

Синдром антителозависимого усиления инфекции

А. А. Гришаева^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>, antoninagrishaeva@yandex.ru

Ж. Б. Понежева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>, doktorim@mail.ru

М. И. Черенова³, margo.cherenova@mail.ru

О. В. Федорова^{2, 4}, olenka732404020@gmail.com

Ю. А. Доброхотова^{2, 4}, dobrohotovayulya@mail.ru

Г. Н. Хохлов^{2, 4}, kaygero@mail.ru

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 142770, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Резюме

Введение. Антителозависимое усиление (Antibody-Dependent Enhancement) является альтернативным путем проникновения вируса в клетки-мишени. В этом процессе перекрестно-реактивные противовирусные антитела улучшают доступ вируса к клеткам через взаимодействие со специфическими рецепторами (рецепторами комплемента и Fc-рецептором на поверхности клеток), что приводит к утяжелению инфекции. Данный феномен широко изучен при лихорадке Денге, однако его вклад в патогенез других вирусных инфекций все еще остается малоисследованным.

Результаты. Было показано, что развитие антителозависимого усиления при лихорадке Денге возникает при вторичной инфекции в случае инфицирования серотипом вируса, отличным от первичного заражения. Антитела, выработанные при первичной инфекции, не способны полностью нейтрализовать другой серотип вируса, а вместо этого могут связываться с вирусом и Fc-рецепторами на клетках, что способствует интенсивному проникновение вируса в эти клетки, усилиению репликации и развитию цитокинового шторма, приводящего к увеличению капиллярной утечки и развитию геморрагической формы лихорадки Денге. Отмечено, что развитие антителозависимого усиления при коронавирусных инфекциях у животных серьезно утяжеляет течение заболевания, однако вклад данного синдрома в клинику COVID-19 малоизучен, в то время как постоянная смена доминирующего геноварианта вируса создает предпосылки для повторного инфицирования. Многочисленные исследования по изучению антителозависимого усиления позволили описать возможные механизмы его возникновения, а также определить условия, необходимые для его развития.

Заключение. Особую настороженность вызывает феномен ассоциированного с вакциной усиления вирусной инфекции, приводящий к утяжелению ее картины при образовании непротективных антител у пациентов после иммунизации. Внедрение в клиническую практику векторных вакцин привело к существенному увеличению риска прорывных инфекций и тяжелых форм, что накладывает ограничения на использование данных вакцин, а также создает повышенные требования к их разработке и испытаниям.

Ключевые слова: антителозависимое усиление инфекции, COVID-19, Fc-рецептор.

Для цитирования: Гришаева А. А., Понежева Ж. Б., Черенова М. И., Федорова О. В., Доброхотова Ю. А., Хохлов Г. Н. Синдром антителозависимого усиления инфекции. Лечящий Врач. 2023; 7-8 (26): 86-92. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.013>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Syndrome of antibody-dependent enhancement of infection

Antonina A. Grishaeva^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>, antoninagrishaeva@yandex.ru

Zhanna B. Ponezheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>, doktorim@mail.ru

Margarita I. Chernova³, margo.cherenova@mail.ru

Olga V. Fedorova^{2, 4}, olenka732404020@gmail.com

Yuliya A. Dobrokhотова^{2, 4}, dobrohotovayulya@mail.ru

Gleb N. Khokhlov^{2, 4}, kaygero@mail.ru

¹ Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 8 p. 3 Sosenskiy Stan str., Moscow, 142770, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Ostrovityanova str., Moscow, 17997, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Background. Antibody-Dependent Enhancement is an alternative route for virus entry into the target cells. In this process, cross-reactive antiviral antibodies improve the access of the virus to cells through interaction with specific receptors (complement receptors and Fc receptor on the cell surface), which leads to worsening of the infection. This phenomenon has been widely studied in dengue fever, however, at present its contribution to the pathogenesis of other viral infections remains poorly understood.

Results. It has been shown that the development of Antibody-Dependent Enhancement in dengue fever occurs with a secondary infection, in the case of infection with a different serotype of the virus from the primary infection. Antibodies produced during a primary infection are not able to completely neutralize another serotype of the virus, but instead bind to the virus and Fc receptors on cells, which contributes to increased penetration of the virus into these cells, increased replication and the development of a "cytokine storm" leading to increased capillary leakage and the development of hemorrhagic form of dengue fever. It has been noted that the development of Antibody-Dependent Enhancement in coronavirus infections in animals seriously aggravates the course of the disease, however, the contribution of this syndrome to the COVID-19 clinic manifestations is poorly understood, while the constant change in the dominant virus genetic variant creates prerequisites for re-infection. Numerous studies of the Antibody-Dependent Enhancement made it possible to describe the possible mechanisms of its occurrence and to determine the necessary conditions for its development.

Conclusion. Of particular concern is the phenomenon of a vaccine-associated enhancement of viral infection, which leads to a worsening of the viral infection with the formation of non-protective antibodies in patients after immunization. The introduction of vector vaccines into clinical practice has led to a significant increase in the risk of breakthrough infections and severe forms, which imposes restrictions on the use of these vaccines, and creates increased requirements for their development and testing.

Keywords: Antibody-Dependent Enhancement of infection, COVID-19, Fc-receptors.

For citation: Grishaeva A. A., Ponezheva Zh. B., Cherenova M. I., Fedorova O. V., Dobrokhotova Yu. A., Khokhlov G. N. Syndrome of antibody-dependent enhancement of infection. Lechaschi Vrach. 2023; 7-8 (26): 86-92. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.013> (In Russ.)

Conflict of interests. Not declared.

Aнтителозависимое усиление (Antibody-Dependent Enhancement, ADE) представляет собой механизм, с помощью которого патогенность определенных вирусных инфекций усиливается в присутствии субнейтрализующих или перекрестно-реактивных ненейтрализующих противовирусных антител. Данный механизм является серьезной проблемой для инфектологии, разработки вакцин и применения лекарственной терапии на основе антител.

В 1967 г. Хоукс подтвердил, что наличие IgG в сыворотке крови может индуцировать ADE при вирусных инфекциях [1]. Впервые ADE было четко описано Halstead и соавт. в 1973 г. на примере клиники лихорадки Денге (ЛД) [2], хотя более ранние эпидемиологические исследования выявили существование двух определенных групп пациентов с повышенным риском развития геморрагической формы ЛД: впервые инфицированные младенцы, рожденные от иммунных матерей, и дети с вторичной инфекцией [3]. Только годы спустя исследователи предложили модели ADE, описали оптимальные условия для вос-

произведения ADE *in vitro* и количественно определили титры антител, способствующие развитию этого синдрома [4-7].

Многочисленные исследования идентифицировали Fc γ -рецепторы (Fc γ Rs) – поверхностные рецепторы на иммунных клетках, которые взаимодействуют с Fc-фрагментом антител, которые прикреплены к патогенам или инфицированным клеткам и запускают широкий спектр эффекторных реакций, обеспечивающих проникновение вируса в клетки, его связывание с IgG и последующую продуктивную инфекцию [8]. Развитие ADE обуславливает уникальный механизм проникновения в иммунные клетки, несущие Fc γ -рецептор, вирусов, которые не имеют в обычных условиях рецепторов для проникновения в данные клетки [9].

Данный феномен был хорошо изучен на примере ЛД. Существует четыре серотипа вируса Денге (DENV): DENV1, DENV2, DENV3 и DENV4. Между четырьмя серотипами отсутствует перекрестная иммунная защита, что свидетельствует о специфичности нейтрализующих антител к каждому серотипу вируса. Так, пациенты, инфи-

цированные одним серотипом вируса Денге, при первичной инфекции выбирают нейтрализующие антитела, нацеленные на тот же серотип вируса и в большинстве случаев защищающие от повторного инфицирования только этим штаммом. Если данные пациенты позже инфицируются другим серотипом вируса при вторичной инфекции, существовавшие ранее антитела не могут полностью нейтрализовать вирус, а связываются с вирусом и Fc-рецепторами IgG на иммунных клетках, что может способствовать усиленному проникновению возбудителя в клетки [10].

Было отмечено, что развитие ADE при ЛД подавляет противовирусный иммунный ответ хозяина, что усиливает продукцию вируса в ходе исследований на моноцитарных клетках THP-1 (моноцитарная клеточная линия, полученная от пациента с острым моноцитарным лейкозом), которые выявили усиление продукции противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-10 (ИЛ-10), подавление свободных радикалов (оксида азота, NO) и продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-12, интерферона-гамма (ИФН- γ), фактора

некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [11]. Последующие исследования клеток THP-1 позволили глубже понять данный механизм: заражение культуры клеток иммунными комплексами (ИК) приводит к снижению выработки ИЛ-12, ИФН и NO, а также к усилению экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-10, что указывает на подавление противовирусного иммунного ответа на ранних сроках инфекции, что тем самым способствует размножению вирусных частиц. В исследованиях показано, что более высокий уровень виреемии у пациентов коррелирует с тяжестью ЛД [12].

ADE также связан с запуском цитокинового шторма с массивным высвобождением воспалительных цитокинов и хемокинов в ответ на высокую вирусную нагрузку [13]. Повышенная репликация вируса приводит к усилению презентации вирусных антигенов на поверхности инфицированных клеток, что вызывает активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, сенсибилизованных во время предшествующей инфекции. Нацеленные на определенный серотип вируса Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+) с перекрестной реактивной памятью распознают вирусные антигены в составе молекул HLA I и II класса. Эти активированные специфичные перекрестно-реактивные Т-лимфоциты способны продуцировать избыточные концентрации цитокинов (ИФН- γ ,

ИЛ-2, ФНО- α) [14], которые, как принято считать, вызывают капиллярную утечку посредством множественного прямого и косвенного воздействия на эндотелий сосудов. ИФН- γ усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместности (HLA) II класса, повышая презентацию вирусного антигена Т-лимфоцитам, что приводит к усиленному поглощению моноцитами ИК вируса Денге с антителами. Активированные вирусом Денге специфические Т-лимфоциты запускают лизис инфицированных клеток NK-киллерами (перфориновым и гранзимным путями) [15].

При геморрагической форме ЛД (в отличие от классической) у пациентов отмечается повышение уровней ИФН- γ и ИФН- α , провоспалительных цитокинов и хемокинов – ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-2, ИЛ-10, фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), фактора хемотаксиса моноцитов (C-C motif ligand 2 – CCL2) и интерферон-гамма-индукционного белка 10 (IP-10) в сыворотке крови [16]. Данное состояние связывают с гиперактивацией Th2-клеточного ответа. Также при геморрагической форме ЛД может быть активирован каскад системы комплемента ИК, образованными циркулирующими вирионами и специфическими антителами (рис. 1).

Таким образом, субнейтрализующие антитела (или в некоторых случаях

ненейтрализующие антитела) ответственны за ADE этих вирусов.

ADE происходит в двух основных случаях: когда вирус-специфическое антитело способствует проникновению вируса в моноциты/макрофаги и гранулоциты хозяина и когда оно усиливает вирусную инфекцию в клетках посредством взаимодействия с Fc-рецептором (FcR) и/или компонентом системы комплемента [18].

Доказано, что ADE подвержены около 40 вирусных инфекций: арбовирусные (ABV), вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), инфекционного перитонита кошек (FIPV), коронавирусами (CoV) и т. д. [19–22]. Для многих вирусов (включая DENV, ВИЧ), представляющих серьезную угрозу для здоровья человека, наличие ADE считается серьезным препятствием для разработки вакцин.

Механизмы антителозависимого усиления инфекции

Существует пять механизмов, лежащих в основе ADE. При различных вирусных инфекциях может как преобладать один из них, так и быть их сочетание (рис. 2).

Первый механизм ADE (рис. 2.1) зависит от Fc-рецепторов, которые распределяются на иммунных клетках и представляют собой участки связывания с Fc-фрагментами антител. Этот механизм был обнаружен у вируса лихорадки Западного Нила, вируса Денге и ВИЧ.

При FcR-опосредованном ADE поверхностный белок вируса соединяется с антителом, образуя комплекс «вирус – антитело», способный взаимодействовать с Fc γ -рецептором на поверхности клеток через Fc-фрагмента антитела, тем самым способствуя проникновению вируса в клетку. Такое взаимодействие между клеткой-хозяином и вирусом помогает последнему избежать противовирусного иммунного ответа хозяина. Однако при этом происходит чрезмерная активация моноцитов и Т-лимфоцитов, которые секрецируют большое количество цитокинов, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и формированию геморрагической ЛД. Тем не менее не все вторичные инфекции подвержены риску ADE, решающее значение имеет титр антител к вирусу [23]. При наличии титра, достаточного для ингибирования Fc γ R-опосредованного проникнове-

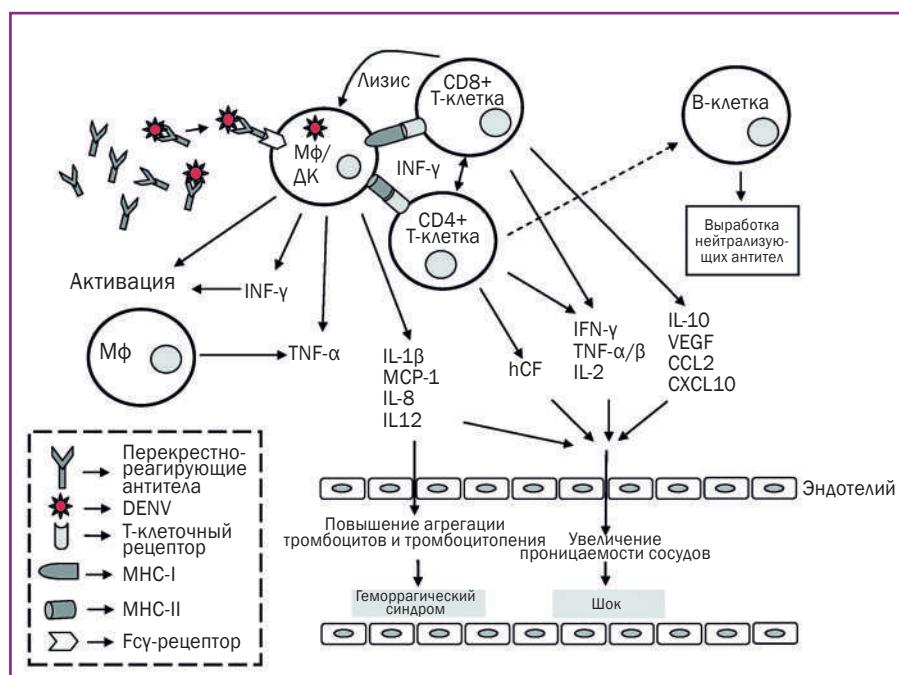
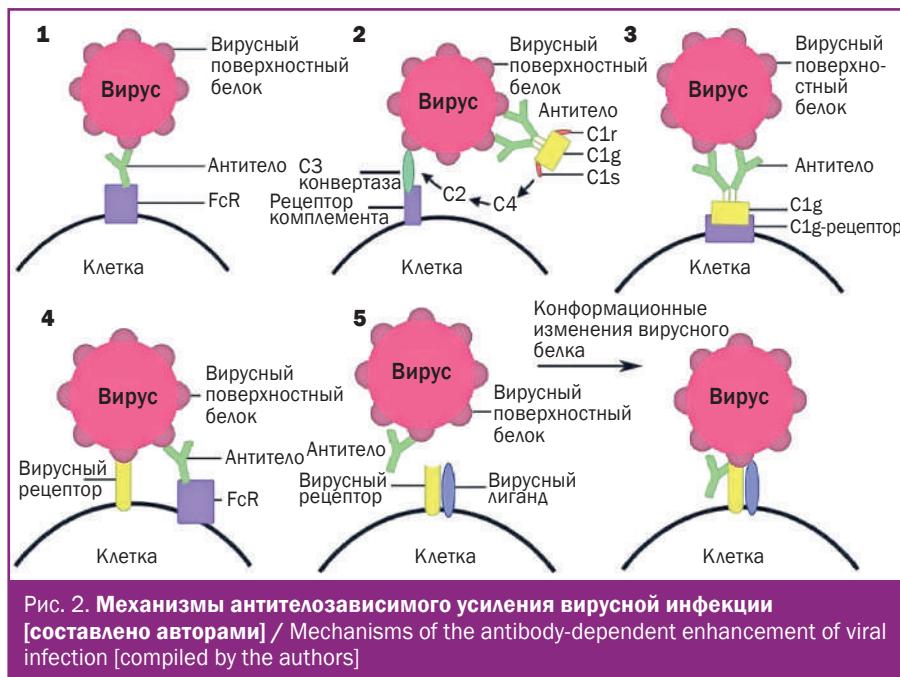


Рис. 1. Антителозависимое усиление (ADE) ЛД [17] / Antibody-dependent enhancement (ADE) of dengue fever [17]



ния вируса, изогенный серотип вируса Денге будет нейтрализован антителами [24].

Второй механизм ADE связан с C3-компонентом системы комплемента. Активация системы комплемента происходит по классическому пути через связывание антитела с поверхностным белком вируса, после чего взаимодействие между C3-компонентом и соответствующим рецептором усиливает вирусную адгезию в виде комплекса «вирус – антитело – комплемент» (рис. 2.2). Рецептор комплемента имеет более широкое распространение, чем FcR, он находится на поверхности различных иммунных клеток (фолликулярные дендритные и гладкомышечные клетки). При этом типе ADE молекула C1q связывается с антителом или комплексом антител, затем под действием ингибитора C1 в плазме крови от C1q отходят молекулы C1r и C1s. Затем C1s расщепляет компоненты комплемента C2 и C4, позволяя C1q активировать комбинацию между компонентом C3 и его рецепторами на клетках. Таким образом, вирус опосредованно связывается с рецепторами клетки через систему комплемента. Этот механизм лежит в основе ADE при лихорадке Западного Нила и ВИЧ-инфекции [25].

Третий механизм ADE зависит от компонента C1q системы комплемента (рис. 2.3). Плотное связывание двух или более многомерных антител IgG и специфических эпитопов вируса позволяет компоненту C1q соединять-

ся с Fc-фрагментами антител, вызывая образование комплекса «вирус – антитело – C1q». Данный комплекс усиливает слияние вирусной капсулы с клеточной мембраной через взаимодействие C1q и его рецептора на поверхности клетки, способствуя эндоцитозу в клетки-мишени. Рецепторы C1q обнаружены не только на макрофагах, но и на различных типах клеток, включая нейтрофилы, В-клетки, фибробласты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки. Следовательно, ADE с образованием комплекса «вирус – антитело – C1q» объясняет, почему противовирусная сыворотка на ранней стадии может усиливать инфекцию [26].

Четвертым механизмом ADE является подавление экспрессии противовирусных генов посредством стимуляции и усиления эндоцитоза вируса в клетки-мишени (рис. 2.4). Этот механизм был идентифицирован у вируса реки Росс. В ходе этого механизма ADE вирусы используют Fc-рецепторы для проникновения в клетки, в то время как нормальное проникновение вируса за счет связывания с вирусным рецептором снижается. Это приводит к подавлению активности генов иммунного ответа, таких как гены ФНО- α и индуцированной синтазы NO, что способствует иммунологическому ускользанию вируса. Подобные пути наблюдались и у вируса Денге [27].

Пятый механизм ADE – усиление слияния вирусов и клеток путем изме-

нения конформации вирусного белка на их поверхности за счет его связывания с антителом (рис. 2.5). Данный механизм был обнаружен при ВИЧ-инфекции. Моноклональные антитела распознают gp120 (вирусный поверхностный гликопротеин) на внешней мембране ВИЧ и связываются с одной из его субъединиц в субнейтрализующей концентрации. Это вызывает конформационные изменения в остальных субъединицах и способствует слиянию мембран вирусов и клеток-мишней за счет активации вирусного гликопротеина [28].

ADE и его механизмы при коронавирусной инфекции

В начале прошлого века исследователи обнаружили коронавирусы у животных, например, кошачий кишечный коронавирус – возбудитель инфекционного перитонита кошек (FIPV). Для данного заболевания характерно развитие ADE из-за неэффективного антителенного ответа, что приводит к утяжелению патологического процесса за счет усиления инфицирования макрофагов. Доминирующей мишенью *in vivo* для инфекционного перитонита кошек являются перитонеальные макрофаги [29].

В последующих исследованиях было подтверждено, что ADE также характерен для вирусов SARS-CoV и MERS-CoV. Сообщалось, что у пациентов с тяжелой формой тяжелого острого респираторного синдрома циркулировали высокие уровни IgG к SARS-CoV-1 и что у больных с летальным исходом отмечалось более выраженное нарастание титров антител в сравнении с выздоровевшими, что заставляло задуматься об ADE-опосредованном повреждении тканей. Основная гипотеза заключается в том, что вирусы SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 проникают в клетки через прикрепление спайк-белка (S-белка) к рецептору аngiotensinпревращающего фермента 2 (АПФ2) [30]. Подобно ADE, наблюдавшему при FIPV, более высокая концентрация антител к S-белку нейтрализовала SARS-CoV, в то время как разбавленные антитела к S-белку увеличивали инфекционность вируса, чего не наблюдается с антинуклеопротеиновыми антителами. Таким образом, антитела к S-белку играют важную роль в ADE при инфекции, вызванной SARS-CoV. Хотя ADE был задокументирован при SARS-CoV, исследований о роли ADE у пациентов с коронавирусной инфекцией мало [31].

Особую настороженность вызывает использование моноклональных анти-

тел (MAB) в терапии коронавирусных инфекций. Было обнаружено, что MAB против эпитопов в рецептор-связывающем домене (RBD) в белке-шипе *SARS-CoV* являются защитными, в то время как MAB, нацеленные на другие эпитопы, могут приводить к ADE. Исследования, проведенные на приматах, установили, что MAB 43-3-14 (антитела к эпитопу белка-шипа *SARS-CoV*), могут опосредовать ADE. В ходе испытания вакцины против *SARS-CoV* на животных моделях была показана иммунопатология Th2, проявляющаяся эозинофильной инфильтрацией легких, что подразумевает гиперчувствительность к компонентам вакцины [32].

Реализация ADE при коронавирусных инфекциях может происходить двумя путями. Первый – это повышение антителоопосредованного проникновения вирусов через гамма-рецепторы IIa (FcγRIIa) фагоцитирующих клеток, что приводит к увеличению вирусной инфекции и репликации. Второй путь предполагает чрезмерное антитело- и комплексообразование, что усиливает воспаление (рис. 3).

Оба пути ADE могут возникать, когда ненейтрализующие антитела или антитела в субнейтрализующих концентрациях связываются с вирусными антигенами, не блокируя инфекцию. Первый механизм ADE представляет

собой FcγRIIa-опосредованный эндцитоз в фагоцитарные клетки и может наблюдаться *in vitro*, который широко изучался для макрофагально-тропных вирусов. В этом механизме ненейтрализующие антитела связываются с вирусной поверхностью и усиливают их проникновение в макрофаги и репликацию вирусов. Важно отметить, что *SARS-CoV-2* не способен продуктивно инфицировать макрофаги.

Во втором механизме ADE, который лучше всего иллюстрируется респираторными патогенами, Fc-опосредованные эффекторные функции антител могут усиливать респираторные заболевания, инициируя мощный иммунный каскад, который приводит к патологии легких.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что наиболее вероятным механизмом ADE при COVID-19 является образование антитело-антigenных иммунных комплексов, что приводит к чрезмерной активации иммунного каскада в легочной ткани [18].

Вакциноассоциированное усиление вирусных инфекций

Впервые ассоциированное с вакциной усиление вирусной инфекции (Vaccine-Associated Enhanced Disease, VAED) было описано у людей

в начале 1960-х годов после того, как в Соединенных Штатах Америки и Европе были введены вакцины против кори, инактивированные формалином. В течение нескольких месяцев у большого числа вакцинированных детей развилась тяжелая прорывная болезнь, называемая атипичной корью. Аналогичный результат – ассоциированное с вакциной обострение респираторно-синцитиальной вирусной инфекции – наблюдался у младенцев 4–12 месяцев, которым вводили инактивированную формалином культуру респираторно-синцитиального вируса (RSV) и которые были инфицированы RSV через несколько месяцев после введения вакцины. При гистологическом исследовании было выявлено поражение паренхиматозной ткани легких с нейтрофильной инфильтрацией, большим количеством макрофагов и лимфоцитов и избытком эозинофилов. По результатам исследований на лабораторных животных считается, что деконформированные формалином вирусные антигены вызывали образование непротекторных антител, что приводило к Th2-поляризации иммунного ответа и дефициту цитотоксических Т-клеток. Также было выявлено, что мыши, иммунизированные RSV, инактивированным ультрафиолетовым излучением, очищенным слитым (F) белком или репликативной конструкцией вакцины против RSV, испытывали аналогичную патологию после заражения вирусом дикого типа. Подобная патологическая реакция неоднократно сопровождала заражение живым вирусом у нескольких видов лабораторных животных, вакцинированных вирусами *SARS* и ближневосточного респираторного синдрома (*MERS*) [33].

Особую настороженность в отношении развития VAED вызывает использование векторных (химерных) вакцин, в том числе против ЛД. Жизнеспособные вирусные химеры были получены, когда гены структурных белков вируса Денге были введены в остов вируса желтой лихорадки 17D. Выращенные в культуре клеток *Vero*, эти конструкции демонстрировали признаки ослабления вирусных свойств на доклинических испытаниях. Векторная четырехвалентная вакцина против ЛД показала высокую эффективность, однако в ходе третьей фазы клинических испытаний 80 вакцинированных детей были госпитализированы с тяжелой геморрагической формой ЛД, что существенно ограни-

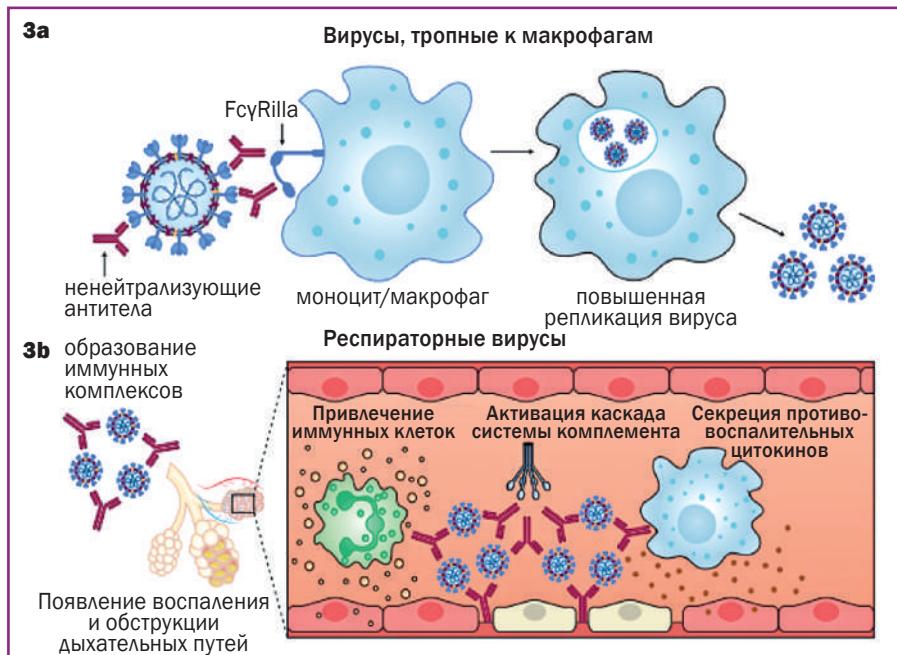


Рис. 3. а. Повышение антителоопосредованного проникновения вирусов. б. Усиленное антителообразование, провоцирующее избыточный выброс провоспалительных цитокинов [18] / a. Increased virus penetration mediated by antibodies. b. Increase in formation by antibodies, provoking an excessive release of inflammatory cytokines [18]

чило дальнейшее применение вакцины [34].

В начале пандемии COVID-19 возникли серьезные опасения по поводу безопасности вакцин против новой коронавирусной инфекции (НКИ COVID-19), вызванной вирусом *SARS-CoV-2* [13], особенно с учетом предыдущих сообщений о VAED в доклинических моделях коронавирусной инфекции, вызванной вирусами *SARS-CoV-1* и ближневосточного респираторного синдрома (*MERS*). Так, инфекции, вызванные *MERS-CoV* и *SARS-CoV-2*, продемонстрировали доказательства ADE и VAED на животных моделях, однако задокументированных случаев среди людей нет [33].

Заключение

Синдром антителозависимого усиления инфекции является серьезной проблемой для современной медицины. Для своевременной оптимизации лечебной тактики необходимо умение прогнозировать развитие ADE у пациентов с отягощенным анамнезом из группы риска, что имеет важное значение при ЛД, особенно при риске развития геморрагической формы.

Важно продолжить глубокий анализ и изучение усиления вирусной инфекции, ассоциированного с развитием ADE, как в клинике инфекционных заболеваний, так и после вакцинации. Современные достижения в фармакологии привели к широкому применению препаратов на основе антител для лечения многих заболеваний. Однако их использование при вирусных инфекциях сопряжено с риском утяжеления заболевания ввиду развития антителозависимого усиления инфекции, что требует тщательного изучения патогенетических механизмов ADE при каждой инфекции для своевременной профилактики осложнений, сопряженных с применением МАВ.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Hawkes R. A., Lafferty K. J. The enhancement of virus infectivity by antibody. *Virology*. 1967; 33 (2): 250-261. DOI: 10.1016/0042-6822(67)90144-4. PMID: 6053142.
2. Halstead S. B., Chow J. S., Marchette N. J. Immunological enhancement of dengue virus replication. *Nat New Biol*. 1973; 243 (122): 24-26. PMID: 17319077.
3. Klits S. C., Nimmanitya S., Nisalak A., Burke D. S. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 1988; 38: 411-419.
4. Klits S. C., Nisalak A., Brandt W. E., Wahl L., Burke D. S. Antibody-dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 40: 444-451.
5. Guzman M. G., Kouri G., Valdes L., Bravo J., Vazquez S., Halstead S. B. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: Death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica*. 2002; 11: 223-227.
6. Guzman M. G., Kouri G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: Confirming observations, 1987-2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008; 102: 522-523.
7. Guzman M. G., Vazquez S. The complexity of antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *Viruses*. 2010; 2 (12): 2649-2662. DOI: 10.3390/v2122649. Epub 2010 Dec 8. DOI: 10.3390/v2122649
8. Taylor A., Foo S. S., Bruzzone R., Dinh L. V., King N. J., Mahalingam S. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev*. 2015; 268 (1): 340-364. DOI: 10.1111/imr.12367.
9. Kulkarni R. Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections. *Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases*. 2019: 9-41. DOI: 10.1007/978-981-15-1045-8_2.
10. Ajmeriya S., Kumar A., Karmakar S., Rana S., Singh H. Neutralizing Antibodies and Antibody-Dependent Enhancement in COVID-19: A Perspective. *J Indian Inst Sci*. 2022; 102 (2): 671-687. DOI: 10.1007/s41745-021-00268-8.
11. Chareonsirisuthigul T., Kalayanarooj S., Ubol S. Dengue virus (DENV) antibody-dependent enhancement of infection upregulates the production of anti-inflammatory cytokines, but suppresses anti-DENV free radical and pro-inflammatory cytokine production, in THP-1 cells. *J Gen Virol*. 2007; 88: 365-375. DOI: 10.1099/vir.0.82537-0.
12. Vaughn D. W. P., Raengsakulrach B., Rothman A. L., Ennis F. A., et al. Dengue viraemia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis*. 2000; 181 (1): 2-9. DOI: 10.1086/315215.
13. Pang T., Cardosa M. J., Guzman M. G. Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunol Cell Biol*. 2007; 85 (1): 43-45. DOI: 10.1038/sj.icb.7100008.
14. Chaturvedi U. C., Agarwal R., Elbishihi E. A., Mustafa A. S. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000; 28: 183-188. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2000.tb01474.x.
15. Dewi B. E., Takasaki T., Kurane I. In vitro assessment of human endothelial cell permeability: effects of inflammatory cytokines and dengue virus infection. *J Virol Methods*. 2004; 121: 171-180. DOI: 10.1016/j.jviromet.2004.06.013.
16. Masood K. I., Jamil B., Rahim M., Islam M., Farhan M., Hasan Z. Role of TNF α , IL-6 and CXCL10 in Dengue disease severity. *Iran J Microbiol*. 2018; 10 (3): 202-207. PMID: 30112159; PMCID: PMC6087699.
17. Sudipta Kumar Roy and Soumen Bhattacharjee. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian Journal of Microbiology*. 2021; 67 (10): 687-702. <https://DOI.org/10.1139/cjm-2020-0572>.
18. Lee W. S., Wheatley A. K., Kent S. J., et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 1185-1191. <https://DOI.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.
19. Halstead S. B., Mahalingam S., Marovich M. A., Ubol S., Mosser D. M. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. *Lancet Infect. Dis*. 2010; 10: 712-722. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70166-3.
20. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q., et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J. Virol*. 2020; 94: e02015-19. DOI: 10.1128/JVI.02015-19.
21. Lee N., Chan P. K. S., Ip M., Wong E., Ho J., Ho C., et al. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *J Clin Virol*. 2006; 35: 179-184. DOI: 10.1016/j.jcv.2005.07.005.
22. De Alwis R., Chen S., Gan E. S., Ooi E. E. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020; 55. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102768.
23. Wen J., Cheng Y., Ling R., Dai Y., Huang B., Huang W., Zhang S., Jiang Y. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *Int J Infect Dis*. 2020; 100: 483-489. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.015.
24. Morrone S. R., Lok S. M. Structural perspectives of antibody-dependent enhancement of infection by dengue virus. *Curr Opin Virol*. 2019; 36: 1-8. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.02.002.
25. Dustin M. L. Complement receptors in myeloid cell adhesion and phagocytosis. *Microbiol Spectr*. 2016; 4.
26. Von Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R., Grossel T., Fechner H., Weger S. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q. *J Virol*. 2014; 88 (14): 8102-8115. DOI: 10.1128/JVI.00649-14.

27. Mahalingam S., Lidbury B. A. Suppression of lipopolysaccharide-induced antiviral transcription factor (STAT-1 and NF-кappa B) complexes by antibody-dependent enhancement of macrophage infection by Ross River virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 13819-13824.
28. Guillou C., Schutten M., Boers P. H. M., Gruters R. A., Osterhaus A. D. M. E., et al. Antibody-mediated enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infectivity is determined by the structure of gp120 and depends on modulation of the gp120-CCR5 interaction. *J Virol.* 2002; 76: 2827-2834.
29. Takano T., Yamada S., Doki T., Hohdatsu T. Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *J Vet Med Sci.* 2019; 81 (6): 911-915.
30. Wang S. F., Tseng S.-P., Yen C.-H., Yang J.-Y., Tsao C.-H., Shen C.-W., et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 451: 208-214.
31. Luo F., Liao F.-L., Wang H., Tang H.-B., Yang Z.-Q., Hou W. Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine. *Virol Sin.* 2018; 33: 201-204.
32. Ricke D. O. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. *Front Immunol.* 2021; 12: 640093. DOI: 10.3389/fimmu.2021.640093.
33. Gartlan C., Tipton T., Salguero F. J., Sattentau Q., Gorringe A., Carroll M. W. Vaccine-Associated Enhanced Disease and Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Immunol.* 2022; 13: 882972. DOI: 10.3389/fimmu.2022.882972. PMID: 35444667; PMCID: PMC9014240.
34. van der Most R.G., Murali-Krishna K., Ahmed R., Strauss J. H. Chimeric Yellow Fever/ Dengue Virus as a Candidate Dengue Vaccine: Quantitation of the Dengue Virus-Specific CD8 T-Cell Response. *J Virol.* 2000 Sep; 74 (17): 8094-8101.

Сведения об авторах:

Гришаева Антонина Алексеевна, к.м.н., младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; инфекционист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 142770, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3; antoninagrishaeva@yandex.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

Черенова Маргарита Игоревна, студентка 6-го курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; margo.cherenova@mail.ru

Федорова Ольга Викторовна, студентка 6-го курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; помощник врача-эпидемиолога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 142770, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3; olenka732404020@gmail.com

Доброхотова Юлия Алексеевна, студентка 6-го курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; помощник врача-эпидемиолога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 142770, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3; dobrohotovayulya@mail.ru

Хохлов Глеб Николаевич, студент 6-го курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; помощник врача-эпидемиолога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 142770, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3; kaygero@mail.ru

Information about the authors:

Antonina A. Grishaeva, MD, Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребnадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; infectiologist of State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 8 p. 3 Sosenskiy Stan str., Moscow, 142770, Russia; antoninagrishaeva@yandex.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребnадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Margarita I. Cherenova, 6-year student of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Ostrovityanova str., Moscow, 17997, Russia; margo.cherenova@mail.ru

Olga V. Fedorova, 6-year student of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; assistant epidemiologist of State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 8 p. 3 Sosenskiy Stan str., Moscow, 142770, Russia; olenka732404020@gmail.com

Yulia A. Dobrohotova, 6-year student of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; assistant epidemiologist of State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 8 p. 3 Sosenskiy Stan str., Moscow, 142770, Russia; dobrohotovayulya@mail.ru

Gleb N. Khokhlov, 6-year student of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; assistant epidemiologist of State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 8 p. 3 Sosenskiy Stan str., Moscow, 142770, Russia; kaygero@mail.ru

Поступила/Received 12.05.2023

Поступила после рецензирования/Revised 23.05.2023

Принята в печать/Accepted 25.05.2023