лимфопению в периферической крови, которая была обнаружена у подавля-

ющего числа пациентов с SARS-CoV-2 (82,1 %) [30]. Подобная лимфопения может быть следствием массивной инфильтрации лимфоцитами ткани легких [27]. Инфицированные иммунные клетки могут таким образом вызывать широкое распространение вируса в различных органах и прежде всего в легких, о чем сообщалось в ряде исследований [21, 22, 28, 31].

Вирусное разрушение моноцитов и Т-клеток, участвующих как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете, может привести к нарушению иммунного ответа и в результате – к возникновению тяжелого повреждения легких [22]. Это подтверждается данными о том, что низкий уровень CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов коррелирует с тяжестью заболевания и неблагоприятным исходом [32, 33].

Лимфопения наблюдается и при других инфекционных вирусных заболеваниях, таких как корь, лихорадка Эбола, лихорадка Ласса, инфекциях, вызванных респираторным синцитиальным вирусом [34–36]. Однако при этих заболеваниях прямое повреждающее действие вируса на лимфоциты обычно считают маловероятной причиной выраженного истощения лимфоцитов. Например, при кори только небольшая часть клеток периферической крови пациента инфицирована во время острой инфекции [34], что контрастирует с высоким уровнем их инфицирования при SARS. При респираторно-синцитиальных вирусных инфекциях макрофаги/моноциты являются первичными иммунными клетками, поражаемыми вирусом [36], тогда как вирусы, вызывающие геморрагическую лихорадку, не способны инфицировать лимфоциты [36].

Воспаление. Хемокины и цитокины

Воспалительные реакции, связанные с вирусом SARS-CoV-2, по последовательности возникновения условно можно разделить на первичные и вторичные [8].

Первичные воспалительные реакции возникают сразу же после инфицирования, еще до появления нейтрализующих антител (Ат). Эти реакции обусловлены в основном активной репликацией вируса, его прямым цитопатическим действием и врожденным противовирусным иммунным ответом организма хозяина.

Уже на начальной стадии инфекции SARS-CoV-2 наблюдается увеличение концентрации различных цитокинов в плазме крови, включая интерлейкины (ИЛ)-1 β , ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, фактор роста фибробластов (ФРФ) гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон- γ (ИФН- γ), ИФН- γ -индуцируемый белок 10 (P10), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1), макрофагальные воспалительные белки (MIP1A/CCL3, MIP1B/CCL4), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и его рецептор (PDGFR α), фактор некроза опухоли (ФНО α) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGFB) [8].

Увеличение уровня некоторых цитокинов в сыворотке крови было обнаружено и у большинства пациентов с SARS [23, 24]. Этот уровень различался в за-

висимости от тяжести болезни. Недавние клинические исследования с участием пациентов с COVID-19 также показали зависимость уровней цитокинов и хемокинов от состояния пациентов: у пациентов с легкой формой заболевания уровень ИЛ-1 β , ИФН- γ , CXCL10/IP-10 и CCL2/MCP-1 был высоким, но еще более высоким был уровень Г-КСФ, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 и CCL3/MIP-1A у пациентов, нуждавшихся в госпитализации [27]. У пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии в критическом состоянии, были выявлены еще более высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, Г-КСФ, IP10, MCP1, MIP1A и ФНО α [22, 27]. При аутопсии пациентов с SARS были получены данные об увеличении экспрессии гена IP-10 в легочной и лимфоидной тканях, подтвержденные иммуногистохимическими исследованиями с Ат против IP-10 [26, 28], на основании которых было сделано предположение, что повышенная концентрация IP-10 является независимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания [28].

Уровень активации синтеза хемокинов и цитокинов непосредственно в очаге поражения был исследован путем количественной оценки транскриптов генов провоспалительных цитокинов, включая CXCL1, CXCL2, CXCL6, CXCL8, CXCL10/IP10, CCL2/MCP1, CCL3/MIP1A и CCL4/MIP1B, в образцах бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с COVID-19. Было показано, что уровень экспрессии этих генов был значительно выше в сравнении со здоровыми донорами. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о том, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 вызвало «цитокиновый шторм», который коррелировал с тяжестью заболевания [25].

При инфицировании клеток SARS-CoV виropорин 3a запускает активацию NLRP3 (NOD-подобного рецепторного белка 3) в инфламмосоме и секрецию ИЛ-1 β , что приводит к индукции клеточного пироптоза [37] и может вызвать выброс большого количества провоспалительных факторов [38]. Эксперименты *in vitro* показали, что заражение SARS-CoV макрофагов, дендритных и альвеолярных эпителиальных клеток вызывает в них гиперэкспрессию генов хемокинов, включая MIP1 α , IP-10, ИЛ-8 и MCP-1 [31–33]. Повышенная секреция этих хемокинов была подтверждена при исследовании культуральных супернатантов инфицированных клеток [31, 33]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов в вирус-инфицированных клетках, экспрессирующих одновременно и белок ACE2, и SARS-CoV, у пациентов с SARS может способствовать острому повреждению тканей легких [13].

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что SARS-CoV-инфекция эпителиальных клеток легких может индуцировать гиперсекрецию хемокинов *in vivo*. Высокие уровни хемоаттрактантов макрофагов и нейтрофилов усиливают миграцию этих иммунных клеток к месту инфекции, что подтверждается наличием инфильтратов этих клеток в тканях легкого у пациентов с COVID-19 [29]. Рекрутирование инфицированных

вирусом клеток в очаг инфекции может привести к дополнительной секреции хемокинов, еще больше усиливая миграцию некоторых типов иммунных клеток, в том числе активированных Т-клеток [31–33]. Чрезмерное высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, «цитокиновый шторм», совместно с привлечением клеток иммунной системы, часто зараженных вирусом, и нарушением обратной регуляции воспаления, возможно, могут объяснить тяжесть повреждений, наблюдаемых в легких пациентов, чувствительных к SARS-CoV [8, 34, 35].

В некоторых случаях при заболевании, наоборот, значительного повышения сывороточных уровней цитокинов, которые обычно играют важную роль в иммунной защите от вирусов, не обнаружено [26, 35]. Напротив, порой было выявлено увеличение в сыворотке крови некоторых иммуносупрессирующих растворимых факторов, таких как простагландин E2 и ТФР β , что может дать альтернативное объяснение длительного и тяжелого клинического течения SARS [36].

Вторичные воспалительные реакции могут развиваться у части пациентов, начиная с этапа формирования адаптивного иммунитета, появления нейтрализующих Ат, снижения репликации вируса, но сопровождаться значительной воспалительной реакцией.

Было высказано предположение, что серьезные нарушения воспалительной реакции при SARS в этот период могут быть связаны с чрезмерной реакцией адаптивного иммунного ответа хозяина и/или нарушенной обратной регуляцией первичной воспалительной реакции [27, 39]. Это предположение подтверждается клиническим ухудшением состояния части пациентов на второй неделе заболевания, несмотря на снижение вирусной нагрузки [34, 39, 40]. Развитие симптомов острой пневмонии совпадало с периодом сероконверсии и появления противовирусных IgG у 80 % пациентов с SARS [40]. Кроме того, пациенты, у которых быстрее вырабатывались нейтрализующие анти-S-Ат, имели большую вероятность летального исхода; умершим пациентам потребовалось в среднем всего 14,7 дня, чтобы достичь пиковых уровней активности нейтрализующих Ат, а выздоровевшим пациентам – 20 дней [41]. Противовирусные нейтрализующие Ат играют важную роль в элиминации вируса. Тем не менее исследования на животных показали, что при SARS-CoV-инфекции такие нейтрализующие Ат (анти-S-IgG) могут также вызывать тяжелое повреждение легких в результате нарушенного воспалительного ответа [42]. Есть предположение, что одним из возможных механизмов, лежащих в основе неадекватной воспалительной реакции, может быть Ат-зависимое усиление вирусной инфекции (АЗУИ) подобно тому, которое может развиваться у некоторых пациентов с недостаточной активностью Ат, которые не могут полностью элиминировать вирус, следствием чего являются репликация вируса и воспалительная реакция макрофагов. АЗУИ – хорошо известное явление, которое обнаруживалось при инфицировании человека различными вирусами, например,

вирусом лихорадки Денге, флавивирусом и вирусом гриппа [42]. Появление противовирусных Ат также может вызывать FcR-опосредованную воспалительную реакцию и тяжелое повреждение легких [8].

Врожденный иммунитет

Тот факт, что вирус постепенно размножается в верхних дыхательных путях в течение первых 10 дней после инфицирования, наводит на мысль о том, что заболевание, вызванное SARS-CoV, может являться следствием дефицита врожденного иммунного ответа [9, 32, 33, 43]. Подтверждением этого предположения могут служить данные о том, что у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV наблюдались нарушения врожденной иммунной системы [44].

Врожденная иммунная система представляет собой первую линию обороны от вирусов и включает в себя клеточные компоненты (макрофаги и дендритные клетки) и растворимые факторы – ИФН ($-\alpha$, $-\beta$, $-\lambda$), маннозо-связывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL) [45].

РНК-вирусы могут распознаваться несколькими рецепторами врожденного иммунитета: эндосомальными рецепторами TLR3, TLR7 и TLR8 из семейства Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), а также цитозольными рецепторами RIG-I и MDA5 из семейства RIG-подобных рецепторов (RIG-like receptors, RLR). В соответствии с локализацией рецепторы семейства TLR распознают РНК-вирусы на стадии их входа в клетку (эндоцитоза), а RLR – на стадии репликации. Общим результатом активации этих рецепторов является индукция выработки ИФН, а также провоспалительных цитокинов [14].

Интерфероны играют решающую роль в иммунном ответе на вирусные инфекции. В течение десятилетий ИФН I типа (ИФН- α/β) изучались как медиаторы быстрой, врожденной противовирусной защиты. ИФН- α и $-\beta$ взаимодействуют с корцепторами на клеточной поверхности, которые экспрессируются на всех типах клеток. Связывание ИФН активирует сигнальный путь JAK-STAT и далее ведет к активизации большого числа генов, причем многие из них кодируют белки, опосредующие противовирусную активность. Недавно была обнаружена группа цитокинов, семейство ИФН- λ (также известное как интерфероны III типа), которые через свой отдельный рецепторный комплекс активируют тот же сигнальный путь JAK-STAT. Особенностью ИФН- λ является то, что экспрессия рецептора ИФН- λ (IFN-1R1) в значительной степени ограничивается клетками и тканями эпителиального происхождения, в том числе респираторными эпителиальными клетками [46–48]. Все чаще считают, что ИФН- λ обеспечивает иммунную защиту первой линии против вирусных инфекций дыхательных путей [49–51]. Вирусы, особенно коронавирусы, могут влиять на интерфероновый ответ, снижая его эффективность, что является важным фактором ускользания коронавирусов от противовирусного врожденного иммунитета. Распознаванию коронавирусов RLR-

рецепторами препятствует маскировка коронавирусной РНК под клеточную мРНК. Некоторые белки SARS-CoV и MERS-CoV экранируют вирусную РНК от рецептора, снижая эффективность передачи активационного сигнала в клетку [14].

Так, SARS-CoV не способен индуцировать значительную экспрессию генов ИФН- α или $-\beta$ в инфицированных макрофагах, мононуклеарных клетках периферической крови или в дендритных клетках [32, 33]. Экспериментальная инфекция штаммом MERS-CoV (HCoV-EMC) не вызывала экспрессию ИФН типов I и III в культурах респираторной ткани, в то время как штамм вируса гриппа вызывал образование высоких уровней обоих типов ИФН [52]. В другой работе ни MERS-CoV, ни SARS-CoV-инфекция не вызывали значительной экспрессии ИФН типа I в макрофагах, происходящих из моноцитов человека [53]. Совсем недавнее исследование, выполненное на модели легочной ткани человека *ex vivo*, показало, что SARS-CoV-2 практически не мог индуцировать экспрессию никаких ИФН (типа I, II или III) в инфицированных тканях легких человека [54]. Отсутствие продукции ИФН, вероятно, препятствует раннему врожденному иммунному ответу на инфекцию SARS-CoV-2 у части пациентов.

Дефицит маннозосвязывающего лектина MBL, по-видимому, также играет значительную роль в патогенезе SARS. MBL представляет собой сывороточный белок, который может связываться с лигандами различных патогенов, помечая их для иммунного разрушения, независимо от действия специфических Ат, которые выполняют аналогичную функцию [55]. MBL способен связываться с SARS-CoV и ингибировать его инфекционность *in vitro*. У пациентов с SARS были обнаружены сниженные уровни MBL в сыворотке крови и варианты гаплотипов гена *MBL*, связанные с его дефицитом [56].

Кроме того, SARS-CoV, по-видимому, способен ухудшать фагоцитарную способность макрофагов, что может сделать пациентов с SARS склонными к вторичным легочным инфекциям [57].

Аутоиммунитет

Иммунные реакции против собственных тканей также могут быть вовлечены в патогенез SARS. У инфицированных вирусом пациентов с пневмонией были обнаружены аутоантитела против клеток легочного эпителия [9, 58, 59] и эндотелия сосудов [59]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 характерными диагностическими признаками являются подобие аутоиммунного васкулита, тромбоз и повреждение эндотелия. У многих пациентов в критическом состоянии наблюдаются васкулитоподобные проявления и даже гангрена конечностей. У пациентов с подобием аутоиммунного васкулита кровеносные сосуды альвеолярной перегородки переполнены и отечны, с умеренной инфильтрацией моноцитами и лимфоцитами внутри и вокруг сосудов. Мелкие сосуды имели признаки гиперплазии, определялись утолщение стенок сосудов, стеноз просвета, окклюзия и очаговое кровоизлияние. В части тяжелых

случаев васкулита обнаружены гиалиновые тромбы микрососудов [29, 60, 61]. У некоторых пациентов с тяжелым тромбозом были обнаружены высокие титры антифосфолипидных Ат, в том числе антикардиолипидных и анти- β 2-гликопротеиновых Ат [62]. Цитотоксическое повреждение клеток легочного эпителия и системный васкулит часто наблюдались при аутопсии умерших от SARS пациентов [58, 59].

Аутоиммунное повреждение тканей может быть частично обусловлено образованием перекрестно реагирующих Ат против специфических эпитопов SARS-CoV. Действительно, было обнаружено, что IgG-Ат против домена 2 S-белка вируса перекрестно реагируют с клетками легочного эпителия [58]. Другим механизмом, который, возможно, объясняет возникновение аутоиммунной реакции, является экспозиция клеткам иммунной системы аутоантигенов, образовавшихся в результате прямого повреждения вирусом легочного эпителия [59] и/или эндотелиальных клеток при условии генетической предрасположенности хозяина к аутоиммунным реакциям. Следствием аутоиммунного ответа может быть развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), антифосфолипидного синдрома и подобия аутоиммунного васкулита [62].

Факторы хозяина

Целый ряд факторов хозяина, включая возраст, пол, хронические и сопутствующие заболевания, влияют на течение и исход SARS [9, 22, 63–68].

Пожилое население подвержено повышенному риску заражения и смерти от COVID-19 [63, 64], что подтверждается показателями смертности от 3 % в самой молодой возрастной группе до 55 % в самой старшей возрастной группе [64]. Выживание связано также с полом, у мужчин наблюдается значительно более высокая смертность, чем у женщин [64, 65]. Мужчины более чем в 1,5 раза чаще умирают от COVID-19 [22]. Женщины, по сравнению с мужчинами, менее восприимчивы к вирусным инфекциям из-за особенностей врожденного иммунитета, стероидных гормонов и факторов, связанных с половыми хромосомами. Женщины обычно вырабатывают более высокие уровни Ат, у них выше уровень активации иммунных клеток. С другой стороны, двухаллельная экспрессия X-сцепленных генов может вызывать патологические аутоиммунные и воспалительные реакции [69].

У пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезни легких, хронический гепатит, гипертония и рак, обнаружено значительное увеличение смертности [27]. Коморбидность присутствует более чем в 30 % случаев COVID-19 [29]. Показатель летальности для пациентов с сопутствующими заболеваниями составил 46 % по сравнению с 10 % у пациентов без сопутствующих заболеваний [64]. Тот факт, что все эти сопутствующие заболевания характеризуются ухудшением сердечно-легочных функций и/или нарушением

функционирования врожденной и адаптивной иммунной системы, возможно, объясняет увеличение смертности у этих пациентов [27, 66, 67].

Иммуногенетика и пептидные вакцины

Генетические факторы, особенно имеющие отношение к иммунной системе, также, по-видимому, играют значимую роль в патогенезе SARS [70].

Вариации генов главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA) связаны с восприимчивостью или устойчивостью к широкому кругу инфекций, включая малярию, туберкулез, лепру, ВИЧ, вирусный гепатит [71, 72]. HLA-гены были первыми генами человека, исследованными сразу после эпидемии SARS. Результаты, полученные в Тайване [73, 74], Гонконге [75], материковом Китае [76], показали наличие ассоциаций различных аллелей HLA с SARS.

В группе пациентов из Тайваня с серологически подтвержденной инфекцией SARS была выявлена выявленная связь между аллелем *HLA-B*0703* и чувствительностью к заболеванию [отношение шансов (ОШ) = 4,08; 95 % доверительный интервал (ДИ), 2,03, $p < 0,0022$] и связь между аллелем *HLA-DRB1*0301* и резистентностью к заболеванию (ОШ = 0,06; 95 % ДИ, 0,01–0,47, $p < 0,00008$) [73, 74]. Резистентность к инфекции, ассоциированная с *HLA-DRB1*0301*, была подтверждена в другом исследовании [75, 76]. В том же исследовании было показано, что с резистентностью к SARS ассоциирован также *HLA-Cw1502* [75, 76]. В другой работе распределение HLA-генов у пациентов с тяжелой SARS сравнили с таковым у медицинского персонала, работавшего с пациентами SARS, но не заболевшего. В результате было обнаружено, что *HLA-B*4601* ассоциирован с развитием тяжелой SARS [73]. Однако некоторые исследователи не смогли обнаружить никакую значимую связь между полиморфизмом HLA-генов и восприимчивостью или исходом заболевания после заражения SARS-CoV [76, 77], хотя они и не отрицают возможность такой связи. Распределение HLA-аллелей среди индивидуумов, контактировавших с инфекцией и заболевших, позволило сделать предположение, что ассоциация аллелей HLA класса II была более сильной между «Заболеванием» и «Отсутствием заболевания» после контакта с инфекцией, чем между «Инфицированием» и «Неинфицированием», что свидетельствует в поддержку участия генов HLA в развитии заболевания после инфицирования, а не в трансмиссии вируса хозяину [70].

Установлено, что у части пациентов в ответ на инфицирование вирусом развивается аутоиммунная реакция, вызывающая значительное повреждение тканей в виде ДВС-синдрома, антифосфолипидного синдрома и аутоиммунного васкулита [62]. Связь HLA-генов с аутоиммунными заболеваниями давно известна [71, 72], однако работ, исследовавших связь определенных аллелей HLA-генов с развитием варианта вирусной инфекции, при котором главную роль играет аутоиммунное поражение, пока не опубликовано.

Представление антигенов вируса молекулами HLA I и II играет критическую роль в индукции антительного и клеточно-опосредованного иммунного ответа, что необходимо учитывать при разработке вакцин против вируса 2019-nCoV и возбудителей других опасных заболеваний.

Было показано, что CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки из периферической крови пациентов с SARS отвечают на эпитопы SARS-CoV [78]. Исследования HLA класс II-рестриктированного Т-клеточного ответа, при SARS-CoV, а также при других вирусных инфекциях, показали, что он может играть важную роль в иммунном ответе против SARS [79, 80]. Так, у здоровых индивидуумов, не контактировавших с вирусом, с HLA DR*0401 и DR*0701 были обнаружены CD4⁺-Т-клетки, специфично отвечающие на S-белок SARS-CoV. Отвечающие клетки имели фенотип CD45RA⁺ и секретировали устойчивые уровни ИФН-γ и ИЛ-13 при стимуляции антигеном [80].

В настоящее время разработка пептидных вакцин с учетом связывания вирусных пептидов с HLA-аллелями и Т-клеточными рецепторами является очень актуальным направлением. Так, с помощью математического моделирования на поверхностном гликопротеине SARS-CoV-2 были идентифицированы пять эпитопов, распознаваемых цитотоксическими Т-клетками, и пять В-клеточных эпитопов, взаимодействующих с супертипами HLA I класса, распространенными в Китае (HLA-A2, -A3, -B7, -B44 и -B62). Некоторые из этих эпитопов, как считают авторы исследования, могут быть потенциальными кандидатами для разработки вакцины против SARS-CoV-2 [81]. В другой работе авторы сообщают о том, что *in silico* было идентифицировано 63 пептида с высоким потенциалом иммуногенности и связывания с HLA-аллелями, общими для китайской и европейской популяции (HLA-A*02:01, -A*01:01, -B*07:02, -B*40:01 и -C*07:02). Эти пептиды перспективны для дальнейшей экспериментальной проверки, что может, по мнению авторов, ускорить процесс разработки вакцины против коронавируса (2019-nCoV) [82]. В результате поиска в S-, E-, M- и N-белках вируса Т-клеточных иммунодоминантных эпитопов, распознающихся HLA-DR-аллелями, общими для населения Азии (Китай, Таиланд, Япония) и Азиатско-Тихоокеанского региона, было найдено восемь эпитопов с высокой аффинностью связывания с CD4⁺-Т-клетками. Эти иммунодоминантные эпитопы, по мнению авторов, могут быть включены в универсальную субъединичную CoV-вакцину, которая может индуцировать эффективный иммунный ответ с индукцией

противовирусных Т-клеток и Ат в различных этнических популяциях [83].

Другие гены, связанные с иммунитетом, как расположенные в области HLA [9, 84, 85], так и независимые от HLA, возможно, также способны влиять на развитие инфекции. Например, гомозиготные по гену *CLEC4M*, кодирующему белок L-SIGN (liver/lymph node-specific ICAM3-grabbing non-integrin) индивидуумы, по-видимому, имеют значительно более низкий риск инфекции SARS-CoV [86]. Кроме того, определенные генотипы MBL, ассоциированные с его низким или дефицитным уровнем в сыворотке, чаще обнаруживали у пациентов с SARS, а не в группе здоровых доноров [56].

Заключение

Исходя из сообщений о патологии и патогенезе новых коронавирусных инфекций XXI века, полученных из разных стран, развитие заболеваний представляет собой сложную картину взаимодействия различных факторов. Хотя основные клинические проявления инфекций связаны с дыхательной системой, ключевую роль в патогенезе, очевидно, играет иммунная система. Гипериндукция хемокинов и цитокинов, недостаточная реакция ИФН и нарушенный клеточный иммунный ответ, вызванный прямым или косвенным повреждением иммунных клеток вирусом, аутоиммунные реакции приводят к обширным повреждениям легких у меньшей части пациентов, у значительно большего числа людей коронавирусы либо не вызывают заболевания, либо оно протекает в легкой форме.

На наших глазах впервые в истории происходят события, которые можно сравнить с глобальным биологическим экспериментом по действию новой инфекции на организм человека в зависимости от особенностей его иммунной системы. Происходящее предоставляет исследователям разных стран уникальную возможность как поиска общих закономерностей функционирования иммунной системы при ответе на новую инфекцию, так и установления различных вариантов ее реагирования в зависимости от генетики, возраста, пола, сопутствующих заболеваний, образа жизни и т. д.

Более полное понимание ключевых особенностей патогенеза, в том числе в зависимости от вариабельности генов, связанных с иммунитетом, имеет решающее значение для выработки протоколов диагностики, прогнозирования тяжелого течения инфекций, создания профилактических вакцин, разработки протоколов терапии заболеваний, вызванных новыми коронавирусами, а также другими вновь появляющимися инфекциями.

■ Литература/References

1. World Health Organization. Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection [published online ahead of print January 21, 2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>.
2. Li G., Fan Y., Lai Y., et al. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 424–32.

3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report-2 [published online ahead of print January 21, 2020]. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>.
4. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [published online ahead of print January 21, 2020]. URL: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

5. World Health Organization. WHO MERS global summary and assessment of risk [published online ahead of print January 21, 2020]. URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf?ua=1.
6. Koh D., Sng J. Lessons from the past: perspectives on severe acute respiratory syndrome. *Asia Pac. J. Public Health*. 2010; 22 (3 Suppl): 132s–6s.
7. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. Single-Cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
8. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Viol. Sin.* 2020. URL: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
9. Gu J., Korteweg Ch. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Pathol.* 2007; 170: 1136–47. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061088.
10. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN*. 2020. URL: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>.
11. Drosten C., Gunther S., Preiser W., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1967–76.
12. Sims A.C., Baric R.S., Yount B., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J. Virol.* 2005; 79: 15 511–24.
13. He L., Ding Y., Zhang Q., et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARSCoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J. Pathol.* 2006; 210: 288–97.
14. Пашченков М.В., Хайтов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 5–18. [Pashchenkov M.V., Khaitov M.R. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 5–18. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18. (in Russian)]
15. Yan H., Xiao G., Zhang J., et al. SARS coronavirus induces apoptosis in Vero E6 cells. *J. Med. Virol.* 2004; 73: 323–31.
16. Tan Y.J., Fielding B.C., Goh P.Y., et al. Overexpression of 7a, a protein specifically encoded by the severe acute respiratory syndrome coronavirus, induces apoptosis via a caspase-dependent pathway. *J. Virol.* 2004; 78: 14 043–7.
17. Law P.T., Wong C.H., Au T.C., et al. The 3a protein of severe acute respiratory syndrome associated coronavirus induces apoptosis in Vero E6 cells. *J. Gen. Virol.* 2005; 86: 1921–30.
18. Yang Y., Xiong Z., Zhang S., et al. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochem. J.* 2005; 392: 135–43.
19. Xu J., Qi L., Chi X., et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol. Reprod.* 2006; 74: 410–6.
20. Chau T.N., Lee K.C., Yao H., et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004; 39: 302–10.
21. Wei L., Sun S., Xu C.H., Zhang J., Xu Y., Zhu H., Peh S.C., Korteweg C., McNutt M.A., Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 95–102.
22. Saghazadeh A., Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2020. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1750954.
23. Marzi A., Gramberg T., Simmons G, DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2004; 78: 12 090–5.
24. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005; 11: 875–9.
25. Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32: 659–702. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.
26. Jiang Y., Xu J., Zhou C., et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 850–7.
27. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
28. Tang N.L., Chan P.K., Wong C.K., et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Chem.* 2005; 51: 2333–40.
29. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020 Feb 18 [published online ahead of print]. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
30. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
31. Yen Y.T., Liao F., Hsiao C.H., et al. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro. *J. Virol.* 2006; 80: 2684–93.
32. Law H.K., Cheung C.Y., Ng H.Y., Sia S.F., Chan Y.O., Luk W., Nicholls J.M., Peiris J.S., Lau Y.L. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005; 106: 2366–74.
33. Cheung C.Y., Poon L.L., Ng I.H., Luk W., Sia S.F., Wu M.H., Chan K.H., Yuen K.Y., Gordon S., Guan Y., Peiris J.S. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. Virol.* 2005; 79: 7819–26.
34. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D., et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 761–70. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
35. Lee C.H., Chen R.F., Liu J.W., et al. Altered p38 mitogen-activated protein kinase expression in different leukocytes with increment of immunosuppressive mediators in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Immunol.* 2004; 172: 7841–7.
36. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., Goor H.V. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus – a first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203: 631–7.
37. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 50. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00050.
38. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect. Immun.* 2005; 73: 1907–16.
39. Nicholls J.M., Poon L.L., Lee K.C. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003; 361: 1773–8.
40. Peiris J.S., Yuen K.Y., Osterhaus A.D., Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2431–41.
41. Zhang L., Zhang F., Yu W., et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J. Med. Virol.* 2006; 78 (1): 1–8.
42. Liu L., Wei Q., Lin Q., et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019; 4 (4): e123158. DOI: 10.1172/jci.insight.123158.
43. Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C., et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 294–9.
44. Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr. Opin. Virol.* 2012; 2 (3): 264–75.
45. Jia H.P., Look D.C., Shi L., et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J. Virol.* 2005; 79: 14 616–21.
46. O'Brien T.R., Thomas D.L., Jackson S.S., et al. Weak induction of interferon expression by SARS-CoV-2 supports clinical trials of interferon lambda to treat early COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020. URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa453>.
47. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V., et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 69–77.
48. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 63–8.
49. Crotta S., Davidson S., Mahlakoiv T., et al. Type I and type III interferons drive redundant amplification loops to induce a transcriptional signature in influenza-infected airway epithelia. *PLoS Pathogens*. 2013; 9: e1003773.

50. Galani I.E., Triantafyllia V., Elemniadou E.E., et al. Interferon-lambda mediates nonredundant front-line antiviral protection against influenza virus infection without compromising host fitness. *Immunity*. 2017; 46: 875–90.e6.
51. Klinkhammer J., Schepf D., Ye L., et al. IFN-lambda prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *eLife*. 2018; 7: e33354.
52. Chan R.W.Y., Chan M.C.W., Agnihothram S., et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *J. Virol*. 2013; 87: 6604–14.
53. Zhou J., Chu H., Li C., et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J. Infect. Dis*. 2013; 209: 1331–42.
54. Chu H., Chan J.F.-W., Wang Y., et al. 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 Apr 9.
55. Medzhitov R., Janeway C. Jr. Innate immunity. *N. Engl. J. Med*. 2000; 343: 338–44.
56. Ip W.K., Chan K.H., Law H.K., et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis*. 2005; 191: 1697–704.
57. Tseng C.T., Perrone L.A., Zhu H., et al. Severe acute respiratory syndrome and the innate immune responses: modulation of effector cell function without productive infection. *J. Immunol*. 2005; 174: 7977–85.
58. Lin Y.S., Lin C.F., Fang Y.T., et al. Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity. *Clin. Exp. Immunol*. 2005; 141: 500–8.
59. Yang Y.H., Huang Y.H., Chuang Y.H., et al. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J. Med. Virol*. 2005; 77: 1–7.
60. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
61. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Chin. J. Pathol*. 2020; 49: E009. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
62. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
63. Donnelly C.A., Chani A.C., Leung G.M., et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*. 2003; 361: 1761–6.
64. Leung G.M., Hedley A.J., Ho L.M., et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann. Intern. Med*. 2004; 141: 662–73.
65. Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003; 289: 2801–9.
66. Zou Z., Yang Y., Chen J., et al. Prognostic factors for severe acute respiratory syndrome: a clinical analysis of 165 cases. *Clin. Infect. Dis*. 2004; 38: 483–9.
67. Chan J.W., Ng C.K., Chan Y.H., et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003; 58: 686–9.
68. Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361: 1767–72.
69. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020; 34 (2). DOI: 10.23812/Editorial-Conti-3.
70. Keicho N., Itoyama S., Kashiwase K., et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum. Immunol*. 2009; 70: 527–531.
71. Hill AV. The immunogenetics of human in factious diseases. *Annu. Rev. Immunol*. 1998; 16: 593–617.
72. Martin M.P., Carrington M. Immunogenetics of viral infections. *Curr. Opin. Immunol*. 2005; 17: 510–6.
73. Lin M., Tseng H.K., Trejaut J.A., Lee H.L., Loo J.H., Chu C.C., et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med. Genet*. 2003; 4: 9.
74. Chen Y.M., Liang S.Y., Shih Y.P., Chen C.Y., Lee Y.M., Chang L., et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J. Clin. Microbiol*. 2006; 44: 359–65.
75. Ng M.H., Lau K.M., Li L., et al. Association of human leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J. Infect. Dis*. 2004; 190: 515–8.
76. Xiong P., Zeng X., Song M.S., et al. Lack of association between HLA-A,-Band-DRB1 alleles and the development of SARS: A cohort of 95 SARS-recovered individuals in a population of Guangdong, southern China. *Int. J. Immunogenet*. 2008; 35: 69–74.
77. Wang S.F., Chen K.H., Chen M., et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol*. 2011; 24 (5): 421–6. DOI: 10.1089/vim.2011.0024.
78. Li C.K., Wu H., Yan H., et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol*. 2008; 181: 5490–500.
79. Libraty D.H., O'Neil K.M., Baker L.M., et al. Human CD4(+) memory T-lymphocyte responses to SARS coronavirus infection. *Virology*. 2007; 368: 317–21.
80. Yang J., James E., Roti M., et al. Searching immunodominant epitopes prior to epidemic: HLA class II-restricted SARS-CoV spike protein epitopes in unexposed individuals. *Int. Immunol*. 2009; 21 (1): 63–71. DOI: 10.1093/intimm/dxn124.
81. Baruah V., Bose S. Immunoinformatics - aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J. Med. Virol*. 2020; 92: 495–500.
82. Hyun-Jung, Lee C, Koohy H. In silico identification of vaccine targets for 2019-nCoV [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2020; 9: 145. URL: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22507.1>.
83. Ramaiah A., Arumugaswami V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development. *BioRxiv*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.01.29.925867>.
84. Lau Y.L., Peiris J.S. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Curr. Opin. Immunol*. 2005; 17: 404–10.
85. Chen J., Subbarao K. The immunobiology of SARS. *Annu. Rev. Immunol*. 2007; 25: 443–72.
86. Chan V.S., Chan K.Y., Chen Y., et al. Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection. *Nat. Genet*. 2006; 38: 38–46.