

УДК 57.083.3

СУПОТНИЦКИЙ М.В.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва, Россия

## НЕУГОДНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

**Резюме.** В работе рассмотрена роль феноменов антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах. На основе опубликованных экспериментальных данных показано, что оба феномена имеют прямое отношение к закономерностям развития и течения эпидемий, патогенезу инфекционных болезней и безопасному использованию вакцин. Игнорирование их исследователями привело к неудачам в конструировании вакцин против ВИЧ/СПИДа, лихорадки Денге, гриппа, малярии, геморрагических лихорадок и энцефалитов. Приведенные данные показывают, что без учета обоих феноменов невозможно дальнейшее развитие иммунологии и эпидемиологии в направлении прорывных открытий в данных областях науки.

**Ключевые слова:** феномен первичного антигенного греха; анамнестический ответ; антигенный импринтинг; иммуноглобулин; антитело; свиной грипп; грипп; вакцина; вирусный белок; феномен антителозависимого усиления инфекции; комплемент; перекрестно реагирующие антитела, вакцинация; геморрагическая лихорадка; ВИЧ; antigenic imprinting; phenomenon of original antigenic sin; anamnestic response; swine influenza; OAS; viral protein; influenza; vaccine, antibody-dependent enhancement; complement, ADE, cross-reactive antibodies; vaccination; HIV.

Декларируемые для врачей представления об иммунологии находятся в очевидном противоречии с типичными результатами экспериментов по созданию эффективных вакцин против ВИЧ, вирусов, возбудителей гриппа, энцефалитов, гепатита С, геморрагических лихорадок и ряда других опасных вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций. Однако в отечественной учебной литературе врачам предлагается упрощенное объяснение механизмов работы иммунной системы, основанное на описании взаимодействия некоего «идеального антигена» с идеальной иммунной системой [2–5], что никогда не встречается при инфекционных, эпидемических и поствакцинальных процессах, но позволяет лоббистам фармкомпаний обосновывать любые массовые вакцинации населения. Такая фильтрация знаний на «угодные» и «неугодные», по мнению профессора И.В. Богдельникова [1], выбивает научную основу у специфической профилактики инфекционных болезней и способствует антивакцинаторскому движению. **Цель** настоящей работы — привлечь внимание

медицинских специалистов к роли феноменов антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах.

### I. Феномен антигенного импринтинга<sup>1</sup>

В начале 50-х гг. прошлого столетия F.M. Davenport et al. [31] неожиданно для себя обнаружили, что в сыворотке крови людей старше 28 лет, переболевших гриппом до 1950-х гг., т.е. до массовых вакцинаций населения против гриппа, содержатся низкие титры антител к вирусу серотипа А (H1N1)<sup>2</sup>, использованному при приготвлении вакцины, но повышено содержание антител к вирусу гриппа, эпидемически циркулировавшему ранее. Наибольшее количество людей с таким распределением титров специфических антител приходится на возрастную группу 35–38 лет, пережившую пандемию гриппа «испанка» в 1918 г. Аналогичные результаты позже были получены в отношении вируса гриппа серотипа В и его антигенных вариантов [39]. Для объяснения иммунологического феномена F.M. Davenport et al. [31] предположили, что во время первого инфицирования вирусом гриппа, еще в детском возрасте, иммунная система ориентируется на некий доминантный антиген среди циркулирующих штаммов вируса. Последующее экспонирование к вирусам гриппа, антигенно связанным с предыдущим, вызы-

<sup>1</sup> В западной научной литературе популярен термин «феномен первичного антигенного греха» (phenomenon of original antigenic sin, OAS). Для его образования Thomas Francis Jr (1900–1969) [38, 39] использовал библейское выражение original sin, означающее «первородный (прародительский, первичный) грех» Адама, отразившийся на всех его потомках. Из-за произвольных и часто несерьезных толкований термина, связанных с его библейским происхождением, в данной работе он не используется. В советской научной литературе 1960-х гг. для описания данного феномена использовался термин «анамнестический ответ» (anamnestic response) (см., например, работу А.С. Горбуновой [6].) В более поздней работе J. Ma et al. [82] используется более релевантный термин — «антигенный импринтинг» (antigenic imprinting), т.е. «антигенный отпечаток».

<sup>2</sup> Н (гемагглютинин) — поверхностный белок вируса гриппа, обеспечивающий способность вируса присоединиться к клетке-хозяину. Основные иммуногенные детерминанты располагаются на поверхно-

Адрес для переписки с автором:  
Супотницкий Михаил Васильевич  
E-mail: supotnitskij.m.v@gmail.com

© Супотницкий М.В., 2016  
© «Актуальная инфектология», 2016  
© Заславский А.Ю., 2016

вает подъем уровня антител не на их антигены, а на антигены штамма вируса, вызвавшего первую инфекцию. Это наблюдение было кратко резюмировано Т. Francis [39] в виде «доктрины первичного антигенного греха» (the doctrine of original antigenic sin).

**Суть феномена антигенного импринтинга.** При повторном контакте иммунной системы с патогенным микроорганизмом и/или антигенами вакцины различия между старым вариантом эпитопа антигена и его новым вариантом могут быть не замеченными иммунной системой примерно так, как в оптический прибор не различаются детали, выходящие за пределы его разрешающей способности. И тогда в процессе антигенной стимуляции первыми активизируются В-клетки памяти, «запомнившие» предыдущий антиген. Далее они дифференцируются в плазмоциты, продуцирующие антитела в отношении этого антигена, хотя иммунная система с ним не контактирует. Образующиеся антитела не способны эффективно нейтрализовать возбудитель инфекционной болезни, выработка же специфических к нему антител тормозится из-за подавления «наивных» В-клеток активизировавшимися В-клетками памяти. Как заметили J.H. Kim et al. [67], в данном случае В-клетки памяти формируют «слепое пятно» (blind spot) иммунной системы. M.S. Parsons et al. [97] такой ответ В-клеток памяти назвали «замороженным репертуаром» (repertoire freeze). Закон Дженнера — Пастера и правило Бернета соблюдаются, но при антигенной дистанции между штаммами (серотипами, серовариантами) возбудителя инфекционной болезни, превышающей размеры «слепого пятна» иммунной системы.

Для возбудителей инфекционных болезней, вызывающих феномен антигенного импринтинга, характерны следующие особенности презентации их антигенов иммунной системе инфицированного животного или человека:

- наличие эпитопов, экранированных сахарами, и/или с ограниченной иммунодоминантностью;
- наличие антигенных детерминант, перекрестно реагирующих с возбудителями инфекционных болезней, принадлежащих к семействам таксономически малосвязанных патогенов;
- выраженная и олигомерная презентация эпитопов иммунной системе;

сти вириона в структуре гемагглютинаина, индуцируют в организме образование нейтрализующих антител и кодируются 4-м сегментом вирионной РНК вируса гриппа. Гемагглютинин вируса гриппа представляет собой тример, построенный из двух различных по структуре участков: трехнитчатой закрученной в спираль конструкции из альфа-спиралей, отстоящей на 7,6 нм от мембраны, и глобулярного участка антипараллельной бета-поверхности, которая содержит сайт связывания рецептора. Антитела к гемагглютинуину обеспечивают основной иммунитет против вируса. У вируса гриппа обнаружено 16 серотипов гемагглютинаина [43].

N (нейраминидаза) — фермент, относящийся к гликозилгидролазам. Один из антигенов вируса гриппа. Активность нейраминидазы помогает вирусным частицам проникать через секреты слизистых оболочек, богатых сиаловой кислотой, для достижения вирионами клеток-мишеней эпителия дыхательных путей. Облегчает высвобождение вновь образованных вирусных частиц с поверхности зараженных клеток. Известно 9 серотипов нейраминидазы [43].

— незначительные различия в аминокислотных последовательностях или в форме антигенных детерминант возбудителя инфекционной болезни и гомологичных белков хозяина;

— способность формировать пул длительно живущих В- и Т-клеток памяти;

— способность формировать олигоклональный сывороточный профиль после перенесенной инфекции или вакцинации (т.е. происходит ответ только на доминантные эпитопы).

**Установление природы феномена антигенного импринтинга.** F.M. Davenport и A.V. Hennessy [32] для определения границ феномена провели вакцинацию моновалентными вакцинами, содержащими инактивированные штаммы различных антигенных вариантов (сероподтипов) вируса гриппа А (представитель семейства ортомиксвирусов), циркулировавших среди людей за последние 30 лет. Среди них вирус свиного гриппа (Hsw1N1; swine influenza) — циркулировал во время пандемии испанки 1918 г. и некоторое время позже; вирус гриппа А (H0N1)<sup>3</sup> — вызывал вспышки гриппа у людей с начала 1930-х гг. до 1943 г.; и вирус гриппа А-prime (H1N1; influenza A-prime) — доминировал в циркуляции среди людей с 1946 г. до начала 1950-х гг.

Вакцинация такими вакцинами проведена в группе детей, вовлеченных во вспышки гриппа, вызванные вирусом гриппа сероподтипа А-prime; в группах взрослых (рекруты), детьми переживших вспышки гриппа А; и взрослых людей старше 30 лет. У детей высокие титры антител отмечены на вакцину на основе вируса гриппа А-prime (H1N1); у рекрутов — на вакцину против вируса гриппа А (H0N1); у людей старше 30 лет — на вакцину на основе вируса свиного гриппа (Hsw1N1). У некоторых волонтеров двух последних групп были обнаружены антитела к вирусам гриппа А-prime (H1N1), свидетельствующие о ранее перенесенной инфекции. Реакция человека на введение моновалентных вакцин оказалась типоспецифической. Антитела к вирусу гриппа А-prime, полученные в результате вакцинации детей по гриппу А или свиному гриппу, не вступали в перекрестные реакции с вирусами гриппа А или свиного гриппа. Такие же результаты получены в группах рекрутов (антитела к вирусу гриппа А) и людей старше 30 лет (антитела к вирусу свиного гриппа). Этим изысканным экспериментом F.M. Davenport и A.V. Hennessy [32] подтвердили ранее полученные ими данные, говорящие в пользу того, что иммунная система человека при сходстве антигенов может реагировать на тот, с которым она столкнулась впервые.

При полном совпадении антигенных свойств вирусов гриппа, вызвавших вспышки болезни в разное время в одной популяции людей, антигенный импринтинг является фактором, смягчающим последствия эпидемии в определенных возрастных группах. В 1979 г. статистическим анализом заболеваемости населения обнаружено, что люди, родившиеся до 1956 г., легко

<sup>3</sup> Два варианта гемагглютинаина, которые ранее считались подтипами H0 и Hsw1, сейчас признают вариантами подтипа H1.

перенесли пандемию русского гриппа (1977–1978 гг.). Преимущественно заболевали люди в возрасте до 20 лет, т.е. та часть населения, которая не имела контакта с вирусами гриппа серотипа H1N1, вышедшими из циркуляции среди населения более 20 лет тому назад. Напротив, лица старше 30 лет составили только 20 % больных, хотя их доля в общей численности населения превышала 50 %. Следовательно, люди зрелого и пожилого возраста, имевшие в прошлом контакт с вирусами гриппа H1N1, болели значительно меньше, чем люди более молодых возрастных групп [9]. Данный феномен наблюдался во всех странах, где велся учет заболевших гриппом, и был объяснен тогда антигенным импринтингом (или, как тогда его называли, анамнестическим ответом). В экспериментах, выполненных на крысах, установлено отсутствие анамнестического ответа иммунной системы на вирус серотипа H1N1 при последующем инфицировании этих же животных вирусом гриппа других серотипов (H2N2, H3N2) [17].

W.M. Marine и J.E. Thomas [84] подтвердили роль феномена антигенного импринтинга в иммунных ответах на гриппозную инфекцию в масштабном исследовании, выполненном на 687 добровольцах разных возрастов, перенесших грипп во время различных пандемий. Добровольцев вакцинировали живыми моновакцинами разных серотипов и изучали анамнестические ответы иммунной системы. В этом же году R.V. Couch et al. [79] обнаружили, что после вакцинации инактивированной гриппозной вакциной, полученной на основе штамма вируса A/Scotland/74, в сыворотке 82 % вакцинированных людей обнаруживались антитела к вирусу A/HongKong/68, с которым они сталкивались во время предыдущих вспышек гриппа. Только в сыворотке 46 % из них были обнаружены низкие уровни антител к вакцинному штамму A/Scotland/74.

В конце 1990-х гг. также было обнаружено, что явление антигенного импринтинга наблюдается не только при гуморальном, но и *при клеточном иммунном ответе* на возбудителей инфекционных болезней. При повторном реагировании на мутировавшие антигены вируса лимфоцитарного хориоменингита (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV; семейство аренавирусов), узнаваемые цитотоксическими Т-клетками, цитотоксический ответ происходил преимущественно в отношении того антигенного варианта вируса, с которым иммунная система человека взаимодействовала первично [69]. В 2010 г. аналогичная роль Т-клеточных ответов иммунной системы человека описана при лихорадке Денге [35].

Антигенный импринтинг может развиваться *и без явного вовлечения в иммунный ответ В-клеток памяти*. Y.C. Peng et al. [98] столкнулись с таким проявлением антигенного импринтинга при клиническом исследовании на добровольцах вакцины на основе слабореплицирующегося вируса серотипа H5N1 (вирус птичьего гриппа). Они обнаружили, что после введения первой и через 50 сут. — второй дозы вакцины у вакцинированных добровольцев обнаружено повышение

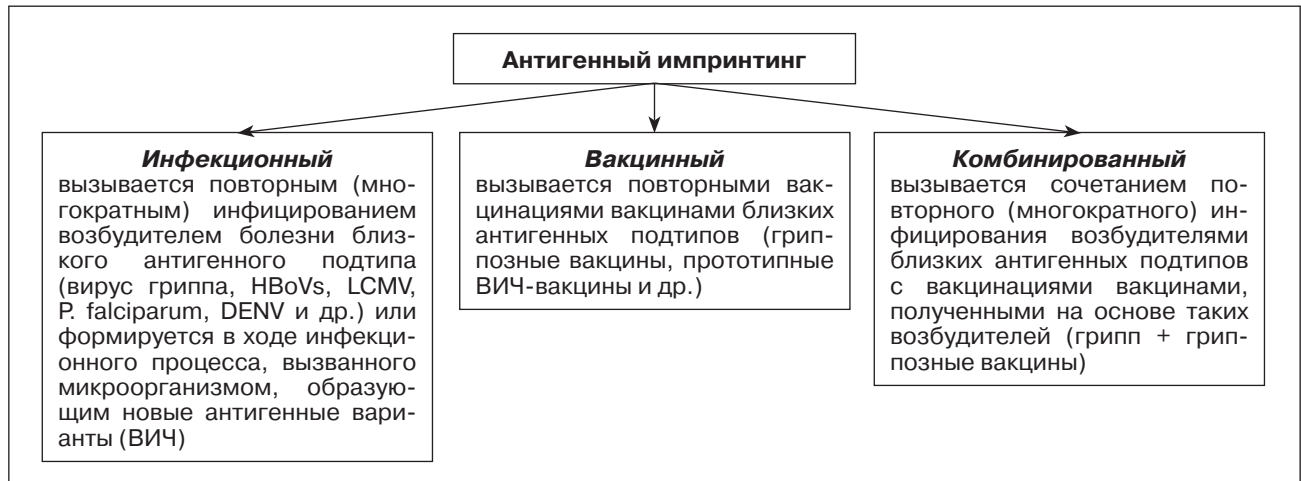
НА-специфических Т-клеточных ответов на H1 и H3 сезонных вирусов гриппа и низкая перекрестная реактивность к НА вакцинного штамма H5N1. При этом репликации вируса, использованного для вакцинации, и роста титров специфических к нему антител обнаружить не удалось.

Чем большей аффинностью к доминирующему антигену вируса обладают антитела, синтезированные плазмочитами после первого с ним контакта, тем выраженной феномен антигенного импринтинга при последующих заражениях другими серотипами этого вируса. Y. Tan et al. [118] методом ДНК-штрихкодирования (DNA barcoding method) на примере ответов на подтипы вируса гриппа серотипа H3N2 показали, что вакцинация индуцирует ответы со стороны В-клеток памяти, продуцировавших высокоаффинные антитела в отношении подтипов вирусов предыдущих сезонных вспышек болезни. Они считают, что для уклонения от антигенного импринтинга необходимо проводить вакцинацию с учетом иммунологической истории индивидуума (immune history of individuals).

Антигенный импринтинг *способен запутать серологию эпидемической вспышки*. K. Kantola et al. [62], по их собственному признанию, используя иммунологические тесты, не смогли разобраться в «ассортименте» циркулирующих среди детей серотипов бокавируса (Human bocaviruses, HBoVs)<sup>4</sup> до тех пор, пока не стали одновременно использовать методы молекулярного тестирования. Путем сопоставления иммунологических данных и данных молекулярного тестирования они обнаружили, что если иммунная система ребенка впервые среагировала на HBoV1, то при последующем заражении HBoV2 антитела будут вырабатываться на HBoV1, и наоборот. HBoV1–4 имеют 10–20% сходство аминокислотных последовательностей основного структурного компонента капсида, вирусного белка VP2 (viral protein 2). Исследователи обнаружили не менее 6 случаев инфекции, когда серологические данные не соответствовали данным молекулярного тестирования серотипа циркулирующего в крови ребенка вируса.

Антигенный импринтинг наиболее опасен для здоровья пациента при развитии повторной инфекции, так как он может привести к образованию низкоавидных перекрестно реагирующих антител на доминирующие антигенные эпитопы, как, например, это происходит в отношении эпитопов оболочечного белка Е вируса Денге [30]. Такие антитела, образующиеся на ранней стадии повторной инфекции или в ответ на антигенную стимуляцию иммунной системы, вызванной вакцинацией, являются причиной развития другого малоизученного иммунологического феномена — антителозависимого усиления инфекции [89].

<sup>4</sup> Бокавирусы — ДНК-вирусы, входят в семейство Parvoviridae. Впервые идентифицированы в респираторных образцах у детей с ОРВИ неясной этиологии в Швеции в 2005 г. Впоследствии вирусы этого семейства были обнаружены у людей всех возрастов на всех континентах Земли. В настоящее время многие исследователи определяют HBoV в качестве одного из лидирующих вирусных патогенов в структуре заболеваемости нижних дыхательных путей в детском возрасте. Известно четыре серотипа HBoV [8].



**Рисунок 1. Классификация феномена антигенного импринтинга**

Приведенные данные позволяют классифицировать феномен антигенного импринтинга по механизму развития (рис. 1).

**Антигенный импринтинг в пандемию свиного гриппа в 2009 г.** Забытый иммунологический феномен пришлось вспомнить исследователям, не связанным с вакцинным бизнесом, когда стали изучать последствия массовых вакцинаций, навязанных населению ВОЗ и фармацевтическими корпорациями под предлогом предотвращения перехода пандемии свиного гриппа в «испанку»<sup>5</sup>. В 2009 г. J.H. Kim et al. [67] подтвердили возможность развития феномена антигенного импринтинга в экспериментах на мышах, используя штаммы A/PR/8/34 (PR8) и A/FM/1/47 (FM1) вируса серотипа H1N1. Аминокислотная последовательность HA обоих штаммов была идентична на 92 %.

Также они показали, что если проводить последовательную вакцинацию мышей инактивированными вакцинами, полученными на основе разных штаммов вируса гриппа (PR8 и FM1), то при последующем заражении адаптированным штаммом FM1 мыши оказываются менее защищенными от вируса, чем после иммунизации одним инактивированным FM1. Титр вируса гриппа в легких мышей, вакцинированных сначала PR8, а затем FM1, был в 46 раз выше, чем у мышей, вакцинированных только инактивированным FM1. Мыши, вакцинированные сначала инактивированной вакциной, затем живой, демонстрировали выраженный антигенный импринтинг. Последующее инфицирование животных вирулентным штаммом вируса вызывало у них слабый ответ нейтрализующих антител на этот вирус. Индукция феномена антигенного импринтинга не зависела от введенной дозы вирусов (0,01 или 0,1 LD<sub>50</sub>) или последовательности, в которой они были введены экспериментальному животному.

Y.A. Choi et al. [27] обнаружили, что 18–20-летние студенты, ранее многократно вакцинированные вакцинами, предназначенными для сезонной вакцинации по гриппу, реагировали на гриппозную вакцину, раз-

работанную для противодействия распространению пандемического вируса серотипа pH1N1 (pandemic H1N1 2009; pH1N1), значительно слабее, чем ранее не вакцинированные. Однако выяснить, какая вакцинация стала причиной антигенного импринтинга, исследователям не удалось, так как за последние 15 лет в состав вакцин для сезонной вакцинации включалось шесть различных штаммов (!) вируса гриппа серотипа H1N1. Было установлено только то, что это не комбинированная вакцина, включающая вирус A/Brisbane/59/2007(H1N1), использованная три месяца назад для вакцинации населения. Но она не создавала перекрестного защитного эффекта по отношению к вирусу серотипа pH1N1.

Анализ заболеваемости в разных возрастных группах населения во время глобальной активизации вируса серотипа pH1N1 в 2009 г. дал тот же результат, что и подобные анализы заболеваемости, проведенные в начале 1950-х гг. и после пандемии русского гриппа в конце 1970-х гг. У людей, родившихся до 1957 г., антигенный импринтинг стал причиной высоких титров вируснейтрализующих антител, вырабатывающихся как в ответ на вакцинацию, так и на гриппозную инфекцию. В других же возрастных группах антигенный импринтинг повышал смертность заболевших [16, 28, 104, 137].

Четыре эпидемиологических исследования распространения вируса пандемического гриппа pH1N1, выполненные в Британской Колумбии (Канада) в 2009 г., позволили обнаружить повышение риска развития гриппа у лиц, ранее вакцинированных тривалентной инактивированной гриппозной вакциной (trivalent inactivated influenza vaccine, TIV), применяемой для сезонной профилактики гриппа. Авторы связывают его с феноменами антигенного импринтинга, антителозависимого усиления инфекции и с другими, еще неизвестными факторами, на необходимость изучения которых они обращают внимание других исследователей [60, 110].

Благодаря антигенному импринтингу, многократные вакцинации и перенесенные заболевания гриппом приводят к тому, что в сыворотке крови че-

<sup>5</sup> Более подробно о предшествующей аналогичной научной профнации под названием «птичий грипп» см. в нашей работе [13].

ловека циркулируют специфические низкоавидные антитела, перекрестно реагирующие с вирусами гриппа, но не обладающие протективным действием. Например, по данным А.С. Monsalvo et al. [91], у умерших пациентов среднего возраста и тех, у кого грипп имел тяжелое течение, специфические низкоавидные антитела (IgG) формировали иммунные комплексы с вирусом, оседавшие в легочной ткани и вызывавшие отек легких, перибронхиоларную мононуклеарную клеточную инфильтрацию и, как результат, — гипоксемию. Чем выше был титр таких антигриппозных антител, тем тяжелее протекала болезнь. У пациентов не обнаруживали антител, нейтрализующих рН1N1, и находили вирус гриппа в легочной ткани в высоких титрах.

**Антигенный импринтинг при ВИЧ-инфекции.** Феномен показан как при исследовании защитного действия анти-ВИЧ-вакцин, так и при инфекционном процессе, вызванном ВИЧ [94, 97]. Первыми на антигенный импринтинг при разработке ВИЧ-вакцин натолкнулись P.L. Nara et al. [94]. О существовании данного феномена они не подозревали. Их целью было расширение иммунного ответа на антигены ВИЧ в отношении вирусов различного географического происхождения. Для этого они использовали экспериментальные вакцины на основе гликопротеинов вирусов близких серотипов. Введя шимпанзе гликопротеид gp120, полученный из штамма ВИЧ-1 П1В, и проведя через 175 сут. повторную вакцинацию gp120, выделенным из штамма ВИЧ-1 RF, имеющего другое географическое происхождение, они неожиданно для себя обнаружили рост титров антител к gp120 штамма П1В и отсутствие защитного эффекта при заражении животных ВИЧ-1 RF. Проведенный ими ретроспективный анализ научной литературы показал, что феномен антигенного импринтинга уже был описан для других ретровирусных инфекций, в частности вызываемых вирусом висны у овец [95] и вирусом инфекционной анемии у лошадей [71].

При клиническом изучении протективного эффекта ВИЧ-вакцины, включающей в качестве антигенного компонента gp120.16, выделенный из ВИЧ-1 SF2, получены сходные результаты. Люди, вакцинированные такой вакциной и имеющие высокие титры антител к gp120.16, оказались восприимчивы к вариантам ВИЧ-1, циркулирующим в их популяции. При развитии у вакцинированных людей ВИЧ-инфекции в сыворотке их крови преобладали антитела к gp120.16 ВИЧ-1 SF2, а не к такому же оболочечному гликопротеину вируса, вызвавшему инфекцию [81].

N. Larke et al. [75] в опытах на мышах обнаружили, что включение в экспериментальные ВИЧ-вакцины антигенных белков ВИЧ различных клад (clade), глушит индукцию Т-клеточных ответов на другие эпитопные варианты антигенов вируса.

Феномен антигенного импринтинга обнаружен и при изучении иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов. Выработка антител на ВИЧ у них имеет олигоклональный характер. Одновременно происходит нарушение соотношения κ/λ типов легких

цепей антител, поддерживающееся в течение многих лет независимо от скорости прогрессирования заболевания. Ограниченные (restricted) и при этом стабильно поддерживающиеся антительные ответы на антигены ВИЧ у таких пациентов представляют собой одну из причин невозможности выработки плазмоцитами антител к ВИЧ-1, которые бы эффективно связывали сероварианты вируса, образовавшиеся в ходе персистенции инфекционного процесса [92].

**Антигенный импринтинг при малярии.** Благодаря работам R.J. Pleass et al. [99] удалось показать возможность создания противомаларийной вакцины на основе 19-кДа фрагмента белка MSP1<sub>19</sub>, находящегося на поверхности мерозоитов *Plasmodium falciparum* — бесполой форм плазмодия. При разрыве эритроцитов мерозоиты попадают в кровь, что приводит к периодическим приступам лихорадки. Связывание специфических антител с белком MSP1<sub>19</sub> блокирует проникновение возбудителя малярии в эритроциты и активирует его уничтожение фагоцитами.

J. Wipasa et al. [131] в опытах на мышах смоделировали ситуацию гетерогенного ответа на вакцинацию белком MSP1<sub>19</sub> в популяции людей, длительно живущих в эндемичном по малярии регионе. Ими показано, что заражение мышей *P.yoelii* YM<sup>6</sup> вызывает образование антител к нативному MSP1<sub>19</sub>, титр которых после перенесенной мышами экспериментальной малярии они повысили бустерной вакцинацией рекомбинантным белком MSP1<sub>19</sub>. Однако действие, выполненное в обратном порядке, т.е. сначала однократная инъекция (субоптимальная вакцинация) рекомбинантного белка MSP1<sub>19</sub>, а затем инфицирование *P.yoelii* YM, привело к образованию антител к MSP1<sub>19</sub>, не обладающих протективным действием, и к снижению естественного иммунитета к заражению возбудителем малярии.

**Антигенный импринтинг при лихорадке Денге.** Лихорадка Денге — трансмиссивная болезнь, встречающаяся в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и Карибского бассейна. Отдельные вспышки болезни охватывают сотни тысяч человек. Ежегодно в мире не менее 50 млн человек заболевают лихорадкой Денге. Возбудитель лихорадки Денге (Dengue fever virus, DENV) — оболочечный (+)ssРНК-вирус<sup>7</sup>, четыре серотипа которого (DENV1–DENV4) относятся к арбовирусам семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus* (арбовирусы антигенной группы В). Геном DENV имеет протяженность 11 кб. Вирусная РНК транслируется в отдельный сложный белок (polyprotein), который рассекается в цитоплазме клетки клеточными и вирусными протеазами на три структурных белка: капсидный (capsid, С); премолекулный (premembrane, ргМ); оболочечный (envelope, E proteins); и на 7 неструктурных белков (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5) [135].

<sup>6</sup> *P. yoelii yoelii* — возбудитель малярии грызунов. Используется для моделирования малярии в экспериментах на мышах.

<sup>7</sup> (+)ssРНК означает, что вирус содержит одноцепочечную (single-stranded, ss) плюс-цепь РНК, которая используется им в качестве мРНК и генома.

Передача возбудителя инфекции среди людей осуществляется комарами *Aedes aegypti*, среди обезьян — *A.albopictus*. Обычно болезнь имеет мягкое течение и может проходить бессимптомно. В 1–5 % случаев она приобретает характер геморрагической лихорадки (hemorrhagic fever, DHF). У заболевшего человека развиваются геморрагический диатез и шоковое состояние (шоковый синдром Денге), которые могут привести к смерти [37]. Причины такого осложнения длительное время не были ясны, и их выяснение имеет свою историю.

В 1983 г. S.V. Halstead et al. [46] обнаружили, что у тайских детей, доставленных в клинику в шоковом состоянии после повторного развития у них лихорадки Денге, в сыворотке крови обнаруживаются в основном антитела, специфичные к вирусам серотипов, вызвавших лихорадку Денге несколько месяцев назад. К серотипам вирусов, обнаруженным у маленьких пациентов вирусологическими методами исследования, антитела образовывались медленно и присутствовали в сыворотке пациентов в низких титрах. Исследователи объяснили данный феномен стимуляцией В-клеток памяти, оставшихся после первого инфицирования, т.е. антигенным импринтингом.

Основными антигенами вируса Денге, в отношении которых плазмозитами синтезируются нейтрализующие антитела, являются оболочечный белок Е и преэембранный белок рgМ. Белок Е необходим для прикрепления вирусной частицы к рецептору на поверхности клетки, ее слияния с мембраной эндосомы и проникновения в клетку. Белок рgМ состоит из 166 аминокислот и, как предполагают, выполняет роль шаперонов в фолдинге и сборке белка Е и предотвращает преждевременное слияние вируса с мембраной внутри клетки. рgМ может быть рассечен в С-конце эндопептидазы фурином, образуя так называемую М-часть (M portion), ассоциированную с вирусной частицей. N-концевая часть рgМ включает 91 аминокислоту и выполняет функцию прекурсорного пептида (pr reptide). Белок Е рассматривается как основная мишень для нейтрализующих DENV антител [119].

С иммуногенными свойствами белка рgМ разобаться сложнее. Установлена положительная корреляция между уровнем циркулирующих в крови рgМ-антител и тяжестью болезни [103]. При вторичной инфекции у пациентов уровень антител к рgМ в сыворотке крови значительно выше, чем при первичном инфицировании DENV [74]. Это позволило Y. Wang et al. [130] предположить, что именно рgМ-специфические антитела играют критическую роль в иммунных ответах на DENV-инфекцию в обоих случаях — при первичном и вторичном заражении.

В созревшем вирионе белок Е и рgМ формируют 90 гомодимеров (homodimers)<sup>8</sup> на поверхности вирусной частицы. Кристаллографический анализ белка Е показал наличие в его структуре трех отличающихся друг от друга доменов: домен I (domain I, EDI), домен II

(domain II, EDII) и домен III (domain III, EDIII). EDI связывает EDII с EDIII, организован как 8-цепочечная (eight-stranded) центральная β-цилиндрическая (β-barrel) структура, вовлеченная в конформационные изменения. EDII — вытянутый димеризованный домен, содержащий петлю слияния на верхушке. EDIII представляет собой иммуноглобулинподобный регион, который является связывающим сайтом клеточного рецептора клетки-мишени. Моноклональные АТ к EDIII наиболее серотип-специфичны и блокируют развитие инфекции [119]. Секретируемый неструктурный гликопротеин NS1 играет свою роль в патогенезе DENV. Антитела к NS1 способны связываться с клетками эндотелия и вызывать их апоптоз [78, 80].

Главную роль в антигенном импринтинге играют эпиптопы третьего домена белка Е (EDIII). В отношении их происходит выработка антител с широкой перекрестной активностью к белку Е вирусов Денге других серотипов, обладающих низкой авидностью [89, 132]<sup>9</sup>. Антигенный импринтинг оказался только частью патогенетического механизма развития DHF, в котором участвует иммунная система. Образующиеся в ответ на повторное инфицирование вирусом другого серотипа антитела к вирусам серотипа, вызвавшего первый инфекционный процесс, обладают перекрестной специфичностью к штамму вируса, вызвавшего повторное инфицирование пациента, но они не нейтрализуют его, а способствуют размножению в организме человека, связывая вирусные частицы с Fc-рецепторами (FcR) на поверхности макрофагов/моноцитов. Феномен называется антителозависимым усилением инфекции и подробно описан ниже.

**Обнаружение феномена антигенного импринтинга.** Исследуется соответствие специфичности антительного ответа экспериментального животного введенному антигену вакцины или антигенному комплексу возбудителя инфекционной болезни. Выявление феномена антигенного импринтинга при доклиническом исследовании вакцин целесообразно вести по трем направлениям (рис. 1):

- 1) в условиях после перенесенной инфекционной болезни;
- 2) в условиях после предыдущей вакцинации;
- 3) сочетанием повторного (многократного) инфицирования возбудителями близких антигенных подтипов с вакцинациями вакцинами, полученными на основе таких возбудителей.

*Первое направление* исследований предполагает заражение животных возбудителями серотипов вирусов, преимущественно циркулирующих в популяциях людей в настоящее время и циркулировавших в прошлом. Такие данные получают сероэпидемиологическими исследованиями. *Второе направление* предполагает заражение животных штаммами возбудителей инфекционных болезней, распространившихся среди людей уже после вакцинации исследуемыми вакцинами. *Тре-*

<sup>9</sup> Авидность, авидитет (лат. aviditas — алчность, страсть) — степень сродства антител к антигену, определяющая скорость и полноту протекания иммунных реакций, а также прочность полученного комплекса «антиген — антитело».

<sup>8</sup> Те. состоит из двух идентичных полипептидных цепей.

тьє — моделирование эпидемий и проведенных вакцинаций за определенный промежуток времени.

Общими требованиями при доклиническом изучении риска развития антигенного импринтинга у ранее вакцинированных людей должно быть приведение разработчиком вакцины в регистрационном досье результатов экспериментов, в которых исследованы:

1) границы феномена, т.е. круг близкородственных видов микроорганизмов (их серотипов или изолятов), при инфицировании которыми вакцинированных людей возможно усиление инфекционного процесса;

2) эпитопы антигенов, ответственные за феномен антигенного импринтинга, и эпитопы, ответственные за протективный эффект вакцинации.

**Устранение антигенного импринтинга при вакцинации.** Осуществляется либо путем удаления из антигенного компонента вакцины определенных эпитопов (например, вызывающих синтез перекрестно реагирующих антител), либо специальными приемами вакцинации.

*Лихорадка Денге.* Для преодоления антигенного импринтинга разработчики вакцины пошли по пути создания узкоспецифических моновакцин. Ими разработана ДНК-вакцина на основе плазмиды pVD1-CRR с клонированными структурными генами оболочечного белка E и премаембранного белка (pM). Замены аминокислотных последовательностей проведены в двух регионах белка E, необходимых для синтеза перекрестно реагирующих антител (домен II высококонсервативного белка слияния и А-цепи и DE-петли домена III). После поглощения ДНК-вакцины клетками реципиента структурные гены антигенов транскрибируются и транслируются. Клетки синтезируют белки, самособирающиеся в вирусоподобные частицы (virus-like particles, VLPs), презентующие эпитопы белка E Т- и В-лимфоцитам [30].

*Вирус гриппа.* Разработчики вакцины пошли по пути активизации дендритных клеток специальными адьювантами. Для этого мыши последовательно заражались близкими по гемагглютинирующему и нейраминидазе вирусами гриппа серотипа H1N1 (A/PR/8/34 и A/FM/1/47). Использование в качестве адьювантов токсина *Bordetella pertussis*, CpG ODN (синтетические олигонуклеотиды, содержащие CpG-мотивы) или наноэмульсии, включающей сквален «масло в воде», позволяло устранить антигенный импринтинг, если их использовали при первой и второй вакцинациях [67].

*Вирус иммунодефицита человека.* Сделана попытка устранить антигенный импринтинг использованием гетерологичного примиряющего бустинга (heterologous prime-boost strategy). Для этого осуществлялась последовательная замена антигенов при бустерных и примиряющих вакцинациях. Первым вакцинным компонентом был рекомбинантный вектор на основе поксвируса канарейки (recombinant canary pox vector) ALVAC-HIV (vCP1521). Вектор экспрессировал гены оболочечных белков ВИЧ-1 (из CRF01\_AE92TH023 и LAI-вирусов), gag (LAI) и протеазу (LAI). Второй вакцинирующий компонент представлял собой смесь их двух СНО-про-

изводных оболочечных белков ВИЧ-1, сорбированных на алюминии и названных AIDS-VAX В/Е. Первым вводили пациентам на 1-й и 4-й неделе vCP1521. Затем через 12 и 24 нед. им вводили vCP1521, смешанный с AIDS-VAX В/Е [24].

**Роль антигенного импринтинга в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах.** Заключается в следующем:

1) антигенный импринтинг, развившийся в ответ на инфекционный или вакцинальный процесс (или их сочетание), сопровождает человека всю его жизнь и предопределяет реакцию его иммунной системы в инфекционных процессах и структуру заболеваемости населения во время эпидемий (пандемий), вызванных тем же возбудителем инфекционной болезни;

2) при полном антигенном совпадении с возбудителем болезни, сформировавшим В-клетки памяти в прошлом, этими клетками вырабатываются специфические антитела, обладающие протективным действием, развития инфекционного процесса может не произойти. Ретроспективным эпидемиологическим анализом будут обнаружены возрастные группы населения, оказавшиеся мало вовлеченными в эпидемию (пандемию);

3) если между возбудителями инфекционной болезни, вызвавшими первый и последующий (второй) инфекционные процессы, нет антигенного совпадения, но антигенная дистанция между ними настолько мала, что иммунная система не может отличить штамм (сероподтип) возбудителя инфекционной болезни от того, который сформировал В-клетки памяти во время первого инфекционного процесса, то плазмиды синтезируют антитела, специфичные к штамму (сероподтипу) возбудителя инфекционной болезни, распространявшегося в ту пандемию, когда сформировались В-клетки памяти. В результате иммунная система «отрабатывает ложную цель», защитный эффект отсутствует. При ретроспективном эпидемиологическом анализе будут обнаружены возрастные группы населения, понесшие наибольшие потери в данную пандемию;

4) при проявлении антигенного импринтинга в ответ на возбудителя инфекционной болезни или вакцинацию, кроме антител, специфичных к антигену, распознанному иммунной системой человека первым, будут образовываться антитела, реагирующие перекрестно с возбудителями близких по антигенной структуре штаммов, но обладающие по отношению к ним низкой avidностью и способные усиливать инфекционный процесс (эффект антителозависимого усиления инфекции);

5) если антигенная дистанция между штаммом (сероподтипом) возбудителя инфекционной болезни, вызвавшим инфекционный процесс в прошлом и вызвавшим новый инфекционный процесс, настолько велика, что иммунная система его распознает, то иммунный ответ может быть направлен на противодействие этому штамму (сероподтипу). Одновременно формируются новые В-клетки памяти, которые при

последующих вспышках этой же инфекционной болезни будут реагировать с возбудителем болезни так, как описано выше (пп. 1–4);

6) при многократном заражении человека серотипами возбудителя инфекции, способного индуцировать развитие феномена антигенного импринтинга, серология болезни искажается, установление подтипа возбудителя болезни возможно молекулярно-генетическими методами;

7) при развитии феномена антигенного импринтинга многократная вакцинация и перенесенные инфекционные болезни делают мало предсказуемыми ответы иммунной системы на повторное заражение этими же возбудителями инфекционной болезни: от иммунитета, предотвращающего развитие инфекционной болезни, до ее утяжеления с летальными исходами у заболевших. Поствакцинальные осложнения, связанные с антигенным импринтингом, могут проявляться через десятилетия после ее проведения. Вакцинация одной и той же вакциной может дать противоположные результаты в группах населения, имеющих разную эпидемическую историю и ранее многократно вакцинированных этой же вакциной;

8) развитие антигенного импринтинга возможно у лиц, ранее вакцинированных в отношении возбудителей инфекционных болезней человека, представителей семейств *Orthomyxoviridae*, *Arenaviridae*, *Retroviridae*, *Flaviviridae*, *Parvoviridae* и *Plasmodiidae*. Поэтому для разработчиков вакцин, предназначенных для профилактики инфекционных болезней, вызываемых микроорганизмами — представителями данных семейств, обязательным должно быть получение на стадии доклинического исследования доказательств отсутствия риска развития у людей данного феномена.

## II. Феномен антителозависимого усиления инфекции

В западной науке принято считать, что феномен антителозависимого усиления инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) впервые описан в 1964 г. R.A. Hawkes [49], обнаружившим повышение продукции различных флавивирусов (японского энцефалита, энцефалита долины Мюррей и др.) в клетках куриного эмбриона, впервые экспонированных к вирусам, находящимся в среде с низким содержанием специфических антител. Он привел экспериментальные доказательства связи увеличения выхода вируса с образованием комплекса «вирус — антитело» [50]<sup>10</sup>. Эти данные настолько расходились с общепринятыми

<sup>10</sup> По нашему мнению, первое клиническое описание антителозависимого усиления инфекции оставил Д.К. Заболотный (1866–1929), наблюдавший в 1899 г. в Вэнчане (Монголия) появление пустулезной формы чумы у больного с бубонной чумой на пятые сутки после введения противочумной сыворотки. Он объяснил это явление примерно так, как его объясняют сегодня: антитела к возбудителю чумы распространили его по фагоцитирующим клеткам и усилили инфекционный процесс [7]. Можно предположить, что из-за низкого качества противочумной сыворотки и ненадлежащих условий ее хранения во время экспедиции к очагам чумы в Монголии антитела к возбудителю чумы утратили нейтрализующее действие, но сохранили способность взаимодействовать с FcR.

представлениями о защитной роли антител в инфекционном процессе, что их посчитали артефактами. В начале 1970-х гг. другие западные исследователи обнаружили аналогичное явление уже при развитии эпидемического процесса. Наличие антител в сыворотке крови реконвалесцента, оставшихся после легко перенесенных случаев лихорадки Денге, при повторном заражении DENV другого серотипа приводит к тяжелому течению болезни [45, 47]. За рубежом феномен антителозависимого усиления инфекции систематически изучается с конца 1980-х гг. [120]. Но его описание в российских руководствах для врачей не приводится.

**Суть феномена антителозависимого усиления инфекции.** Феномен заключается в усилении инфекционного процесса специфическими к возбудителю инфекционной болезни антителами. Такие антитела образуют комплексы с возбудителем инфекционной болезни или его токсином и посредством Fc-фрагмента антитела<sup>11</sup> взаимодействуют либо со специфическим к Fc-фрагменту рецептором (Fc-receptor, FcR), либо с рецептором комплемента (complement receptor, CR) на поверхности фагоцитирующих клеток. Усиление инфекционного процесса происходит в результате размножения микроорганизма в фагоцитирующих клетках.

Феномен проявляется в основном в ответ на образование антител изотипа IgG1, специфических к возбудителю инфекционной болезни. На поверхности моноцитов/макрофагов имеются три типа рецепторов Fc, связывающие Fc-фрагмент IgG: это сиалогликопротеины FcγRI, FcγRII и FcγRIII (CD16). FcγRI наиболее представлен на моноцитах/макрофагах человека и взаимодействует с IgG с наибольшей avidностью. Поэтому ему принадлежит лидерство среди других рецепторов моноцитов/макрофагов в реализации феномена [52].

Взаимодействие комплекса «антитело — возбудитель инфекционной болезни» с Fc-рецепторами и рецепторами комплемента моноцитов/макрофагов способствует *изменению тропности возбудителя болезни в ходе инфекционного процесса*. Например, коронаровирус, вызывающий острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV), на начальной стадии инфекционного процесса не инфицирует моноциты/макрофаги человека, так как на поверхности этих клеток нет узнаваемых им рецепторов<sup>12</sup>. Антитела к шипу оболочки коронаровируса, вырабатываемые иммунной системой человека в ответ на инфекцию, способствуют проникновению SARS-CoV в моно-

<sup>11</sup> Fc-фрагмент Ig (кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина, fragment crystallizable region, Fc region) — концевая часть молекулы иммуноглобулина, которая взаимодействует с Fc-рецептором на поверхности клетки и с некоторыми белками системы комплемента. Другая часть антитела называется Fab (от англ. fragment antigen binding) и состоит из двух переменных участков, определяющих специфичность мишени, которую связывает антитело. Fc-фрагменты антител одного класса консервативны.

<sup>12</sup> Основной среди них рецептор ангиотензинконвертирующего фермента 2 (receptor angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), взаимодействуя с которым SARS-CoV проникает в клетки респираторного тракта [133].



циты (CD68+)<sup>13</sup> и макрофаги через FcγRIIA-рецептор и утяжеляют течение болезни [133].

Парвовирус B19 (parvovirus B19, B19V) в условиях *in vitro* показывает строгую тропность к эритроидным клеткам-предшественникам и вызывает их гибель. Клинические проявления парвовирусной инфекции обычно согласуются с этими представлениями о специфичности вируса. У здоровых детей инфекция часто проявляется только в виде неопасной инфекционной эритемы. У взрослых пациентов поражения кожи менее распространены, но встречаются случаи острой и хронической кардиомиопатии с высоким содержанием ДНК парвовируса B19V в эндотелиальных клетках миокарда, что находится в противоречии с результатами опытов, выполненных в условиях *in vitro*, показавших невозможность такой инфекции. K. Kietzell et al. [64] установили, что в основе поглощения эндотелиальными клетками B19V лежит механизм, использующий антителозависимое усиление инфекции. Специфические к B19V антитела, образуя комплекс с вирусом и взаимодействуя с поверхностным гликопротеином эндотелия CD93, — рецептором температурочувствительного фактора комплемента C1q, увеличивают его поглощение эндотелиальными клетками миокарда почти в 4000 раз. Этот механизм они считают основным в развитии поражения миокарда при парвовирусной инфекции.

Антителозависимое усиление инфекции *утяжеляет течение инфекционной болезни, вызванной близкородственным микроорганизмом (или микроорганизмом того же серокомплекса), если в крови больного присутствуют перекрестно реагирующие антитела*. С такой проблемой столкнулись японские эпидемиологи, обнаружившие тяжелое течение лихорадки Денге у первично инфицированных DENV-2 жителей южных районов Японии, эндемичных по японскому энцефалиту (Japanese encephalitis, JE), совершивших поездки в районы Юго-Восточной Азии, эндемичные по лихорадке Денге. До 2 % таких жителей на протяжении жизни переболевают японским энцефалитом и имеют нейтрализующие антитела к его возбудителю — вирусу японского энцефалита. Их количество среди людей моложе 50 лет постоянно увеличивается из-за осуществления различных программ по вакцинации населения против японского энцефалита, тем самым увеличивается риск геморрагического течения лихорадки Денге при первичном заражении DENV [107]).

Обратный пример описан в США. У пациента, умершего от геморрагической формы лихорадки Западного Нила, ретроспективно были обнаружены антитела к DENV-2. Вирус Восточного Нила (West Nile virus, WNV) эндемичен для некоторых регионов США. Как и DENV, WNV относится к семейству *Flaviviridae*, и имеет с DENV общие эпитопы [96, 112].

<sup>13</sup> CD68 (кластер дифференцировки 68, макросиалин) — гликопротеин из семейства лизосомальных мембранных белков (lysosomal-associated membrane protein, LAMP). Экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве маркера макрофагов. Белок экспрессирован на моноцитах крови и тканевых макрофагах. Кроме этого, присутствует на лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках. Белок широко используется как маркер макрофагов и опухолевых клеток макрофагального происхождения.

Феномен антителозависимого усиления инфекции наиболее характерен для инфекционных процессов, вызываемых вирусами, имеющими следующие особенности<sup>14</sup>:

а) обычно они реплицируются в макрофагах;  
б) индуцируют продукцию большого количества антител с перекрестной специфичностью и низкой способностью к нейтрализации гомологичных вирусов;

в) способны к персистентной инфекции, характеризующейся продолжительной виремией [121].

Антителозависимое усиление инфекции может быть следствием антигенного импринтинга, если при развитии у человека повторной инфекции образуются низкоавидные антитела, перекрестно реагирующие с доминирующими антигенными эпитопами, как, например, это происходит в отношении эпитопов оболочечного белка E разных серотипов вируса Денге [30, 89].

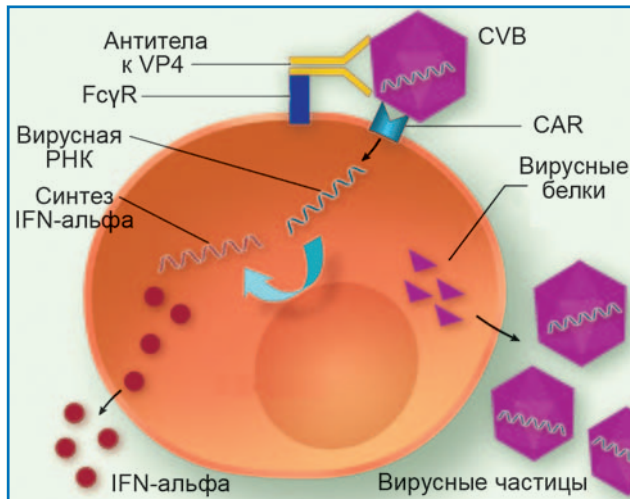
Феномен антителозависимого усиления инфекции обнаружен при инфекционных процессах, вызываемых бактериальными патогенами, но изучен фрагментарно. Например, порообразующий токсин золотистого стафилококка — лейкоцидин усиливает свое токсическое действие, если в крови человека содержатся специфические к нему антитела [134]. Такой же эффект вызывают моноклональные антитела к токсину A патогенных клостридий [51]. Имеются косвенные доказательства причастности антителозависимого усиления инфекции к прогрессированию туберкулезной инфекции и Ку-лихорадки. При аэрозольном инфицировании *M. tuberculosis* мышей 57BL/6, дефицитных по рецептору FcγPIV, патологические изменения у них развиваются через 30 сут., у интактных мышей — через 20 сут. [83]. В условиях *in vitro* показано, что антитела к *S.burnetii* I фазы стимулируют ее размножение в макрофагах более эффективно, чем антитела к этому же микроорганизму II фазы [105, 109].

*Антителозависимое усиление инфекции может способствовать развитию болезней, обычно считающихся соматическими*. Сахарный диабет первого типа связывают с деструкцией синтезирующих инсулин β-клеток поджелудочной железы. В основе развития такой патологии рассматриваются наследственные факторы. В последние годы проясняются и другие причины гибели β-клеток. Эпидемиологические исследования популяций людей со сходным генетическим профилем позволили установить тесную связь между генетическими факторами и факторами внешней среды в патогенезе диабета первого типа [70].

В качестве главного кандидата на такой внешний фактор, по данным эпидемиологических и экспериментальных исследований, рассматривается вирус Коксаки типа В (Coxsackievirus-B, CV-B), энтеровирус семейства *Picornaviridae* [59]<sup>15</sup>. Иммунная система че-

<sup>14</sup> Феномен антителозависимого усиления инфекции, показанный в условиях *in vitro*, не обязательно воспроизводится в условиях *in vivo* [72].

<sup>15</sup> Их 6 сероподтипов.



**Рисунок 2. Антителозависимое усиление инфекции, вызванное вирусом Коксаки В.** Антитела к VP4 связывают CV-B, образовавшийся комплекс «антитело — CV-B» взаимодействует на поверхности моноцитов с рецепторами CV-B и аденовирусов (Coxsackievirus and adenovirus receptor, CAR) и Fc-рецепторами (FcγRII и FcγRIII). Комплекс «антитело — CV-B» проникает в клетку, вирусная РНК высвобождается в цитоплазму и стимулирует синтез IFN-α. Одновременно в клетке происходит размножение CV-B, вирусные частицы поступают в кровь, усиливая инфекционный процесс [53]

ловека легко узнает этот вирус по его доминирующему антигену — структурному белку VP4 (viral protein, VP). VP4 расположен на поверхности вириона и выступает с нее в виде шипа. Он связывается с рецепторами на поверхности клеток-мишеней и управляет внедрением вируса в клетку. Но антитела к VP4 не блокируют инфекцию, а запускают механизм ее антителозависимого усиления (рис. 2).

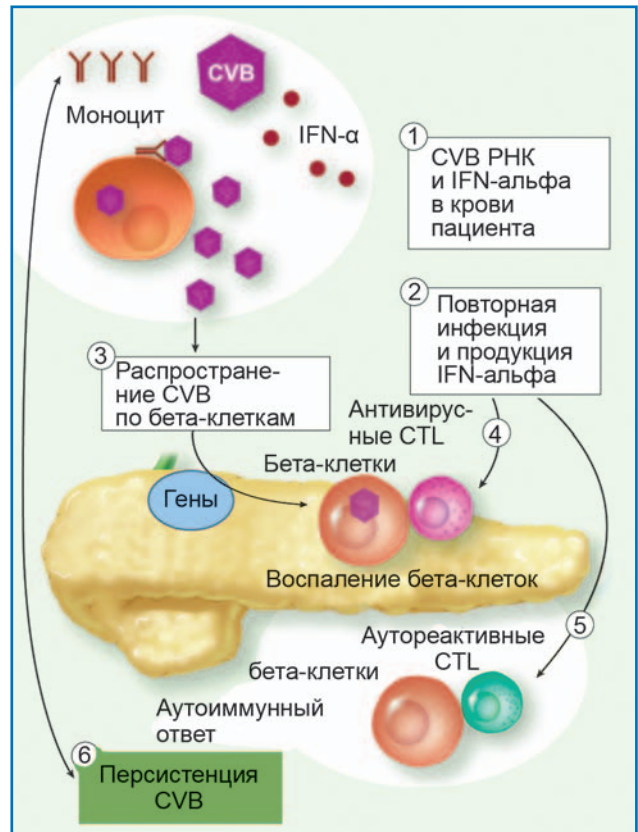
Повторное инфицирование CV-B в сочетании с феноменом антителозависимого усиления инфекции стимулируют нефизиологический синтез IFN-α, способствующего развитию аутоиммунных реакций в отношении β-клеток поджелудочной железы у пациентов, генетически предрасположенных к развитию сахарного диабета первого типа [111]. Одновременно моноциты играют роль «троянского коня», распространяя CV-B по β-клеткам поджелудочной железы (рис. 3).

#### Стадии антителозависимого усиления инфекции.

Антителозависимое усиление инфекции развивается в две стадии:

*внешнее антителозависимое усиление инфекции* (extrinsic ADE, eADE) — вирусспецифическое антитело, образовавшее комплекс с вирусом посредством взаимодействия его Fc-фрагмента с рецептором Fc (FcR) и/или с рецепторами комплемента (complement receptor, CR) на поверхности фагоцитирующих клеток, усиливает распространение вируса по фагоцитирующим клеткам;

*внутреннее (внутриклеточное) антителозависимое усиление инфекции* (intrinsic ADE, iADE) — комплексы

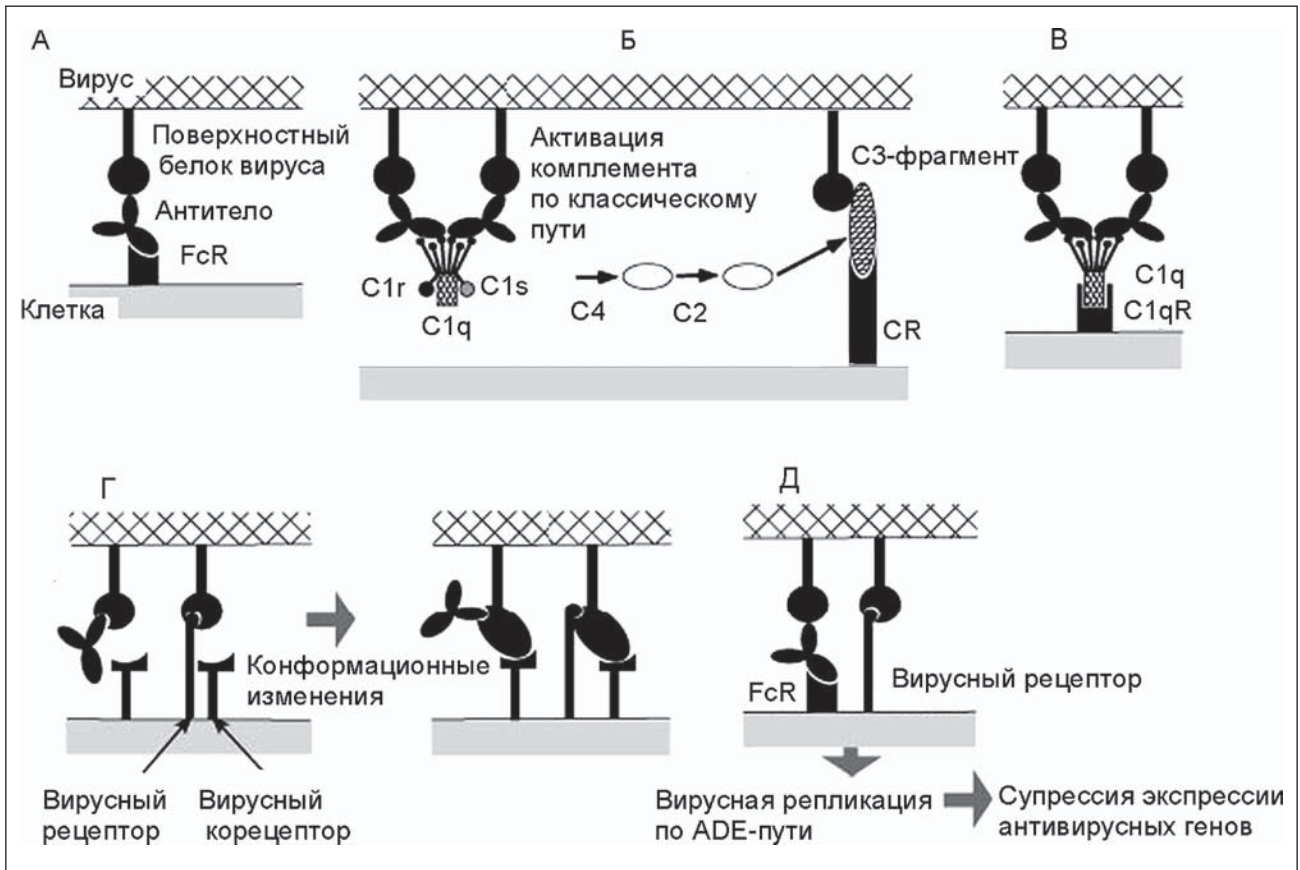


**Рисунок 3. Роль антителозависимого усиления инфекции в патогенезе диабета первого типа:** 1 — антитела к CV-B повышают инфицированность моноцитов CV-B, что приводит к увеличению количества РНК CV-B и IFN-α в сыворотке крови больных сахарным диабетом первого типа. 2 — ADE усиливает инфицированность макрофагов при повторном инфицировании CV-B; одновременно увеличивается синтез IFN-α. 3 — благодаря ADE размножившийся CV-B повышает вирусную нагрузку в β-клетках и усиливает их разрушение. 4 — инфицирование β-клеток CV-B приводит к развитию местного воспалительного процесса и формированию антивирусных цитотоксических Т-лимфоцитов (cytotoxic T lymphocytes, CTL), разрушающих вирусинфицированные β-клетки. 5 — происходит активация аутореактивных CTL, направленных на β-клетки. 6 — CV-B размножается в других органах и тканях, вызывая развитие перикардита, миокардита, гепатита, плеврита [93]

«вирусспецифическое антитело»<sup>16</sup>, взаимодействующие с фагоцитирующей клеткой через Fc-рецепторы и рецепторы комплемента, запускают сигнальные механизмы, блокирующие ее антивирусную защиту, и тем самым способствуют внутриклеточному размножению вируса.

**Внешнее антителозависимое усиление инфекции.** Феномен наблюдается в двух вариантах: а) компле-

<sup>16</sup> Этот процесс отличается от образования иммунных комплексов, приводящих к развитию так называемых иммунокомплексных болезней (ревматоидный артрит, сывороточная болезнь, системная красная волчанка и др.) тем, что комплексы «вирусспецифическое антитело» не вызывают прямого повреждения тканей и органов. Их патологическое действие проявляется через усиление инфекционного процесса. Более подробно с патогенезом иммунокомплексных болезней можно ознакомиться в монографии Н.А. Константиновой [10].



**Рисунок 4. Общая схема развития феномена антителозависимого усиления инфекции при вирусных инфекциях:** А – взаимодействие между антителом и FcR на поверхности макрофага; Б – фрагмент C3-комплемента (компонент комплемента, после присоединения которого весь этот комплекс приобретает способность прилипать к различным частицам и клеткам) и рецептор комплемента (complement receptor; CR) способствуют присоединению вируса к клетке; В – белки комплемента C1q и C1qR способствуют присоединению вируса к клетке (в составе молекулы C1q имеется рецептор для связывания с Fc-фрагментом молекулы антитела); Г – антитела взаимодействуют с рецептор-связывающим сайтом вирусного белка и индуцируют его конформационные изменения, облегчающие слияние вируса с мембраной; Д – вирусы, получившие возможность реплицироваться в данной клетке посредством внешнего антителозависимого усиления инфекции, супрессируют antiviralные ответы со стороны antiviralных генов клетки [114]

мент-опосредованное антителозависимое усиление инфекции (complement-mediated ADE; C-ADE); и б) не зависящее от комплемента и связанное с Fc-рецептором антителозависимое усиление инфекции (Fc-receptor-mediated ADE; FcR-ADE) [114, 121]. На рис. 4 показана общая схема развития феномена антителозависимого усиления инфекции, на рис. 5. показана зависимость феномена нейтрализации вирусов и усиления инфекции от концентрации специфических антител.

В табл. 1 обобщены сведения по вирусным и бактериальным инфекциям, сопровождающимся феноменом антителозависимого усиления инфекции.

Безоболочечным вирусам (non-enveloped viruses), образовавшим комплекс с антителом, способным взаимодействовать с Fc-рецептором, специфические рецепторы на поверхности клетки-мишени не требуются [114].

Компонент комплемента C1<sup>17</sup>, связывая Fc-фрагмент антитела, инициирует классический путь активации

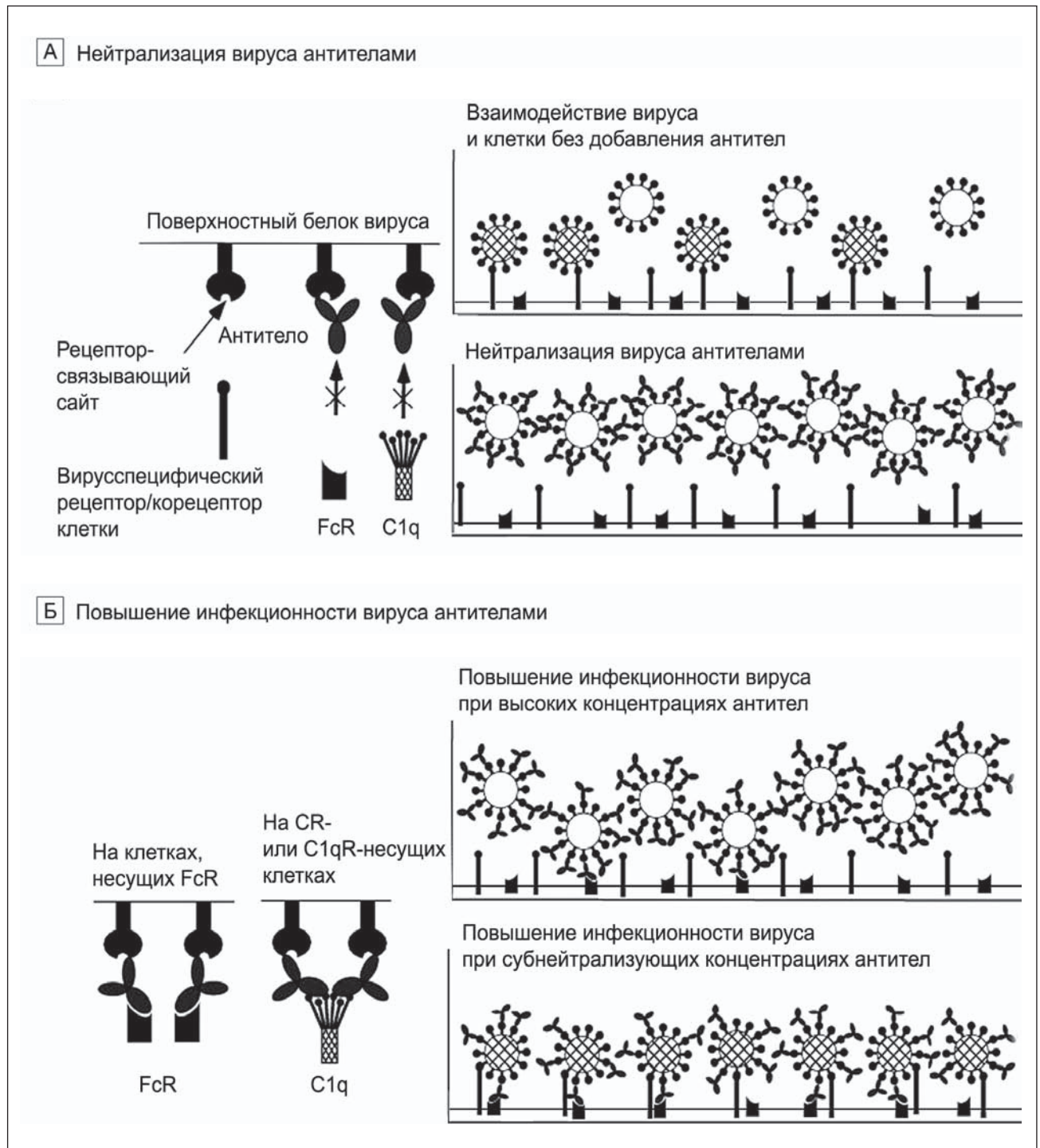
<sup>17</sup> C1 – компонент комплемента. Его субъединица C1q имеет рецептор для связывания с Fc-фрагментом молекулы антитела.

ции комплемента, в результате чего активируется компонент комплемента C3, ковалентно (!) связывающийся или с антителом, или с поверхностью вирусной частицы. Образовавшийся комплекс способен взаимодействовать с рецепторами комплемента на поверхности клетки посредством C3, усиливая взаимодействие вируса с клеткой. Альтернативно C1q-субъединица непосредственно может перекрестно связывать вирусный белок и C1q-рецепторы (C1qR) на поверхности фагоцитирующих клеток. Все перечисленные эффекты находятся в зависимости от концентрации специфических антител.

**Внутреннее антителозависимое усиление инфекции.**

Толчком к выявлению природы какого-то ранее неизвестного блокирующего antiviralную защиту клетки фактора послужили данные, полученные при изучении причин развития хронических артритов у реконвалесцентов, перенесших острую форму болезни, вызванную вирусом Росс Ривер (Ross River virus, RRV).

Такие артриты могут длиться до года, делая пациента на весь этот период неработоспособным. В синови-



**Рисунок 5. Зависимость феномена нейтрализации вирусов и усиления инфекции от концентрации специфических антител: А — нейтрализация вируса специфическими антителами. Если большинство функциональных сайтов вирусных белков блокировано антителами (левая панель), то при высоких концентрациях антител проникновение вируса в клетку ингибируется независимо от типа антител (нижняя правая панель); Б — повышение инфекционности вируса специфическими антителами. Когда Fc-фрагмент нейтрализующего антитела оказывается способным связываться с FcR или C1q (левая панель), антитела могут усиливать инфективность вируса (virus infectivity) в субнейтрализующих концентрациях, при которых свободные вирусные белки могут инициировать проникновение вируса в клетку (нижняя правая панель). При высоких концентрациях нейтрализующих антител связывание вируса с клетками происходит посредством Fc-фрагмента нейтрализующего антитела. C1q — субъединица белка комплемента C1. В составе молекулы C1q имеется рецептор для связывания с Fc-фрагментом молекулы антитела. За основу взята схема А [114]**

Таблица 1. Инфекционные болезни, сопровождающиеся феноменом антителозависимого усиления инфекции\*

Инфекционная болезнь	Возбудитель болезни (семейство)	Тип ADE	Примечание	Источник
1	2	3	4	5
<b>Вирусные инфекции</b>				
ВИЧ/СПИД	<i>Human immunodeficiency virus, HIV, ВИЧ (Retroviridae)</i>	FcR-ADE, C-ADE	На ранней стадии инфекции феномен реализуется через V3-петлю gp120 (по типу FcR-ADE). По типу C-ADE феномен начинает проявляться перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции	[54, 102, 106, 120]
Инфекционная анемия лошадей	<i>Equine infectious anemia virus, EIAV (Retroviridae)</i>	FcR-ADE	Показано обострение болезни у вакцинированных лошадей и пони как следствие присутствия антител, индуцированных введением инактивированной цельновирионной вакцины или рекомбинантной вакцины, полученной на основе поверхностного гликопротеина EIAV	[58, 129]
Иммунодефицит кошек	<i>Feline immunodeficiency virus, FIV (Retroviridae)</i>	FcR-ADE	Вакцинирование облобочечным рекомбинантным белком вируса усиливает вирусемии. Усиление клинических признаков болезни у кошек при росте титров антител к коровьему белку (core protein) FIV	[55]
Лихорадка Эбола	<i>Вирус Эбола (Filoviridae)</i>	FcR-ADE, C-ADE	Сыворотка, взятая от мышей, иммунизированных ДНК вакциной с геном поверхностного гликопротеина вируса Zaire, вызывает ADE	[113]
Лихорадка Марбург	<i>Вирус Марбург (Filoviridae)</i>	C-ADE	ADE наиболее выражен при инфекции, вызванной вирулентным изолятом Angola	[93]
Гепатит С	<i>Вирус гепатита С (Flaviviridae)</i>	FcR-ADE	ADE рассматривается как основная причина, мешающая созданию эффективных вакцин	[88]
Желтая лихорадка	<i>Viscerophilius tropicus (Flaviviridae)</i>	FcR-ADE	ADE рассматривается как основная причина нейровирулентности вируса и тяжелого течения болезни. Показана связь ADE с антителами к гликопротеину E вируса	[20, 44]
Энцефалит Западного Нила	<i>West Nile virus, WNV (Flaviviridae)</i>	C-ADE	ADE вызывают субклассы IgG, с высокой аффинностью к фактору комплемента C1q. Антитела к DENV вызывают усиление инфекции, вызванной WNV	[86]
Энцефалит долины Мюррей	<i>Murray Valley encephalitis virus, MVEV (Flaviviridae)</i>	Нет данных	Антитела к вирусу японского энцефалита в субнейтрализующих концентрациях увеличивают вирусемию и смертность среди мышей, зараженных MVEV. Авторы статьи выражают опасение, что программы по вакцинации населения к вирусу японского энцефалита в тех районах, где одновременно с ним циркулирует и MVEV, могут способствовать развитию эпидемии энцефалита долины Мюррей	[127]
Клещевой энцефалит	<i>Tick-borne encephalitis virus, TBEV (Flaviviridae)</i>	Нет данных	Феномен показан в условиях <i>in vitro</i> . Выказано предположение о возможности развития ADE у людей на фоне низких титров специфических к вирусу антител	[23]
Лихорадка Денге	<i>Dengue virus, DENV, DV (Flaviviridae)</i>	FcR-ADE	Геморрагическая лихорадка развивается при перекрестном инфицировании любым из серотипов вируса	[19]
Японский энцефалит	<i>Japanese encephalitis virus, JEV (Flaviviridae)</i>	Нет данных	IgG-антитела против JEV являются фактором риска для японцев, выезжающих в страны, где распространена лихорадка Денге. Такие антитела обладают перекрестной активностью к возбудителю лихорадки Денге и благодаря феномену ADE облегчают заражение японцев этим вирусом	[107]
Бешенство	<i>Вирус бешенства (Rhabdoviridae)</i>	Нет данных	Антитела к вирусу усиливают инфицирование макрофагов в условиях <i>in vitro</i> через образование иммунных комплексов. Предполагается связь этого феномена с ранней смертью от бешенства у вакцинированных животных	[22, 68, 101]
Алеутская болезнь норки	<i>Aleutian disease virus, ADV (Parvoviridae)</i>	FcR-ADE	Комплекс «ADV — антитело» осаждается на ренальных гломерулярных мембранах или стенках капиллярных сосудов почек, вызывая летальный гломерулонефрит	[100]

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
Парвовирусная инфекция	<i>Human parvovirus B19, B19V (Parvoviridae)</i>	C-ADE	Феномен ADE увеличивает тропность вируса к другим тканям, в частности к эндотелию сосудов миокарда, что приводит к развитию миокардита	[64]
Корь	<i>Measles virus (Paramyxoviridae)</i>	FcR-ADE	Авторы связывают с ADE случаи так называемой атипичной кори, когда болезнь развивается у ранее вакцинированных людей и протекает в тяжелой форме	[57]
Коксаки-энтеровирусная инфекция	<i>Coxsackieviruses B, CV-B (Picornaviridae)</i>	FcR-ADE	У мышей, инфицированных CV-B3, феномен ADE вызывает развитие воспалительных процессов в различных органах и тканях, наиболее заметным из которых является миокардит. У людей ADE приводит к инфицированию моноцитов, интенсивной выработке α-интерферона и формированию агрегатов вируса в островках Лангерганса в поджелудочной железе. Предполагается связь инфекции CV-B и ADE с диабетом 1-го типа	[53]
Энтероинфекции и патология ЦНС	<i>Human enterovirus 71, EV71 (Picornaviridae)</i>	FcR-ADE	Корреляция между ADE и тяжелым течением болезни	[48]
Инфекционный перитонит кошек	<i>Feline infectious peritonitis virus, FIPV (Coronaviridae)</i>	FcR-ADE	Феномен ADE проявляется при инфицировании вирусом того же серотипа, в отношении которого был иммунный ответ	[116]
Острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV (Coronaviridae)</i>	FcR-ADE	ADE вызывают антитела к шипу на поверхности оболочки вируса (anti-Spike impulse segment). Инфицирование моноцитов и макрофагов SARS-CoV происходит через FcγRIII-рецептор. Благодаря ADE меняется тропизм вируса, так как ни на моноцитах, ни на макрофагах нет рецепторов, узнаваемых SARS-CoV	[61, 133]
<b>Бактериальные инфекции</b>				
Стафилококковая инфекция	Лейкоцидин Пантон – Валентина ( <i>Panton-Valentine leukocidin, PVL</i> ) – пороформирующий цитотоксин золотистого стафилококка ( <i>Micrococcaceae</i> )	Нет данных	Антитела к PVL, присутствующие в крови большинства людей, усиливают действие PVL, повышая патогенность PVL-продуцирующих <i>S.aureus</i>	[134]
Стрептококковая инфекция (фарингиты, пиодермии и др.)	<i>Streptococcus pyogenes (group A streptococcus; GAS)</i>	Нет данных	Получены доказательства, что антитела к одному из факторов вирулентности стрептококков — стрептококковому ингибитору компонента (streptococcal inhibitor of complement, SIC) или к его ортологам, дистанционно связанным с SIC (distantly related to SIC, DRS), благодаря ADE вызывают развитие постстрептококкового гломерулонефрита	[63]
Клостридиоз	Токсин A, токсин TcdA <i>Clostridium difficile (Clostridiaceae)</i>	FcR-ADE	Моноклональные антитела к токсину A усиливают его токсическое действие на клетки-мишени	[51]
Туберкулез	<i>M. tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis complex)</i>	FcR-ADE (предположительно)	У мышей 57BL/6, дефицитных по рецептору FcγRIIIb, при аэрозольном инфицировании <i>M. tuberculosis</i> патологические изменения развиваются медленнее, чем у интактных мышей	[83]
Лихорадка Ку	<i>Coxiella burnetii (Rickettsiae)</i>	Нет данных	Антитела к <i>C. burnetii</i> фазы стимулируют ее размножение в макрофагах	[105, 109]

**Примечание:** \* — о том, что исследований данного феномена в России при всем нежелании производителей вакцин нельзя избежать, говорит рост количества инфекционных болезней, для которых он установлен за рубежом. Если в нашей работе за 2012 г. приведены описания 15 инфекционных процессов, сопровождающихся ADE [15], то в этой работе, подготовленной через 4 года, мы включили в таблицу уже 25 инфекций.

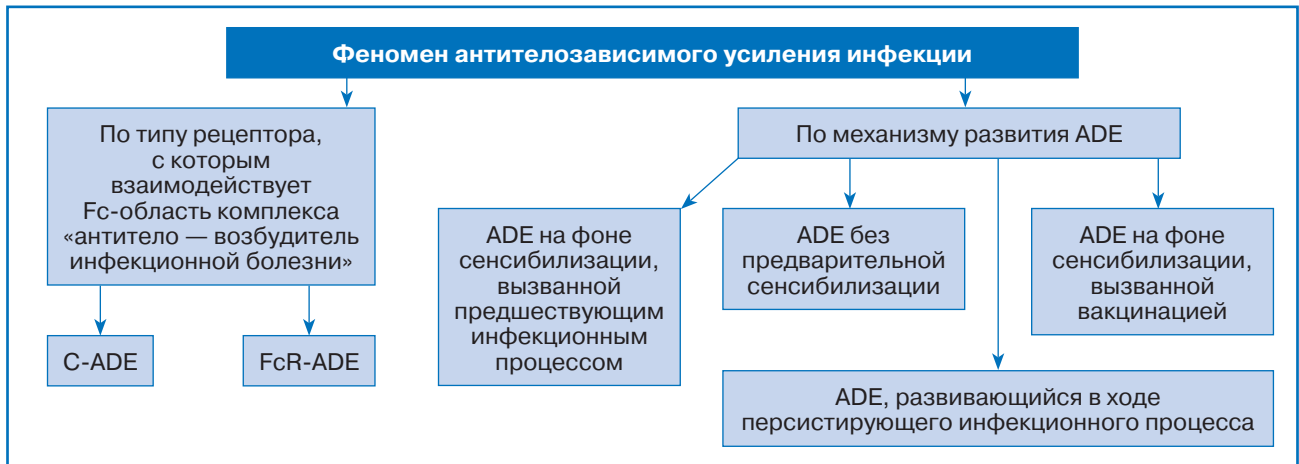


Рисунок 6. Классификация феноменов антителозависимого усиления инфекции

альной жидкости пациентов с хроническими артритами обнаружены антигены RRV и  $\gamma$ -интерферон (IFN- $\gamma$ ), что свидетельствует о хронической RRV-инфекции.

Исследователи предположили участие антителозависимого усиления инфекции в развитии данной патологии. При попытке воспроизвести феномен на линиях мышечных макрофагов и первичных человеческих моноцитов/макрофагов<sup>18</sup> (primary human monocytes/macrophages) установлено, что инкубирование RRV с разбавленной специфической сывороткой приводит:

1) к супрессии синтазы оксида азота 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2) и, соответственно, к снижению продукции активных радикалов азота (reactive nitrogen radical);

2) прекращению экспрессии генов интерферон-регулирующего фактора 1 (interferon regulatory factor 1, IRF-1) и фактора ядра каппа-би (nuclear factor- $\kappa$ B) и, соответственно, к подавлению синтеза фактора некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF-alpha) и IFN- $\gamma$ ;

3) заметному увеличению синтеза интерлейкина-10 (interleukin-10, IL-10). Однако лигирование Fc $\gamma$ R с комплексом «антитело — зимозан» в присутствии RRV не вызывало вышеописанного эффекта [77, 79].

Тогда исследователям стало понятно, что увеличение продукции вируса клетками при проявлении феномена антителозависимого усиления инфекции вызвано не только увеличением возможностей для взаимодействия вируса с поверхностью макрофагов/моноцитов, но и подавлением их собственной системы защиты от вирусов (innate cellular immunity) [26].

**Классификация феноменов антителозависимого усиления инфекции.** Изучен более детально, чем феномен антигенного импринтинга. Поэтому имеющиеся данные позволяют нам предложить классификацию по двум принципам деления: по типу рецептора, с которым вирус взаимодействует на поверхности моноцитов/макрофагов (C-ADE и FcR-ADE), и по механиз-

мам развития антителозависимого усиления инфекции (рис. 6).

Первая классификация удобна для изучения феномена в условиях *in vitro*, например для установления границ феномена среди близкородственных видов вирусов на клетках культур тканей, содержащих либо, наоборот, не содержащих Fc- и CIq-рецепторы; либо при их блокировании специфическими мАТ. Границы феномена устанавливаются с помощью специфических сывороток к вирусам близкородственных видов. Вторая классификация — для воспроизведения антителозависимого усиления инфекции в условиях *in vivo* при разработке вакцин и других иммунобиологических препаратов медицинского и ветеринарного назначения.

**Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне сенсibilизации, вызванной предшествующим инфекционным процессом.** Наиболее изучен среди других проявлений антителозависимого усиления инфекции, поэтому мы рассмотрим его более подробно, чем остальные. Опережающим объектом исследований при изучении данного феномена является геморрагическая лихорадка Денге. После проникновения DENV в эндосомы клетка запускает механизмы антивирусной защиты [122], в частности экспрессию интерферонов (IFN). Оба типа интерферонов — тип I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) и тип II ( $\gamma$ ) способны блокировать репликацию DENV, если происходит его распознавание эндосомальными рецепторами: toll-подобный рецептор 3 (toll-like receptor, TLR-3)<sup>19</sup> — распознает двухцепочечную РНК (dsRNA) вируса; TLR8 — распознает G-богатые олигонуклеотиды; TLR7 — распознает ssРНК.

В цитоплазме вирусную РНК узнают цитоплазматические РНК-геликазы (cytoplasmic RNA helicases)<sup>20</sup>, RIGI (retinoic-acid inducible gene 1) и MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5). Активация TLR индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов: IL-8, IL-12, IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Положительная регуляция экспрессии IL-8 осуществляется через ядерный фактор

<sup>18</sup> Моноциты образуются в костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток-предшественников. Они циркулируют в кровяном русле 1–3 сут., затем созревают в резидентные макрофаги и дендритные клетки. Моноциты — наиболее активные фагоцитирующие клетки периферической крови.

<sup>19</sup> Toll-подобный рецептор — рецептор системы иммунитета, подобный рецепторному белку Toll плодовой мушки (*Drosophila*).

<sup>20</sup> Геликазы — ферменты, расплетающие двухцепочечные ДНК или РНК у вирусов, бактерий и эукариот.

каппа-би (NF-κB). Экспрессия IFN активирует STAT1 и усиливает экспрессию IRF1 (IFN regulatory factor 1), что приводит к усиленной продукции активных радикалов азота (NO). Комбинированное действие интерферонов и NO вызывает противовирусное состояние у соседних клеток (antiviral state) и ограничивает размножение DENV в инфицированных клетках соответственно [123].

При первичном инфицировании человека DENV иммунные ответы на вирус мало отличаются от тех, что описаны в классической схеме иммунного ответа [2–4]. Специфичные в отношении DENV В- и Т-клетки формируются приблизительно через 6 сут. после инфицирования и полностью контролируют развитие инфекции. Вирион DENV распознается антителами, специфичными к белкам Е и рgM. Структурная организация этих белков у «созревшего» и «несозревшего» вируса различается. Следовательно, различаются и их специфические эпитопы. Доминирующую роль в нейтрализации вируса играют антитела к белку рgM «созревшего» вируса. Нейтрализующая активность специфических к DENV антител проявляется на двух уровнях:

1) блокирование взаимодействия вируса с клеточным рецептором; 2) блокирование слияния вируса с клеточной мембраной вследствие связывания антителами петли слияния белка Е. Антитела к рgM «несозревшего» вируса обладают перекрестной активностью к DENV всех серотипов, но их нейтрализующая активность незначительна [33, 85].

Репликация DENV, как и любого другого РНК-вируса, сопровождается большим количеством ошибок. Вызвано это тем, что все молекулы вирусной РНК реплицируют через асимметричную транскрипцию с одной цепи, исключая большинство корректирующих механизмов, характерных для репликации ДНК. Поэтому первичный инфекционный процесс при лихорадке Денге сопровождается полиморфизацией DENV и образова-

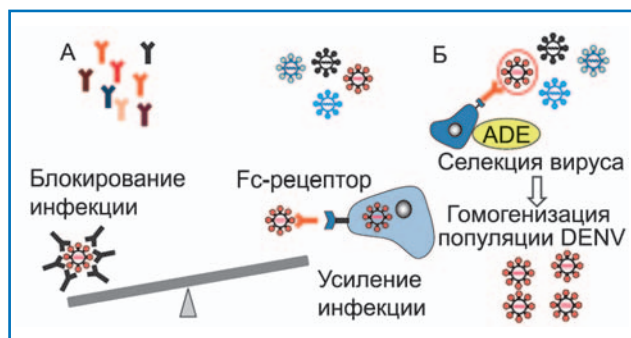
нием квазиспецифичных производных в пределах его серотипа. Иммунная система реагирует на них выработкой специфических антител [73].

При вторичном инфицировании человека DENV иммунные ответы на вирус совсем не похожи на те, что описаны в типовых учебниках по микробиологии и иммунологии [2–5]. *Во-первых*, DENV гетерологичного серотипа стимулируются клоны В-клеток памяти, сохраняющие информацию о DENV, инфицировавшем человека первично. Они дифференцируются в плазмциты, продуцирующие антитела к вирусу (его квазипроизводным), который они запомнили, а не к тому, который вызвал инфекцию. Этот иммунологический феномен называется феноменом первичного антигенного греха или антигенным импринтингом (см. выше). *Во-вторых*, продуцируемые плазмцитами антитела благодаря перекрестной специфичности узнают DENV, вызвавший инфекционный процесс, но из-за низкой avidности не достигают тех концентраций, при которых возможна нейтрализация вируса. Они формируют с вирусом комплекс и связывают его с Fc-рецептором на поверхности макрофагов (феномен FcR-ADE), тем самым усиливая инфекционный процесс (рис. 4). Одновременно происходит гомогенизация популяции DENV, так как на этапе внешнего антителозависимого усиления инфекции преимущества в инфицировании макрофагов/моноцитов получают лишь те квазипроизводные DENV, в отношении которых плазмцитами вырабатываются антитела, способные связать их Fc-рецепторами [37, 73]<sup>21</sup> (рис. 7).

Изменения в клетке, связанные с внутренним антителозависимым усилением инфекции, начинаются раньше, чем DENV покинет эндосому. Точный механизм развития внутреннего антителозависимого усиления инфекции не установлен. Имеющиеся знания позволяют описать его следующим образом.

Комплекс «DENV — специфическое антитело» через рецептор Fc запускает негативные регуляторы экспрессии TLR3, TLR4, TLR7 и TLR-сигнальных молекул. В результате слабой экспрессии этих рецепторов вирус, проникший в эндосому, не узнается клеткой, эффективной экспрессии генов, кодирующих интерфероны и синтез противовоспалительных цитокинов IL-8, IL-12, не происходит. Одновременно блокируется экспрессия IRF1, что тормозит продукцию активных радикалов азота<sup>22</sup>. Подавление системы противовирусной защиты клетки приводит к длительному размножению в них DENV и к увеличению выхода зрелых вирусных частиц [73]. Однако внутреннее антителозависимое усиление инфекции только персистенцией DENV в макрофагах при лихорадке Денге не ограничивается.

По сигнальным путям, инициируемым через рецептор Fc, запускается экспрессия гена IL-10, макрофаг



**Рисунок 7. Механизм внешнего антителозависимого усиления инфекции при геморрагической лихорадке Денге: А — вторичное инфицирование пациента DENV. На различных стадиях инфекции происходит дивергенция DENV. Уже существующие специфические антитела могут блокировать инфекционный процесс, если они встретились с тем его серотипом, который вызвал первичную инфекцию, или, наоборот, усиливать его через механизм антителозависимого усиления инфекции, если возбудитель болезни представлен вирусом другого серотипа; Б — гипотетический механизм гомогенизации популяции DENV на этапе внешнего антителозависимого усиления инфекции [73]**

<sup>21</sup> Однако в слюнных железах основных переносчиков DENV — комаров гетерогенизация вируса возобновляется [73]. Мы объясняем это тем, что у членистоногих хорошо развита «питательная среда» для вируса — фагоцитарная система, однако для гуморальных факторов их иммунной системы характерно отсутствие высокой специфичности, присущей антителам позвоночных — см. в работе Э. Купера [11].

<sup>22</sup> Подробное описание iADE при лихорадке Денге можно найти в работах (Ubol S., Halstead S.B., 2010; Flipse J. et al., 2013).



начинает продуцировать большие количества IL-10, ингибирующего синтез противовоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-2, -3, -12 и др.) и усиливающего синтез TNF и IL-6, вызывающих повышенную проницаемость сосудов [136]. IL-10 также нарушает дифференциацию Т-хелперов на субпопуляции Th1 и Th2, что ведет к нарушению взаимодействия между клеточными и гуморальными звеньями иммунной системы, необходимого для блокирования размножения DENV. Лихорадка Денге развивается в тяжелой клинической форме [26].

Исследования, проведенные с целью выяснить, какие аминокислотные замены структурных и неструктурных белков различных серотипов DENV (мутации в их генах) ассоциируются с тяжелым течением болезни, не дали результатов. Повышенная вирусемия и высокие количества IL-10 в сыворотке крови всегда сопровождают тяжелое состояние больного [73, 124].

**Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся без предварительной сенсibilизации иммунной системы.** А. Takada et al. [113–115] показали, что антителозависимое усиление инфекции при инфекционном процессе, вызванном вирусом Эбола (субтип Zaire), развивается в результате взаимодействия образующихся вирусспецифических антител с вирусом и Fc1-рецептором или компонентом комплемента C1q и его рецептором (C1ADE) у макрофагов. Используя моноклональные антитела, исследователи локализовали такие эпитопы у GP вируса субтипа Zaire и сконструировали химерные эпитопы, индуцирующие продукцию антител у мышей со сниженной способностью вызывать антителозависимое усиление инфекции, но обладающих нейтрализующей активностью в отношении вируса субтипа Zaire. Феномен менее выражен для неопасного для человека субтипа Reston, чем для вирусов субтипов Zaire и Sudan. Авторы данных работ предположили, что феномен антителозависимого усиления инфекции играет важную роль в патогенезе лихорадки Эбола.

Для лихорадки Марбург феномен антителозависимого усиления инфекции описан в 2011 г. Так же как для субтипов вируса Эбола, показана связь между антителозависимым усилением инфекции и вирулентностью изолятов вируса Марбург. Исследователями делается вывод, что антителозависимое усиление инфекции лежит в основе патогенеза не только лихорадки Марбург и Эбола, но и других филовиральных геморрагических лихорадок [93].

**Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся в ходе персистирующего инфекционного процесса.** Феномен определяет патогенез многих персистирующих инфекций. Например, клинически выраженный кошачий инфекционный перитонит, вызываемый FIPV (семейство *Coronaviridae*), развивается у кошек, уже имеющих антитела после ранее перенесенной бессимптомно инфекции, либо на фоне персистирующей инфекции в случае мутации вируса, приведшей к появлению его нового антигенного варианта. Отличить же вирулентные штаммы FIPV от невирулентных в прямых опытах на животных не удается [125, 126].

Алеутская болезнь норки вызывается парвовирусом (*Aleutian disease virus, ADV*) из семейства *Parvoviridae*. ADV

патогенен для норок цветных вариантов. Основной источник вируса — переболевшие норки-вирусоносители, выделяющие вирус с мочой, калом и слюной. Репликация ADV в макрофагах сопровождается секрецией плазматическими клетками большого количества антител, не обладающих способностью нейтрализовать вирус. Эти антитела образуют иммунные комплексы с ADV, увеличивающие инфицированность макрофагов и вызывающие образование не нейтрализующих антител. Порочный круг замыкается осаждением комплекса «ADV — антитело» на ренальных гломерулярных мембранах или стенках капиллярных сосудов почек, что приводит к летальному гломерулонефриту [100].

*Важную роль антителозависимое усиление инфекции играет в патогенезе ВИЧ-инфекции.* У ВИЧ-инфицированных людей соблюдается определенная очередность проявления вариантов развития eADE. На ранней стадии инфекции феномен реализуется через V3-петлю gp120 (по типу FcR-ADE); по типу C-ADE феномен начинает проявляться перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции [120] — это прогрессирование инфекции и облегчение переноса вируса от матери к плоду [42]. Вне контекста представлений о роли ретровирусов в эволюции клеточных форм жизни и роли антителозависимого усиления инфекции в эволюции ВИЧ процесс накопления разных вариантов ВИЧ в популяциях людей выглядит случайным, как проявление некой способности ВИЧ постоянно меняться. Но случайностей в этом процессе нет.

По данным А. Takeda et al. [117], в условиях *in vitro* добавление к клеткам моноцитов сыворотки ВИЧ-инфицированных людей в субнейтрализующих концентрациях значительно усиливает репликацию вируса, т.е. на ранних этапах выработки антител к новому серотипу вируса основную роль в усилении инфекционного процесса играет феномен антителозависимого усиления инфекции. Высокие концентрации такой сыворотки в условиях *in vitro* показывают вируснейтрализующую активность. Следовательно, ВИЧ не удастся «увильнуть» от специфических антител, однако блокирования инфекционного процесса специфическими антителами в условиях *in vivo* не происходит. Высокая скорость мутаций при обратной транскрипции и высокая скорость репликации ВИЧ генерируют большое количество серовариантов ВИЧ. Особенно этот процесс дает о себе знать после сероконверсии и перехода болезни в асимптоматическую стадию.

Как только уровень антител, нейтрализующих данный серотип ВИЧ, достигает определенного порога, селекционируется вариант вируса, избегающий их нейтрализующего действия [25]. Выработка антител к нему начинается заново<sup>23</sup>. И вновь путем вовлечения в инфекционный процесс феномена антителозависимого усиления инфекции новому серотипу вируса обеспечивается распространение по клеткам, содер-

<sup>23</sup> Речь идет о феномене «инфекционно-эволюционных качелей». Более подробно о нем применительно к ВИЧ-инфекции см. в моей монографии [14].

жащим на своей поверхности Fc-рецептор (ранняя стадия инфекции) и рецептор комплемента (перед клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции). С каждым новым серовариантом вируса цикл повторяется. Скорость появления как ВИЧ-нейтрализующих антител, так и избегающих их вирусов варьирует у разных лиц, однако сам цикл многократно повторяется на протяжении жизни ВИЧ-инфицированного человека и больного СПИДом [40], приводя к росту генетического разнообразия ВИЧ. Только по мере истощения иммунной системы и, соответственно, торможения маховика антителозависимого усиления инфекции генерализация ВИЧ прекращается [108].

Результатом работы такого механизма являются:

- 1) массовое распространение ВИЧ по фагоцитирующим клеткам;
- 2) повышение его вирулентности за счет отбора вариантов, тропных к рецептору CXCR4.

**Феномен антителозависимого усиления инфекции, развивающийся на фоне сенсibilизации, вызванной вакцинацией.** Осложнения после вакцинации, возникающие как следствие антителозависимого усиления инфекции, до настоящего времени не стали объектом системных исследований, поэтому сведения о них носят разрозненный характер. Феномен антителозависимого усиления инфекции у ранее вакцинированного человека может быть связан:

- 1) с неполноценной иммунизацией;
- 2) с особенностями взаимодействия возбудителя инфекционной болезни с иммунной системой человека;
- 3) с особенностями эпидемического очага, в котором проводится вакцинация.

**Неполноценная иммунизация.** Причинно-следственная связь антителозависимого усиления инфекции с неполноценной иммунизацией подробно изучена на примерах инактивированной коревой вакцины и инактивированной вакцины против респираторного синцициального вируса (*respiratory syncytial virus*, RSV) [41, 65]. Обе вакцины получают путем инактивации вирусов формальдегидом. С начала 1960-х гг., т.е. после начала массовых иммунизаций населения против кори вакцинами, инактивированными формалином<sup>24</sup>, среди вакцинированных людей отмечаются случаи так называемой атипичной кори (кори, протекающей в тяжелой форме). I.D. Iankov et al. [57] показали, что в основе ее развития лежит феномен FcR-ADE, вызываемый антителами к гемагглютинину вируса (поверхностный белок Н).

Установлено, что антитела к антигенным белкам вирусов кори и RSV, инактивированных формальдегидом, обладают сниженной протективной способностью по сравнению с антителами, полученными в отношении этих же антигенов живых вакцин. Это вызвано тем, что подвергнутые обработке формалином антигенные белки имеют увеличенное количество активных карбонильных групп, что ведет к нарушению третичной структуры эпитопов [34, 90].

*Антителозависимое усиление инфекции как феномен, характерный для взаимодействия возбудителя инфекционной болезни с иммунной системой человека.* Если антителозависимое усиление инфекции развивается в ходе инфекционного процесса, то есть основание считать, что феномен будет иметь место у вакцинированных людей и животных, если они будут заражены вирусом, против которого их вакцинировали.

Показательны результаты экспериментов с вакцинами, разрабатываемыми для специфической профилактики ретровирусных инфекций у животных — инфекционной анемии лошадей и иммунодефицита кошек. Также они имели целью моделирование стратегий вакцинации против ВИЧ. Хотя эти эксперименты выполнены еще в 1990-х гг., они до сих пор не вызвали интереса у разработчиков ВИЧ-вакцин.

Инфекционная анемия лошадей вызывается вирусом инфекционной анемии лошадей (*Equine infectious anemia virus*, EIAV) из семейства *Retroviridae*. Болезнь носит нециклический характер, проявляется синдромами лихорадки, анорексии, анемии, выздоровления не наступает. Показано серьезное обострение болезни при заражении EIAV вакцинированных лошадей и пони, если в их сыворотке присутствовали антитела, индуцированные введением вакцины. С.J. Issel et al. [58] использовали виремию как критерий тяжести болезни и продемонстрировали, что вакцинация инактивированной цельновиральной вакциной не может предотвратить развитие виремии и клинических симптомов болезни у животного, которому введен вирулентный штамм вируса. В экспериментах по заражению гетерологичным штаммом вируса животных, вакцинированных высокоочищенным оболочечным гликопротеином вируса, также не удалось предотвратить ни виремию, ни развитие клинических симптомов болезни. В последующем S.Z. Wang et al. [128] провели масштабные эксперименты на пони и лошадях по оценке защитной эффективности рекомбинантной вакцины, полученной на основе поверхностного гликопротеина EIAV. Результаты экспериментов показали усиление инфекции у всех предварительно вакцинированных животных.

Ретровирус, возбудитель иммунодефицита кошек (*Feline immunodeficiency virus*, FIV), после инфицирования кошек, вакцинированных оболочечным рекомбинантным белком этого вируса, обнаруживался в их крови даже раньше, чем у невакцинированных животных [102]. В аналогичных исследованиях, выполненных с различными рекомбинантными FIV-вакцинами, было установлено, что в крови животных в ответ на вакцинацию обнаруживаются антитела к оболочечному белку (env) FIV, плохо нейтрализующие вирус в условиях *in vitro*. У вакцинированных животных вирусная нагрузка была значительно большей, чем у невакцинированных. При росте титров антител к коровому белку (core protein) FIV у кошек имело место усиление клинических признаков болезни [18, 55, 56]. Сходные результаты получены в экспериментах на людях по изучению протективного эффекта ВИЧ-вакцины, проведенных в Южной Африке фирмой Merck [87].

<sup>24</sup> В России такая вакцина не зарегистрирована.

Косвенные доказательства развития антителозависимого усиления инфекции в ходе *туберкулезного процесса* [83] хорошо согласуются с наблюдениями Б.В. Норейко [12], показавшего, что у людей, вакцинированных вакциной BCG (*Bacillus Calmette – Gurin*), вторичные формы туберкулеза склонны к прогрессированию с развитием таких осложнений, как деструкция легочной ткани с бактериовыделением и бронхогенной диссеминацией. Однако с этой точки зрения диссеминация туберкулезного процесса им не рассматривалась, так как феномен антителозависимого усиления инфекции неизвестен клиницистам.

*Особенности эпидемического очага, в котором проводится вакцинация.* M.J. Wallace et al. [127] в опытах на мышах установили, что антитела к вирусу японского энцефалита в субнейтрализующих концентрациях увеличивают вирусемию и смертность среди мышей, зараженных вирусом энцефалита долины Мюррей (*Murray valley encephalitis*, MVEV). На основании этих данных они предположили, что феномен антителозависимого усиления инфекции может способствовать замене одного эпидемического процесса другим. Исследователи считают, что программы по вакцинации населения против вируса японского энцефалита, в тех районах, где одновременно с ним циркулирует и MVEV, могут способствовать развитию эпидемии энцефалита долины Мюррей. В более поздних работах обсуждалась связь с предыдущей вакцинацией против японского энцефалита тяжелого течения лихорадки Денге у жителей Японии [107].

*Обнаружение феномена антителозависимого усиления инфекции.* Основывается на обнаружении усиления инфекционного процесса в условиях *in vivo* или *in vitro* в присутствии субнейтрализующих количеств специфических антител. Общими требованиями при доклиническом изучении риска развития антителозависимого усиления инфекции у ранее вакцинированных людей должно быть приведение разработчиком вакцины в регистрационном досье результатов экспериментов, в которых исследованы:

- 1) границы феномена, т.е. круг близкородственных видов вирусов (их серотипов или изолятов), при инфицировании которыми вакцинированных людей возможно усиление инфекционного процесса;
- 2) тип антителозависимого усиления инфекции;
- 3) эпитопы антигенов, ответственные за феномен антителозависимого усиления инфекции, и эпитопы, ответственные за протективный эффект вакцинации.

**Устранение феномена антителозависимого усиления инфекции при вакцинации.** Осуществляется либо путем включения в состав вакцины антигенного компонента без эпитопов, вызывающих синтез антител с перекрестной специфичностью, не способных блокировать развитие инфекции, но взаимодействующих с Fc- или C-рецепторами на поверхности моноцитов/макрофагов [30, 130]; либо путем запуска в тканях вакцинированного человека синтеза специфических к возбудителю инфекционной болезни антител, обладающих протективным действием, но без полноценного Fc-

участка антитела. Для этого используются ДНК-вакцины или другие векторные конструкции [36]. Оба направления методически представляют собой выход за пределы традиционных подходов к конструированию вакцин, использующих в составе иммуногенной композиции интактные антигены с комбинацией природных эпитопов.

Первое направление иллюстрируют следующие примеры. W.D. Crill et al. [30] создали ДНК-вакцину (pVD1-CRR), экспрессирующую в мышечной ткани мышей нереплицирующиеся вирусоподобные частицы DENV1 с двумя заменами в белке E, устраняющими B-клеточные эпитопы, ответственные за образование антител с перекрестной специфичностью, не обладающих способностью нейтрализовать вирус. Полученная ими экспериментальная вакцина показала в доклинических исследованиях протективный эффект в отношении вируса DENV-2 без развития антителозависимого усиления инфекции<sup>25</sup>. В более поздней работе Y. Wang et al. [130] доказывается, что антителозависимое усиление инфекции при лихорадке Денге вызывают антитела к премаембранному белку ргМ<sup>26</sup> вируса. В основном они взаимодействуют с той его частью, которая называется рг-белком, обладают перекрестной специфичностью, но не способны блокировать развитие DENV-инфекции. Исследователи сконструировали рекомбинантный вирус JEVpr/DENV2, в котором ген рг-белка DENV2 они заменили аналогичным геном из генома вируса японского энцефалита (JEVpr). Химерный вирус в доклинических исследованиях показал низкую вирулентность и высокую иммуногенность. Инактивированный JEVpr/DENV2 они использовали в эмульсии с неполным адьювантом Фрейнда для иммунизации мышей BALB/c и получения сыворотки. Активная иммунизация инактивированным JEVpr/DENV2 и пассивная иммунизация сывороткой к этому вирусу защищали мышей от заражения DENV всех четырех серотипов.

Второе направление начало развиваться в 2015 г. S. Flingai et al. [36], основываясь на данных об эффективности использования мАТ для блокирования развития DENV-инфекции [21], решили сразу две задачи: снизили стоимость специфических к DENV антител и устранили феномен антителозависимого усиления инфекции при их терапевтическом применении. Они сконструировали ДНК-вакцину на основе плазмиды pDVSF-3 LALA, экспрессирующей специфическое к E-белку DENV модифицированное человеческое антитело (IgG1) с двумя заменами лейцина на аланин (leucine-to-alanine, LALA) в CH2-регионе тяжелой цепи. Антитело обладает способностью блокировать инфекцию, вызываемую всеми серотипами DENV, но при этом оно не взаимодействует с Fc-рецепторами на поверхности макрофагов/моноцитов.

<sup>25</sup> DENV2 — серотип, при повторном инфицировании наиболее часто ассоциируемый с тяжелым течением лихорадки Денге [76].

<sup>26</sup> Выполняет роль шаперонов в фолдинге и сборке белка E и предотвращает преждевременное слияние вируса с мембранами внутри клетки.

Плазмида вводилась в мышечную ткань мышей электропорацией. С помощью ELISA антитела в сыворотке крови обнаруживали на пятые сутки после иммунизации, их пиковый уровень ~1000 нг/мл достигался в течение двух недель, продолжительность экспрессии IgG — не менее 19 недель, защитный эффект от инфицирования DENV наблюдался уже через 2 недели.

**Роль феномена антителозависимого усиления инфекции в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах.** Заключается в следующем:

1) если антителозависимое усиление инфекции развивается на фоне сенсibilизации, вызванной предшествующим инфекционным процессом, то в эпидемических процессах феномен проявится усилением тяжести инфекционного процесса у отдельных пациентов, ранее переболевших или вакцинированных, и большим количеством осложнений и летальных исходов при повторении эпидемической вспышки;

2) если феномен антителозависимого усиления инфекции развивается без предварительной сенсibilизации иммунной системы, то он будет играть основную роль в патогенезе инфекционной болезни;

3) при развитии феномена антителозависимого усиления инфекции в ходе персистирующего инфекционного процесса его роль будет заключаться в усилении тяжести инфекционного процесса, селекции наиболее опасных штаммов возбудителя инфекционной болезни с последующим вовлечением их в новые эпидемические цепочки;

4) феномен антителозависимого усиления инфекции у людей, вакцинированных неполноценными вакцинами (т.е. теми, эпитопы антигенов которых были изменены в процессе получения вакцины настолько, что вырабатываемые плазмочитами антитела к ним малоспецифичны), может проявиться тяжелым течением болезни при инфицировании возбудителем, против которого проводилась вакцинация;

5) в случае одновременной циркуляции в популяции людей нескольких возбудителей инфекционных болезней, когда антитела к одному из вирусов способны в субнейтрализующих концентрациях увеличивать размножение другого, при наличии механизма передачи возбудителя болезни от его природного резервуара в человеческую популяцию антителозависимое усиление инфекции может способствовать замене одного эпидемического процесса другим;

6) антителозависимое усиление инфекции утяжеляет течение инфекционной болезни, вызванной близкородственным микроорганизмом (или микроорганизмом того же серокомплекса), если в крови больного присутствуют перекрестно реагирующие антитела;

7) наиболее вероятно развитие антителозависимого усиления инфекции у лиц, ранее вакцинированных против возбудителей инфекционных болезней, представителей семейств вирусов *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Coronaviridae*, *Retroviridae*, *Parvoviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Picornaviridae*; а также бактерий — возбудителей стрептококкозов, стафилококкозов, туберкулеза и риккетсий

(*Rickettsiae*). Поэтому для разработчиков вакцин, сывороток и иммуноглобулинов, предназначенных для профилактики и специфического лечения инфекционных болезней, вызываемых представителями данных семейств, обязательным должно быть получение на стадии их доклинического исследования доказательств отсутствия риска развития у людей данного феномена.

Приведенные данные показывают, что огромный пласт иммунологии, имеющий прямое отношение к закономерностям развития и течения эпидемий, патогенезу инфекционных болезней, безопасному использованию вакцин и разработке их новых поколений, находится вне поля зрения медицинских специалистов. Иммунология без феноменов антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции — все равно что астрономия без черных дыр и квазаров, т.е. фикция. На такой основе невозможно создание научных школ, способных совершить прорывные открытия в иммунологии и эпидемиологии, разработать перспективные средства специфической профилактики инфекционных болезней. Ситуацию надо исправлять.

Начать надо с учебников, по которым учат будущих врачей. Они не должны создавать впечатление у студента и у врача некой законченности знания. Наоборот, дав представления об известном, они одновременно должны очертить круг неизвестного, нерешенных задач и неразрешенных противоречий. Со второго курса вуза будущим врачам необходимо получать более полные представления об иммунных ответах организма человека на возбудителей инфекционных болезней, включая знания феноменов антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции.

В доклиническом и клиническом исследовании вакцин и специфических иммуноглобулинов выявление и изучение феноменов антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции должно стать обязательным и проводиться на основе специально разработанных фармакопейных статей. Эти же феномены необходимо учитывать при планировании массовых вакцинаций населения в аспекте отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения вакцины и при расследовании случаев поствакцинальных осложнений.

## Список литературы

1. Богадельников И.В. Микроорганизмы — властители эволюции. — Симферополь, 2016.
2. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. — М., 2001.
3. Воробьев А.А., Быков А.С., Пашков Е.П., Караулов А.В. Микробиология. — М., 1992.
4. Воробьев А.А. Не подводи черты. — М., 2003.
5. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология. — М., 2005.
6. Горбунова А.С. Групп // Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней / Под ред. Жданова В.М. — М.: Медицина, 1966. — Т. VIII. — С. 13-60.

7. Заболотный Д.К. Пустулезная форма чумы // *Русский архив патологии*. 1899. VIII: 239-42.
8. Исаева Е.И., Морозова О.В., Ветрова Е.Н., Вартамян Р.В., Козулина И.С. Детекция, идентификация и количественные оценки бокавируса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями и гастроэнтеритами в Москве. Живые и биокосные системы. — 2014. — 9. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-9/article-18>.
9. Карпунин Г.И., Швецова Е.Г., Малышева А.М. Итоги многолетнего опыта изучения эффективности экстренной профилактики гриппа ремантадином в эпидемиологических наблюдениях // *Проблемы гриппа и острых респираторных болезней*. — Л., 1979. — С. 24-8
10. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. — М., 1996.
11. Купер Э. Сравнительная иммунология. — М., 1980.
12. Норейко Б.В. Иммунологические аспекты фтизиатрии // *Новости медицины и фармации*. 2003; 2. URL: <http://www.1796kotok.com/vaccines/malady/noreiko.htm>.
13. Супотницкий М.В. Пандемия «испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «птичьего гриппа» // *Медицинская картотека*. 2006; 11: 31-4; 12: 15-25, 28-30; 2007; 1: 16-22. URL: <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat51.htm>.
14. Супотницкий М.В. Эволюционная патология. — М., 2009.
15. Супотницкий М.В. Феномен антителизависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунологических лекарственных препаратов // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунологические лекарственные препараты)*. Часть вторая / Под ред. Миронова А.Н. — М.: Гриф и К, 2012б. — С. 177-85.
16. Adalja A.A., Henderson D.A. Original antigenic sin and pandemic (H1N1) 2009 // *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16(6): 1028-9.
17. Angelova L., Shvartsman Y. Original antigenic sin to influenza in rats // *Immunology*. 1982; 46: 183-8.
18. Baldinotti F.D., Matteucci P., Mazzetti P., Giannelli C., Bandecchi P., Tozzini F., Bendinelli M. Serum neutralization of feline immunodeficiency virus is markedly dependent on passage history of the virus and host system // *J. Virol*. 1994; 74: 10834-7.
19. Balsitis S.J., Williams K.L., Lachica R., Flores D., Kyle J.L., Mehlhop E., Johnson S. et al. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification // *PLoS Pathog*. 2010; 12.
20. Barrett A.D.T., Gould A. Antibody-mediated early death in vivo after infection with Yellow fever virus // *J. Gen. Virol*. 1986 (67): 2539-42.
21. Beltramello M., Williams K.L., Simmons C.P., Macagno A., Simonelli L., Quyen N.T. et al. The human immune response to Dengue virus is dominated by highly cross-reactive antibodies endowed with neutralizing and enhancing activity // *Cell Host Microbe*. 2010; 8: 271-83.
22. Blancou J., Andrai B., Andrai L. A model in mice for the study of the early death phenomenon after vaccination and challenge with rabies virus // *J. Gen. Virol*. 1980; 50: 433-5.
23. Broker M., Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment // *Vaccine*. 2008; 26(7): 863-8.
24. Brown S.A., Surman S.L., Sealy R., Jones B.G., Slobod K.S., Branum K. et al. Heterologous prime-boost HIV-1 vaccination regimens in pre-clinical and clinical trials // *Viruses*. 2010; 2(2): 435-67.
25. Burton D.R., Stanfield R.L., Wilson I.A. Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2005; 102(42): 14943-94.
26. Chaturvedi U.C., Raghupathy R., Pasca A.S. Shift from a Th1-type response to Th1-type in dengue haemorrhagic fever // *Curr. Sci*. 1999; 76: 63-9.
27. Choi Y.A., Baek Y.H., Kang W., Nam S.J., Lee J., You S. et al. Reduced antibody responses to the pandemic (H1N1) 2009 vaccine after recent seasonal influenza vaccination // *Clin. Vaccine Immunol*. 2011; 18(9): 1519-23.
28. Chowell G., Bertozzi S.M., Colchero A.M., Lopez-Gatell H., Alpuche-Aranda C., Hernandez M., Miller M.A. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza // *N. Engl. J. Med*. 2009; 361: 674-9.
29. Couch R.B., Webster R.G., Kasel T.R., Cate T.R. Efficacy of purified influenza subunit vaccines and relation to the major antigenic determinants on the hemagglutinin molecule // *J. Infect. Dis*. 1979; 140: 553-9.
30. Crill W.D., Hughes H.R., Trainor N.B., Davis B.S., Whitney M.T., Chang G.J. Sculpting humoral immunity through dengue vaccination to enhance protective immunity // *Frontiers in Immunology*. 2012; 3: Art. 334.
31. Davenport F.M., Hennessy A.V., Francis T. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus // *J. Exp. Med*. 1953; 98: 641-56.
32. Davenport F.M., Hennessy A.V. A serologic recapitulation of past experience with influenza A; antibody response to monovalent vaccine // *J. Exp. Med*. 1956; 104: 85-97.
33. Dejnirattisai W., Jumnainsong A., Onsririsakul N. Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans // *Science*. 2010; 328: 745-8.
34. Delgado M.F., Coviello S., Monsalvo A.C., Melendi G.A., Hernandez J.Z., Batalle J.P. et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease // *Nat. Med*. 2009; 15: 34-41.
35. Duangchinda T., Dejnirattisaia W., Vasanawathanac S., Limpitkul W., Tangthawornchaikul N., Malasit P. et al. Immunodominant T-cell responses to dengue virus NS3 are associated with DHF // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2010; 107(39): 16922-7.
36. Flingai S., Plummer E.M., Patel A., Shresta S., Mendoza J.M., Broderick K.E. et al. Protection against dengue disease by synthetic nucleic acid antibody prophylaxis/immunotherapy // *Scientific Reports*. 2015; 5: 12616. Doi: 10.1038/srep12616.
37. Flipse J., Wilschut J., Smit J.M. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of Dengue virus infection in humans // *Traffic*. 2013; 14: 25-35.
38. Francis T. Influenza. The new acquaintance // *Ann. Int. Med*. 1953; 39(3): 201-21.
39. Francis T. The current status of the control of influenza // *Ann. Int. Med*. 1955; 43: 534-8.
40. Frost S., Wrin T., Smith D.M., Kosakovsky S., Liu Y., Paxinos E. et al. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2005; 102(51): 18514-9.

41. Fulginiti F.A., Eller J.J., Downie A.W., Kempe C.H. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines // *JAMA*. 1967 (202): 1075-80.
42. Fust G. Enhancing antibodies in HIV infection // *Parasitol*. 1997; 115(Suppl.): 127-40.
43. Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context // *J. Clin. Virol*. 2009; 45: 174-8.
44. Gould E.A., Buckley A. Antibody-dependent enhancement of Yellow Fever and Japanese encephalitis virus neurovirulence // *J. Gen. Virol*. 1989; 70: 1605-8.
45. Halstead S.B., Chow J., Marchette N.J. Immunologic enhancement of Dengue virus replication // *Nat. New Biol*. 1973; 243: 24-6.
46. Halstead S.B., Rojanasuphot S., Sangkawibha N. Original antigenic sin in dengue // *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1983; 32: 154-6.
47. Halstead S.B., Mahalingam P.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(10): 712-22.
48. Han J.-F., Cao R., Deng Y., Tian X., Jiang T., Qin E.D., Qin C.F. Antibody dependent enhancement infection of Enterovirus 71 in vitro and in vivo // *Virology*. 2011; 8. URL: <http://www.virology.com/content/8/1/106>.
49. Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls // *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci*. 1964; 43: 465-82.
50. Hawkes R.A., Lafferty K.J. The enhancement of virus infectivity by antibody // *Virology*. 1967; 33: 250-61.
51. He X., Sun X., Wang J., Wang X., Zhang Q., Tzipori S., Feng H. Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of Clostridium difficile toxin A // *Inf. Immunol*. 2009; 77(6): 2294-303.
52. Henchal E.A., McCown J.M., Burke D.S., Seguin M.C., Brandt W.E. Epitopic analysis of antigenic determinants on the surface of Dengue-2 virions using monoclonal antibodies // *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1985; 34: 164-9.
53. Hober D., Sane F., Jaïdane Y., Riedweg K., Goffard A., Desailoud R. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: role of antibodies enhancing the infection with Coxsackievirus-B in the pathogenesis of type 1 diabetes // *Clinical and Experimental Immunology*. 2011; 168: 47-51.
54. Homayouni J., Meyer M., Tateno M., Clarkson S., Levy J.A. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells // *Science*. 1989; 16(244): 1357-60.
55. Hosie M.J., Osborne R., Reid G., Neil J.C., Jarrett O. Enhancement after feline immunodeficiency virus vaccination // *Vet. Immunol. Immunopathol*. 1992; 35: 191-7.
56. Huisman W., Karlas K.H., Siebelink K.H., Huisman R.C., de Ronde A., Francis M.J. et al. Feline immunodeficiency virus subunit vaccines that induce virus neutralizing antibodies but no protection against challenge infection // *Vaccine*. 1998; 16: 181-7.
57. Iankov I.D., Pandey M., Harvey M., Griesmann G.E., Federspiel M.J., Russell S.J. Immunoglobulin G antibody-mediated enhancement of measles virus infection can bypass the protective antiviral immune response // *J. Virol*. 2006; 80(17): 8530-40.
58. Issel C.J., Horohov D.W., Lea D.F., Adams W.V., Hagius S.D., McManus J.M. et al. Efficacy of inactivated whole-virus and subunit vaccines in preventing infection and disease caused by equine infectious anemia virus // *J. Virol*. 1992; (66): 3398-408.
59. Jaïdane H., Hober D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes // *Diabetes Metab*. 2008; 34: 537-48.
60. Janjua N.Z., Skowronski D.M., Hottes T.S., Osei W., Adams E., Petric M. et al. Seasonal influenza vaccine and increased risk of pandemic A/H1N1-related illness: first detection of the association in British Columbia, Canada // *Clin. Infect. Dis*. 2010; 51(9): 1017-27.
61. Jaume M., Yip M.S., Cheung C.Y., Leung H.L., Li P.H., Kien F. et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway // *J. Virol*. 2011; 85: 10582-97.
62. Kantola K., Hedman L., Tanner L., Simell V., Mäkinen M., Partanen J., et al. B-Cell responses to human Bocaviruses 1-4: new insights from a childhood follow-up study. B-cell responses to human Bocaviruses 1-4: new insights from a childhood follow-up study // *PLoS ONE* 2015; 10(9): e0139096. Doi:10.1371/journal.pone.0139096.
63. Karmarkar M., Hule G., Cameron A., Mehta P., Khopkar U., Hase N., Sriprakash K. Antibodies to group A streptococcal virulence factors, SIC and DRS, increase predilection to GAS pyoderma // *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 113: Doi: 10.1186/s12879-015-0857-4.
64. Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R., Grüssl T., Fechner H., Wegera S. Antibody-mediated enhancement of Parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q // *J. Virol*. 2014; 88(14): 8102-15.
65. Kim H.W., Canchola J.G., Brandt C.D. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine // *Am. J. Epidemiol*. 1969; 89: 422-34.
66. Kim J.H., Skountzou I., Compans R., Jacob J. Original antigenic sin responses to influenza viruses // *J. Immunol*. 2009; 183: 3294-301.
67. Kim J.H., Davis W.G., Sambhara S., Jacob J. Strategies to alleviate original antigenic sin responses to influenza viruses // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2012; 109(34): 13751-6.
68. King A.A., Sands J.J., Porterfield J.S. Antibody-mediated enhancement of rabies virus infection in a mouse macrophage cell line (P388D1) // *J. Gen. Virol*. 1984; 65: 1091-3.
69. Klenerman P., Zinkernagel R.M. Original antigenic sin impairs cytotoxic T lymphocyte responses to viruses bearing variant epitopes // *Nature*. 1998; 394: 482-5.
70. Kondrashova A., Reunanen A., Romanov A., Karvonen A., Viskari H., Vesikari T. et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland // *Ann Med*. 2005; 37: 67-72.
71. Kono Y., Kobayashi K., Fukunaga Y. Serological comparison among various strains of equine infectious anemia virus // *Arch. Gesamte Virusforsch*. 1971; 34: 202-8.
72. Kreil T.R., Eibl M.M. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model // *J. Virol*. 1997; 71(4): 2921-7.
73. Kurosu T. Quasispecies of dengue virus // *Trop. Med. and Health*. 2011; 39(4): 29-36.
74. Lai C.Y., Tsai W.Y., Lin S.R., Kao C.L., Hu H.P., King C.C., Wu H.C. et al. Antibodies to envelope glycoprotein of dengue virus during the natural course of infection are predominantly crossreactive and recognize epitopes containing highly con-

- served residues at the fusion loop of domain II // *J. Virol.* 2008; 82 (13): 6631-43.
75. Larke N., Im E.-J., Wagner R., Williamson C., Williamson A.-L., McMichael A.J., Hanke T. Combined single-clade candidate HIV-1 vaccines induce T cell responses limited by multiple forms of in vivo immune interference // *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: 566-77.
76. Leitmeyer K.C., Vaughn D.W., Watts D.M., Salas R., Villalobos I., de Chacon, Ramos C., Rico-Hesse R. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis // *J. Virol.* 1999; 73: 4738-47.
77. Lidbury B.A., Mahalingam S. Specific ablation of antiviral gene expression in macrophages by antibody-dependent enhancement of Ross River virus infection // *J. Virol.* 2000; 74: 8376-81.
78. Lin C.F., Lei H.Y., Shiau A.L., Liu H.S., Yeh T.M., Chen S.H. et al. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric oxide // *J. Immunol.* 2002; 169 (2): 657-64.
79. Linn M.L., Aaskov G., Suhrbier A. Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis // *J. Gen. Virol.* 1996; 77: 407-11.
80. Liu I.J., Chiu C.Y., Chen Y.C., Wu H.C. Molecular mimicry of human endothelial cell antigen by autoantibodies to nonstructural protein 1 of dengue virus // *J. Biol. Chem.* 2011; 286(11): 9726-36.
81. Locher C.P., Grant R.M., Collisson E.A., Reyes-Terbn G., Elbeik T., Kahn J.O. et al. Antibody and cellular immune responses in breakthrough infection subjects after HIV type 1 glycoprotein 120 vaccination // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1999; 15: 1685-9.
82. Ma J., Dushoff J., Earn D.J. Age-specific mortality risk from pandemic influenza // *J. Theor. Biol.* 2011; 288: 29-34.
83. Maglione P.J., Xu J., Casadevall A., Chan J. Fc gamma receptors regulate immune activation and susceptibility during *Mycobacterium tuberculosis* infection // *J. Immunol.* 2008; 180: 3329-38.
84. Marine W.M., Thomas J.E., Thomas J.E. Antigenic memory to influenza A viruses in man determined by monovalent vaccines // *Postgraduate Medical Journal.* 1979; 55: 98-108.
85. Mathew A., West K., Kalayanaraoj S., Gibbons R.V., Srikiatkachorn A., Green S. et al. B-cell responses during primary and secondary dengue virus infections in humans // *J. Infect. Dis.* 2011; 204: 1514-22.
86. Mehlhop E., Ansarah-Sobrinho C., Johnson S., Engle M., Fremont D.H., Pierson T.C., Diamond M.S. C1q Inhibits antibody-dependent enhancement of Flavivirus infection in vitro and in vivo in an IgG subclass specific manner // *Cell Host Microbe.* 2007; 2(6): 417-26.
87. Merck. Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate // News Release, 2007. URL: <http://www.drugs.com/news/vaccination-enrollment-discontinued-phase-ii-trials-merck-s-investigational-hiv-vaccine-candidate-6880.html>.
88. Meyer K., Ait-Goughoulte M., Keck Zhen-Yong, Fong S., Ray R. Antibody-dependent enhancement of hepatitis C virus infection // *J. Virol.* 2008; 82(5): 2140-9.
89. Midgley C.M., Bajwa-Joseph M., Vasanawathana S., Limpitikul W., Wills B., Flanagan A. et al. An in-depth analysis of original antigenic sin in Dengue virus infection // *J. Virol.* 2011; 85 (1): 410-21.
90. Moghaddam A., Olszewska W., Wang B., Tregoning J.S., Helson R., Sattentau Q.J., Openshaw P.J. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines // *Nat. Med.* 2006; 12905-7.
91. Monsalvo A.C., Bataille J.P., Lopez M.F., Krause J.C., Klemenc J., Zea J. et al. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes // *Nat. Med.* 2011; 17(2): 195-9.
92. Muller S., Wang H., Silverman G.J., Bramlet G., Haigwood N., Khler H. B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally-restricted antibody response in HIV-1 infection // *Scand. J. Immunol.* 1993; 38: 327-34; PMID: 7692591. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb01734.x>.
93. Nakayama E., Tomabechi D., Matsuno K., Kishida N., Yoshida N., Feldmann H., Takada A. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection // *J. Infect. Dis.* 2011; 204: 978-85.
94. Nara P.L., Garrity R.R., Goudsmit J. Neutralization of HIV-1: a paradox of humoral proportions // *FASEB J.* 1991; 5: 2437-55.
95. Narayan O., Griffin D.E., Clements J.E. Virus mutation during «slow infection»: temporal development and characterization of mutants of visna virus recovered from sheep // *J. Gen. Virol.* 1978; 41: 343-52.
96. Paddock C.D., Nicholson W.L., Bhatnagar J., Goldsmith C.S., Greer P.W., Hayes E.B. et al. Fatal hemorrhagic fever caused by West Nile virus in the United States // *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1527-35.
97. Parsons M.S., Muller S., Kohler H., Grant M.D., Bernard N.F. On the benefits of sin can greater understanding of the 1F7-idiotypic repertoire freeze enhance HIV vaccine development? // *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013; 9(7): 1532-8.
98. Peng Y.C., Wang B., Talaat K., Karron R., Powell T.J., Zeng H. et al. Boosted influenza-specific T cell responses after H5N1 pandemic live attenuated influenza virus vaccination // *Front. Immunol.* 2015; 6: 287. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00287.
99. Pleass R.J., Ogun S.A., McGuinness D.H., van de Winkel J.G., Holder A.A., Woof J.M. Novel antimalarial antibodies highlight the importance of the antibody Fc region in mediating protection // *Blood.* 2003; 102(13): 4424-30.
100. Porter A.D., Larsen A.E., Porter H.G. The pathogenesis of Aleutian disease of mink. II. Enhancement of tissue lesions following the administration of a killed virus vaccine or passive antibody // *J. Immunol.* 1972; 109: 1-7.
101. Prabhakar B.S., Nathanson N. Acute rabies deaths mediated by antibody // *Nature.* 1981; 290: 590-1.
102. Radkowski M.T., Laskus T., Goch A., Slusarczyk J. Affinity of anti-GP41 antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 // *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23(8): 455-8.
103. Rai C., Lei H., Lin Y., Liu H., Chen S., Chen L., Yeh T. Epitope mapping of dengue-virus-enhancing monoclonal-antibody using phage display peptide library // *Am. J. Infect. Dis.* 2008; 4: 76-84.
104. Reichert T., Chowell G., Nishiura H., Christensen R.A., McCullers J.A. Does glycosylation as a modifier of original antigenic sin explain the case age distribution and unusual toxicity in pandemic novel H1N1 influenza? // *BMC Infectious Diseases* 2010; 10(5). URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/5>.
105. Reimer L.G. Q Fever // *Clin. Microbiol. Rev.* 1993; 6(3): 193-8.

106. Robinson W.E., Montefiori D.C., Mitchell W.M. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection // *Lancet*. 1988; 9(1): 790-4.
107. Sato R., Hamada N., Kashiwagi T., Imamura Y., Hara K., Nishimura M. et al. Dengue hemorrhagic fever in a Japanese traveler with pre-existing Japanese encephalitis virus antibody // *Tropical Medicine and Health*. 2015; 43(2): 85-8
108. Shankarappa R., Margolick J.B., Gange S., Rodrigo A.G., Upchurch D., Farzadegan H. et al. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection // *J. Virology*. 1999; 73(12): 10489-502.
109. Shannon J., Heinzen R. Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii* // *Immunol. Res*. 2009; 43(1-3): 138-48.
110. Skowronski D.M., DeSerres G., Crowcroft N., Janjua N.Z., Boulianne N., Hottes T.S. et al. Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during spring-summer 2009: four observational studies from Canada // *PLoS Med*. 2010; 7(1s.4).
111. Stewart T.A., Hultgren B., Huang X., Pitts-Meek S., Hully J., MacLachlan N.J. Induction of type 1 diabetes by interferon- $\alpha$  in transgenic mice // *Science*. 1993; 260: 1942-46.
112. Stiasny K., Kiermayr S., Holzmann H., Heinz F.X. Cryptic properties of a cluster of dominant flavivirus cross-reactive antigenic sites // *J. Virol*. 2006; 80: 9557-68.
113. Takada A., Watanabe S., Okazaki K., Kida H., Kawaoka Y. Infectivity enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein // *J. Virol*. 2001; 75(5): 2324-30.
114. Takada A., Feldmann H., Ksiazek T.G., Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection // *J. Virol*. 2003; 77(13): 7539-44.
115. Takada A., Ebihara H., Feldmann H., Geisbert T.W., Kawaoka Y. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection // *J. Infect. Dis*. 2007; 196: 347-56.
116. Takano T., Kawakami S., Yamada S., Satoh R., Hohdatsu T. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection // *J. Vet. Med. Sci*. 2008; 70(12): 1315-21.
117. Takeda A., Tuazon C.U., Ennis F.A. Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry // *Science*. 1988; 242(4878): 580-3.
118. Tan Y., Scalfone L.K., Kongpachith S., Ju C.-H., Cai X., Lindstrom T.M. et al. Sequencing antibody repertoires provides evidence for original antigenic sin shaping the antibody response to influenza vaccination // *Clin. Immunol*. 2014; 151(1): 55-65.
119. Tang C.-T., Liao M.-Y., Chiu C.-Y., Shen W.-F., Chiu C.-Y., Cheng P. et al. Generation of monoclonal antibodies against Dengue virus type 4 and identification of enhancing epitopes on envelope protein // *PLoS ONE*. 2015; 10(8): e0136328. Doi: 10.1371/journal.pone.0136328.
120. Thomas H.I., Wilson S., O'Tolle C.M., Lister C.M., Saeed A.M., Watkins R.P., Morgan-Capner P. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 // *Clin. Exp. Immunol*. 1996; 103: 185-91.
121. Tirado S.M., Yoon K.S. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease // *Viral. Immunol*. 2003; 164(1): 69-86.
122. Tsai Y.T., Chang S.Y., Lee C.N., Kao C.L. Human TLR3 recognizes Dengue virus and modulates viral replication in vitro // *Cell. Microbiol*. 2009; 11: 604-15.
123. Ubol S., Chareonsirisuthigul T., Kasisith J., Klungthong C. Clinical isolates of Dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells // *Virology*. 2008; 376: 290-6.
124. Ubol S., Halstead S.B. How innate immune mechanisms contribute to antibody-enhanced viral infections // *Clin. Vac. Immunol*. 2010; 17(12): 1829-35.
125. Vennema H., De Groot R., Harbour D., Dalderup M., Gruffydd-Jones T., Horzinek M.C., Spaan W.J. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization // *J. Virol*. 1990; 64: 1407-9.
126. Vennema H., Poland A., Foley J., Pedersen N.C. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses // *Virology*. 1998; 243(1): 150-7.
127. Wallace M.J., Smith D.W., Broom A.K., Mackenzie J.S., Hall R.A., Shellam G.R. Antibody-dependent enhancement of Murray Valley encephalitis virus virulence in mice // *J. Gen. Virol*. 2003; 84(7): 1723-8.
128. Wang S.Z., Rushlow K.E., Issel C.J. et al. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus-expressed recombinant envelope surface glycoprotein // *Virol*. 1994; 199: 247-251.
129. Wang S.Z., Rushlow K.E., Issel C.J., Cook R.F., Coo S.J., Raabe M.L. et al. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus-expressed recombinant envelope surface glycoprotein // *Virol*. 1994; 199: 247-51.
130. Wang Y., Si L., Luo Y., Guo X., Zhou J., Fang D. et al. Replacement of pr gene with Japanese encephalitis virus pr using reverse genetics reduces antibody-dependent enhancement of dengue virus 2 infection // *Appl Microbiol. Biotechnol*. 2015; 99: 9685-98.
131. Wipasa J., Xu H., Liu X., Hirunpetcharat C., Stowers A., Good M.F. Effect of *Plasmodium yoelii* exposure on vaccination with the 19-kilodalton carboxyl terminus of merozoite surface protein 1 and vice versa and implications for the application of a human malaria vaccine // *Infection and Immunity*. 2009; 77(2): 817-24.
132. Xu M.H., Hadinoto V., Appanna R., Joensson K., Toh G.C., Balakrishnan T. et al. Plasmablasts generated during repeated Dengue infection are virus glycoprotein-specific and bind to multiple virus serotypes // *J. Immunol*. 2012; 189: 5877-85.
133. Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y., Li P.H., Lee H.H.Y. et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *Virol. J*. 2014; 11: URL: <http://www.virologyj.com/content/11/1/82>.
134. Yoong P. Enhancement of bacterial virulence by antibody neutralization of immune-activating toxins // *Virulence*. 2010; 1(5): 409-13.
135. Yu I.M., Zhang W., Holdaway H.A., Li L., Kostyuchenko V.A., Chipman P.R. et al. Structure of the immature dengue virus at low pH primes proteolytic maturation // *Science*. 2008; 319(5871): 1834-7.
136. Zellweger R.M., Prestwood T.R., Shresta S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease // *Cell Host Microbe*. 2010; 7: 128-39.
137. Zhang X., He J., Li L., Zhu X., Ke C., Ni H. et al. Serologic survey of the pandemic H1N1 2009 virus in Guangdong province, China: a cross sectional study // *PLoS ONE*. 2011; 6(8): e23034.

Получено 23.04.16 ■



Супотницький М.В.

ФДБУ «Науковий центр експертизи засобів медичного застосування» Міністерства охорони здоров'я Росії, м. Москва, Росія

### НЕБАЖАНА ІМУНОЛОГІЯ

**Резюме.** У роботі розглянута роль феноменів антигенного імпринтингу і антитілозалежного посилення інфекції в епідемічних, інфекційних і поствакцинальних процесах. На основі опублікованих експериментальних даних показано, що обидва феномени мають пряме відношення до закономірностей розвитку і перебігу епідемій, патогенезу інфекційних хвороб та безпечного використання вакцин. Ігнорування їх дослідниками призвело до невдач у конструюванні вакцин проти ВІЛ/СНІДу, лихоманки Денге, грипу, малярії, геморагічних лихоманок та енцефалітів. Наведені дані показують, що без урахування обох феноменів неможливий подальший розвиток імуно-

логії та епідеміології в напрямку проривних відкриттів у даних галузях науки.

**Ключові слова:** феномен первинного антигенного гріха; анамнестична відповідь; антигенний імпринтинг; імуноглобулін; антитіло; свинячий грип; грип; вакцина; вірусний білок; феномен антитілозалежного посилення інфекції; комплемент; перехресно реагуючі антитіла, вакцинація; геморагічна лихоманка; ВІЛ; antigenic imprinting; phenomenon of original antigenic sin; anamnestic response; swine influenza; OAS; viral protein; influenza; vaccine, antibody-dependent enhancement; complement, ADE, cross-reactive antibodies; vaccination; HIV.

---

Supotnyskiy M.V.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expertise of Means of Medical Application» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### UNWANTED IMMUNOLOGY

**Summary.** The paper considers the role of antigenic imprinting phenomena and antibody-dependent enhancement of infection in epidemic, infectious and postvaccinal processes. Based on published experimental data, it is shown that both phenomena are directly related to the laws of development and course of epidemics, the pathogenesis of infectious diseases and safe use of vaccines. Their ignoring by researchers has led to failures in the design of vaccines against HIV/AIDS, dengue fever, influenza, malaria, hemorrhagic fever and encephalitis. These data show that, without

taking into account the two phenomena, the further development of immunology and epidemiology in the direction of breakthrough discoveries in these areas of science are impossible.

**Key words:** phenomenon of the original antigenic sin, anamnestic response, antigenic imprinting, immunoglobulin, antibody, swine flu, flu, vaccine, viral protein, phenomenon of antibody-dependent enhancement of infection, complement, cross-reactive antibodies, vaccination, haemorrhagic fever, HIV.