

# Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19

Н.О.Крюкова<sup>1</sup>✉, Е.Б.Ракунова<sup>3</sup>, М.П.Костинов<sup>2,3</sup>, И.А.Баранова<sup>1</sup>, О.А.Свитич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Резюме

Основное внимание при COVID-19 уделяется оценке общего иммунного ответа, роль мукозального иммунитета (МИ) при этом заболевании изучена недостаточно. **Целью** работы явился анализ опубликованных данных о секреторном IgA как о значимом показателе МИ-ответа дыхательных путей (ДП) в условиях пандемии COVID-19. **Материалы и методы.** Поисковый анализ опубликованной литературы проводился с помощью англоязычной базы данных медицинских и биологических публикаций *PubMed*. Глубина поиска составила 2 года (2020, 2021). **Результаты.** В обзор включены 54 литературных источника. Получены данные о том, что секреторный иммуноглобулин (Ig) А (sIgA) является основным изотипом антител МИ. Он вырабатывается в количествах, значительно превышающих таковые всех других изотипов иммуноглобулинов вместе взятых. Антитела sIgA эффективны против различных видов патогенов, включая вирус SARS-CoV-2, благодаря таким механизмам, как нейтрализация, подавление адгезии к поверхности слизистой и инвазии в эпителиальные клетки, агглютинации и облегчению удаления патогенных микроорганизмов в слизистом секрете. Вирус-специфические антитела IgA в сыворотке крови выявляются у пациентов с COVID-19 в наиболее ранние сроки (уже через 2 дня после появления первых симптомов) по сравнению с антителами классов IgM или IgG (через 5 дней). Рассматривается возможность интраназальной иммунизации как эффективного средства образования преимущественно sIgA в верхних и нижних отделах ДП. **Заключение.** Имеющиеся на сегодняшний день сведения о местном иммунном ответе слизистых оболочек ДП имеют важное значение для понимания патофизиологических механизмов развития заболевания, диагностики, а также разработки новых методов лечения и профилактики COVID-19.

**Ключевые слова:** мукозальный иммунитет, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, IgM, IgA, IgG, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой, моноклональные антитела IgA, мукозальные вакцины.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

Для цитирования: Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 792–798. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798

# Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19

Nadezhda O. Kryukova<sup>1</sup>✉, Ekaterina B. Rakunova<sup>3</sup>, Mikhail P. Kostinov<sup>2,3</sup>, Irina A. Baranova<sup>1</sup>, Oxana A. Svitich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera": Maly Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

## Abstract

The main focus in the course of COVID-19 goes on assessing the overall immune response. The role of mucosal immunity in this disease has not been studied sufficiently. **The study aimed** to analyze published data about secretory IgA as a significant indicator of the mucosal immune response of the respiratory tract in the context of the COVID-19 pandemic. **Methods.** Articles were identified via *PubMed* bibliographic database. The time-span of research was two years (2020, 2021). **Results.** The search identified 54 articles. There is evidence that secretory IgA (sIgA) is the main antibody isotype of the mucosal immunity. It is produced in quantities significantly higher than those of all other isotypes of immunoglobulins combined. sIgA antibodies are effective against various pathogens, including the SARS-CoV-2 virus, due to mechanisms such as neutralization, suppression of adhesion to the mucosal surface and invasion of epithelial cells, agglutination and facilitating the removal of pathogenic microorganisms with the mucosal secretions. Virus-specific IgA antibodies in the blood serum are detected in patients with COVID-19 as early as two days after the first symptoms, while IgM or IgG class antibodies appear only after 5 days. We accessed the efficacy of intranasal immunization as to induction of predominant production of sIgA in the upper and lower respiratory tract. **Conclusion.** The current information on the local immune response of the respiratory mucosa is important for understanding the pathophysiological mechanisms of the disease, diagnosis, and development of new methods of treatment and prevention of COVID-19.

**Key words:** mucosal immunity, COVID-19, SARS-CoV-2, sIgA, IgM, IgA, IgG, mucosa-associated lymphoid tissue, monoclonal antibody IgA, mucosal vaccines.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study did not have sponsorship.

For citation Kryukova N.O., Rakunova E.B., Kostinov M.P., Baranova I.A., Svitich O.A. Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 792–798 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798

В конце 2019 г. в Китае (Ухань) зарегистрирована вспышка инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. В 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения объявлена пандемия, которая продолжается уже около 2 лет. Течение заболевания различается от бессимптомного носительства и легких форм до тяжелого и крайне тяжелого. Большинство исследований посвящено изменению гуморального иммунитета на системном уровне, при этом практически нет данных по мукозальному иммунитету (МИ) при новой коронавирусной инфекции. Известно, что иммунитет слизистых оболочек играет ключевую роль в обеспечении первой линии защиты человека от широкого спектра респираторных патогенов.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 относится к зооантропонозам. В настоящее время вирус активно распространяется в человеческой популяции. Определенные трудности вызывает выявление носителей и переносчиков вируса с бессимптомным течением заболевания, которые находятся в контакте со здоровыми людьми [1]. Благодаря многим исследованиям определены механизмы передачи и клинические проявления заболевания [2]. Однако иммунопатогенез заболевания изучен недостаточно.

SARS-CoV-2 в первую очередь поражает верхние дыхательные пути (ВДП). МИ-ответ индуцируется в назофарингеальной области как через эпителиальные клетки, так и посредством локальных образований (миндалины и аденоиды), которые в совокупности относятся к лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой носоглотки. Инфицирование также может происходить через конъюнктиву глаз, откуда возбудитель попадает в носовые ходы через слезный проток. Возможно, что иммунный ответ индуцируется в слезном протоке и в полости рта, однако роль этих участков слизистой в патогенезе развития заболевания у человека на сегодняшний день изучена недостаточно [3].

Рецептором для проникновения вируса SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) [4, 5]. *W.Sungnak et al.* обнаружено, что несмотря на низкий уровень экспрессии этого рецептора в дыхательных путях (ДП) в целом, наиболее высокий уровень его экспрессии выявляется в эпителиальных клетках некоторых типов, включая бокаловидные клетки, определенные кластеры клеток реснитчатого эпителия и эпителиальных клеток носа. Кроме того, бокаловидные клетки и клетки реснитчатого эпителия носа имеют особую восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2 за счет обильной коэкспрессии активирующего фермента (сериновой протеазы — TMPRSS2), необходимого для проникновения вируса в клетку [6]. Установленная связь аносмии с забо-

леванием COVID-19 также подтверждает факт, что слизистая оболочка носа является основным местом проникновения инфекции [7].

Для респираторных патогенов «входными воротами» являются слизистые оболочки ВДП и для инфицирования хозяина им необходимо преодолеть слизистый барьер. Таким образом, усиление МИ-ответа — это приоритетная задача для обеспечения защиты от вновь возникающих инфекционных заболеваний [8].

Основное внимание исследователей уделяется системным циркулирующим нейтрализующим антителам против вируса SARS-CoV-2. Однако они могут быть эффективными в предотвращении инфицирования и развития заболевания лишь в том случае, если достигают поверхности слизистой оболочки ДП, через которую происходит внедрение вируса [9]. В связи с этим представляет интерес роль МИ-ответа респираторной системы, в особенности секреторного иммуноглобулина (Ig) A (sIgA) как основного представителя гуморального звена адаптивного иммунитета слизистых оболочек при COVID-19. Работ, посвященных этой проблеме, оказалось недостаточно.

Целью данной работы явился анализ опубликованных данных о секреторном IgA как значимом показателе МИ-ответа ДП в условиях пандемии COVID-19. Для этого проведен поисковый анализ опубликованных работ с помощью англоязычной базы данных медицинских и биологических публикаций *PubMed*. Глубина поиска составила 2 года (2020, 2021).

### Современный взгляд на состояние мукозального иммунитета

Слизистые оболочки, покрывающие респираторный, пищеварительный и мочеполовой тракты, а также конъюнктиву глаза, внутреннее ухо и протоки всех экзокринных желез, наделены мощными механическими и химическими факторами защиты. Механизмы врожденного и адаптивного иммунитета защищают эти поверхности, а значит и внутреннюю среду организма от потенциально повреждающих воздействий окружающих факторов, в частности, инфекционных [10].

Иммунная система слизистых оболочек выполняет 4 основные функции:

- защита от вредных микробных патогенов (бактерицидная функция);
- создание барьера против проникновения инфекционных и иммуногенных агентов, присутствующих на слизистой оболочке, в кровь и таким образом — во внутреннюю среду организма (барьерная функция);

- низкая реактивность на безобидные антигены, присутствующие на поверхности слизистых оболочек («толерантность» слизистых);
- поддержание гомеостаза слизистых оболочек (иммунорегуляторная функция) [11, 12].

Иммунитет слизистых оболочек реализуется через единую структурированную и высокоспециализированную систему – мукозоассоциированную лимфоидную ткань (*mucosa-associated lymphoid tissue – MALT*), состоящую из специализированных эпителиальных клеток, лимфоидных структур и иммунных молекул, расположенных в подслизистой основе [13]. MALT является многоуровневой системой и размещена «по этажам» в зависимости от анатомического расположения клеток той или иной барьерной ткани. Выделяется лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой, трахеей, гастроинтестинальной системой, урогенитальным трактом и др.

MALT – это самый большой барьер, где на общей площади 400 м<sup>2</sup> (100 м<sup>2</sup> для легких, исключая бронхиальное дерево) располагаются около 50 % иммунокомпетентных клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета [14–17]. Что касается бронхоассоциированной лимфоидной ткани, то она обнаружена только у детей и лиц подросткового возраста, но не у здоровых взрослых [18].

ДП покрывает жидкий слой, содержащий поверхностно-активные вещества, слизь и перициллиарную жидкость. Возбудитель сначала сталкивается с гуморальными факторами на поверхности слизистой оболочки, позже происходит взаимодействие с клеточными компонентами, к которым относятся макрофаги, эпителиальные, дендритные и тучные клетки и др. При обнаружении патогена эти клетки запускают ряд эффекторных механизмов – выработку активных форм кислорода и антимикробных пептидов [19–21].

К факторам МИ также относятся сапрофитная микрофлора, эпителий, кератинизация и слюнообразование, антимикробные пептиды (лизоцим, дефензины, лактоферрин, интерфероны, пропердин), комплемент, врожденные лимфоидные клетки (*innate lymphoid cells*), НК-клетки, sIgA и другие факторы [22]. При столкновении со множеством антигенных стимулов MALT выбирает подходящие эффекторные механизмы и в норме регулирует их интенсивность

с целью предотвращения случайного повреждения тканей и иммунологического истощения [11].

Y. Shi et al. (2020) описаны 2 фазы иммунных реакций при COVID-19. Первая фаза характеризуется незначительными симптомами и защитным локальным иммунным ответом. При его недостаточности возникает 2-я фаза иммунных реакций с широким воспалительным повреждающим воздействием и тяжелыми проявлениями. Таким образом, усиление иммунитета на 1-й фазе и подавление иммунного ответа на 2-й фазе могут явиться фундаментальным подходом к терапевтическому лечению COVID-19 [23].

### Особенности sIgA и его роль при COVID-19

Основным фактором защиты на уровне слизистых оболочек является секреторный IgA – гетерогенный изотип иммуноглобулинов, который встречается в 3 молекулярных формах (секреторной, полимерной и мономерной), он представлен 2 подклассами (IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub>), а также в виде многочисленных гликоформ [24]. В определенной мере это определяет значимые различия в их физиологических функциях, частично обусловленных местом их образования [18]; sIgA является основным изотипом антител иммунной системы слизистых. Он вырабатывается в количествах, значительно превышающих таковые всех других изотипов Ig, вместе взятых [25].

Различия между секреторным и сывороточным IgA представлены в таблице [3].

В то время как циркулирующий IgA в основном представлен в виде мономерной формы и состоит преимущественно из подкласса IgA<sub>1</sub>, секреторный IgA является полимером и состоит из различных пропорций Ig подклассов A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub> [26]. Например, в секрете носа содержится от 80 до 90 % IgA<sub>1</sub>, в слюне – 60 % [27].

Образование молекулы sIgA происходит следующим образом: в субэпителии слизистых оболочек и связанных с ними железах плазматические клетки продуцируют полимерный IgA, который перемещается через эпителий благодаря Ig-рецептору (pIgR). В это время часть рецептора связывается с IgA и затем расщепляется с образованием молекулы sIgA. Фрагмент рецептора, называемый секреторным компонентом, необходим для поддержания стабильности молекулы sIgA [13, 28].

Таблица  
Особенности системного и секреторного IgA [3]  
Table  
Features of circulatory and secretory IgA [3]

Показатель	Сывороточный IgA	Секреторный IgA
Концентрация	0,5–3,5 мг / мл	Высокая вариабельность в различных секретах
Достижение значения уровня взрослого	В юношеском возрасте	В возрасте 6–12 мес.
Место образования	Костный мозг > селезенка > лимфатические узлы Системный IgA не переходит в секрет	Слизистые оболочки
Молекулярные формы	Преимущественно мономерная	Полимерная (димерная или тетрамерная)
Подклассы	85 % – IgA <sub>1</sub> 15 % – IgA <sub>2</sub>	IgA <sub>1</sub> преобладает в большинстве секретов за исключением толстого кишечника и генитального тракта

Известно, что антитела sIgA эффективны против различных видов патогенов, включая вирусы, благодаря таким механизмам, как нейтрализация, подавление адгезии к поверхности слизистой и инвазии в эпителиальные клетки, агглютинации и облегчению удаления патогенных микроорганизмов в слизистом секрете [29]. Описаны также внутриклеточные механизмы ингибирования вирусной репликации [30]. В случае SARS-CoV-2 антитела sIgA предотвращают адгезию к целевым эпителиальным клеткам путем нейтрализации спайк-белка (и таким образом ингибируя его взаимодействие с рецептором АПФ-2 [5]) или связываясь с нуклеокапсидным протеином SARS-CoV-2 [31]. Помимо этого, sIgA может инициировать и регулировать процессы миелоидных иммунных ответов через Fc-фрагмент рецептора IgA (FcαR, CD89), найденного в различных иммунных и эпителиальных клетках, что обуславливает обширность спектра эффекторных функций, включающих как гуморальные, так и клеточные реакции [31].

*M. Ejeme et al.* в своем исследовании, посвященном изучению моноклональных антител против вируса, сообщают о наличии схожих перекрестно-реактивных эпитопах внутри основного рецептор-связывающего домена белка S как у SARS-CoV, так и у SARS-CoV-2. Показано, что моноклональные антитела IgA (MAb362) обладают большей способностью нейтрализовать вирус, конкурируя со связыванием S-белка с рецепторами АПФ-2 по сравнению с MAb362 IgG, который показал слабый уровень нейтрализации SARS-CoV-2. Это может быть связано с тем, что мономерная, димерная и секреторная формы IgA имеют более длинную шарнирную часть и более гибкую T-подобную структуру в сравнении с жесткой Y-подобной формой IgG, таким образом обеспечивая больший охват эпитопов вируса за счет преодоления пространственных препятствий [32, 33].

### Диагностическая роль IgA и sIgA при COVID-19

На сегодняшний день опубликовано сравнительно небольшое число исследований, посвященных изучению роли IgA, особенно секреторного компонента IgA, при COVID-19.

Как и при инфицировании сезонными штаммами коронавируса, симптомное течение заболевания обусловлено активацией врожденного иммунитета. В первую очередь, происходит индукция выработки провоспалительных цитокинов, в т. ч. интерлейкинов-6 [34]. В то же время синтез других цитокинов, к примеру интерферонов (IFN), ингибируется под влиянием вируса [35–37]. В дальнейшем происходит формирование и активация клеточных (цитотоксических лимфоцитов) и гуморальных (IgM, IgA и IgG) механизмов адаптивного иммунитета [38].

Несмотря на многочисленные исследования в этой области, некоторые факторы, определяющие синтез антител, специфичных для SARS-CoV-2, остаются неопределенными, например, взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19, продолжительностью заболевания, возрастом пациента и наличием сопутствующих заболеваний. Существует также дефицит знаний

о SARS-CoV-2-специфических антителах IgA и IgG слизистых оболочек и о том, как их титры соотносятся с течением COVID-19 [34].

Вирус-специфические антитела IgA в сыворотке крови выявляются у пациентов с COVID-19 в наиболее ранние сроки по сравнению с антителами классов IgM или IgG [39, 40]. Эти данные позволяют предположить, что IgA может быть первым антителом, выделяющимся в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2. В опубликованных недавно исследованиях сообщается о выявлении сывороточных и секреторных антител IgA к спайковому антигену SARS-CoV-2 [41] и их обнаружении на протяжении 3 мес. после перенесенного заболевания. *Z. Wang et al.* определено, что уровни сывороточных IgA и IgG против SARS-CoV-2 коррелируют между собой, однако IgA были в 2 раза менее эффективны в нейтрализации вируса по сравнению с IgG. В свою очередь, секреторная форма IgA к вирусу, определяемая в слизистой оболочке, была эффективнее сывороточного мономера, что определяет ее более выраженные нейтрализующие свойства [42]. Также обнаружена значимая взаимосвязь между концентрациями антител IgM и IgG в сыворотке и секрете слюнных желез, тогда как корреляция уровней IgA сыворотки крови и слюны была значительно слабее. Это объясняется тем, что IgM и IgG слюны в основном поступают из кровотока, в то время как IgA слюны образуется прежде всего в слюнных железах в виде sIgA [43].

*C. Cervia et al.* показано значимое увеличение SARS-CoV-2-специфических титров сывороточных IgA и IgG после появления симптомов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в сравнении с легким и среднетяжелым течением заболевания. Высокие титры противовирусных сывороточных IgA коррелировали с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [34]. У здоровых медицинских работников с отрицательными лабораторными маркерами перенесенной инфекции, специфичными для SARS-CoV-2, выявлены SARS-CoV-2-специфические IgA в секретах слизистых носовой полости и слюны, которые в некоторых случаях обладали способностью нейтрализовать вирус *in vitro* [34]. *M. Xue et al.* доказана значимая роль сывороточных IgA и IgG в защите от инвазии вируса SARS-CoV-2 в разрушении бронхиального и альвеолярного эпителия, поэтому уровни этих Ig в сыворотке крови могут быть использованы для оценки степени вовлечения легочной ткани в воспалительный процесс и определения прогноза у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания [44].

Недостаточность как местного, так и системного иммунного ответа часто проявляется повышенной восприимчивостью к инфекциям ВДП. Как и в какой мере дефицит IgA влияет на развитие и тяжесть течения COVID-19, до конца неизвестно. С одной стороны, если неспецифические антитела sIgA слизистой оболочки в ВДП оказывают защитный эффект при ранних стадиях заражения SARS-CoV-2, ожидается, что при дефиците sIgA увеличится риск инфицирования, способствуя проникновению вируса в нижние отделы ДП и дальнейшим клиническим проявлениям заболевания [3].

## Перспективы создания мукозальных вакцин против SARS-CoV-2

Существующие на сегодняшний день вакцины против COVID-19 имеют инъекционную форму введения и нацелены на выработку специфических IgG к вирусу, тем самым предотвращая вирусемию и развитие клинических симптомов заболевания COVID-19. Однако системное применение вакцин против респираторных патогенов часто обеспечивает ограниченную защиту от репликации и выделения вируса в эпителии ДП, т. к. для этого требуется местный секреторный ответ IgA [45, 46], который может быть вызван только путем экспозиции антигена на слизистой оболочке носоглотки [43]. В отличие от инъекционных форм, использование интраназального способа введения вакцин может обеспечить стерилизующий иммунитет респираторного тракта [47], сокращение частоты развития вирусных заболеваний и передачи инфекции COVID-19.

Действительно, по результатам доклинических исследований парентеральных аденовирусных и матричных РНК вакцин продемонстрировано устойчивое выявление вируса в мазках со слизистых носоглотки, несмотря на предотвращение развития заболевания COVID-19 в большинстве случаев. Это говорит о том, что пациенты после системной вакцинации без клинических симптомов заболевания могут быть выделителями живого вируса через ВДП и, таким образом, являться переносчиками COVID-19 [46].

Как свидетельствуют исследования родственных штаммов коронавируса (SARS-CoV и MERS-CoV), мукозальная иммунизация против вируса SARS-CoV-2 может обеспечить безопасную и эффективную индукцию длительного ответа системного иммунитета и иммунитета слизистых оболочек [48].

Мукозальная вакцина может быть разработана на основе одной из нескольких платформ, включая вирусные векторы, вирусоподобные частицы, ДНК, субъединицы или инактивированные цельные вирусы, а также живую аттенуированную вакцину [49, 50]. Традиционно для индукции иммунного ответа слизистых оболочек требуется более высокая доза антигена по сравнению с парентеральной иммунизацией, т. к. антигенный препарат может растворяться в слизи носовой полости или выводиться с секретом за счет движения ресничек ДП [51].

Вакцины, доставляемые через слизистые оболочки, повышают приверженность пациентов вакцинации, обеспечивая физический и психологический комфорт, не вызывая травматизации ткани. Это может внести значимый вклад в обеспечение более широкой массовой иммунизации в условиях текущей пандемии. При доставке вакцины с помощью инъекций по сравнению с местным введением заметно увеличиваются экономические затраты на осуществление программ вакцинации, поскольку включают средства на специальное обучение и оплату работы медицинского персонала, стоимость инъекционного устройства и его безопасной утилизации. Это особенно актуально для развивающихся стран. Вакцины, доставляемые путем экспозиции антигена на слизистых оболочках, также

нивелируют риск передачи других инфекций при травматизации медицинского персонала инъекционными устройствами [48].

Интраназальная иммунизация должна быть эффективным средством образования преимущественно sIgA в верхних и нижних ДП, где SARS-CoV-2 может быть нейтрализован и устранен без инициирования воспаления. Можно предположить, что определение антител IgA в секрете носовой полости или слюне могут стать наиболее информативным способом оценки эффективного иммунного ответа против вируса SARS-CoV-2, индуцированного естественным инфицированием или интраназальной иммунизацией [52].

По данным исследования *R. G. King et al.* показано, что интраназальная векторная вакцина аденовируса 5-го типа (Ad5), кодирующая рецептор-связывающий домен (*receptor-binding domain* – RBD) шиповатого (*spike*) белка SARS-CoV-2, вызывает сильный и высокоспецифичный иммунный ответ против RBD у экспериментальных животных за счет индукции выработки sIgA, а также сывороточных нейтрализующих антител, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток с Th1-подобным профилем экспрессии цитокинов. На сегодняшний день многообещающим кандидатом на роль вакцины против COVID-19 является AdCOVID5 – вакцина, которая способствует одновременному развитию как системного, так и местного иммунного ответа слизистых оболочек [53].

*M. W. Ku et al.* представлена вакцина на основе лентивирусного вектора, компоненты которой кодируют полноразмерный *spike*-гликопротеин SARS-CoV-2 и индуцируют нейтрализующие антитела и Т-клеточные ответы. Согласно стратегии интраназального введения вакцины, показано формирование локального иммунного ответа ВДП, что обеспечивает защиту от развития COVID-19 на экспериментальной модели мышей и хомяков. При этом т. н. целевая иммунизация слизистых оболочек (с возможностью привлечения иммунных эффекторов к месту внедрения вируса и индукции местного IgA-ответа) коррелировала с ингибированием репликации SARS-CoV-2 [54].

## Заключение

По данным литературных источников указывается на широкое разнообразие механизмов, принимающих участие в локальном иммунном ответе слизистых оболочек, среди них особое внимание уделяется секреторному Ig как основному представителю адаптивного компонента МИ. Получены данные о том, что sIgA играет важную роль в защите слизистых оболочек от респираторных патогенов, включая вирус SARS-CoV-2, а также о возможностях использования sIgA с целью серодиагностики заболевания COVID-19 и перспективах разработки методов по локальной индукции SARS-CoV-2-специфичного иммунного ответа.

## Литература / References

1. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364.

2. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. Mucosal immunity in COVID-19: A neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection. *Front. Immunol.* 2020; 11: 611337. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611337.
4. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020.
5. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
6. Sungnak W., Huang N., Bécavin C. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020; 26 (5): 681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6.
7. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020; 6 (31): eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801.
8. van Ginkel F.W., Nguyen H.H., McGhee J.R. Vaccines for mucosal immunity to combat emerging infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; 6 (2): 123–132. DOI: 10.3201/eid0602.000204.
9. Kubagawa H., Bertoli L.F., Barton J.C. et al. Analysis of paraprotein transport into the saliva by using anti-idiotypic antibodies. *J. Immunol.* 1987; 138 (2): 435–439. PMID: 3794339. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/138/2/435>
10. Mestecky J., Moldoveanu Z., Smith P.D. et al. Mucosal immunology of the genital and gastrointestinal tracts and HIV-1 infection. *J. Reprod. Immunol.* 2009; 83 (1–2): 196–200. DOI: 10.1016/j.jri.2009.07.005.
11. Holmgren J., Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat. Med.* 2005; 11 (4, Suppl.): S45–53. DOI: 10.1038/nm1213.
12. Tlaskalová-Hogenová H., Tucková L., Lodinová-Zádníková R. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002; 128 (2): 77–89. DOI: 10.1159/000059397.
13. Li Y., Jin L., Chen T. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 2032057. DOI: 10.1155/2020/2032057.
14. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет.* 2019; (11): 100–107. Доступно на: <https://www.med-sovet.pro/jour/issue/viewFile/141/78> / Kan-ner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V. et al. [Mucosal immune system of the digestive and respiratory tract: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases]. *Meditsinskiy sovet.* 2019; (11): 100–107. Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/issue/viewFile/141/78> (in Russian).
15. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *Русский медицинский журнал.* 2018; 8 (1): 19–27. Доступно на: [https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota\\_mukozalynny\\_immunitet\\_iantibiotiki\\_tonkosti\\_vzaimodeystviya/](https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota_mukozalynny_immunitet_iantibiotiki_tonkosti_vzaimodeystviya/) / Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; 8 (1): 19–27. Доступно на: Available at: [https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota\\_mukozalynny\\_immunitet\\_iantibiotiki\\_tonkosti\\_vzaimodeystviya/](https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Mikrobiota_mukozalynny_immunitet_iantibiotiki_tonkosti_vzaimodeystviya/) (in Russian).
16. Караулов А.В. (ред.). Новое в физиологии мукозального иммунитета. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, 2015. / Karaulov A.V. (ed.). [New in the physiology of mucosal immunity]. Moscow: Sechenov University publishing house, 2015 (in Russian).
17. Pilette C., Ouadrhiri Y., Godding V. et al. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (3): 571–588. DOI: 10.1183/09031936.01.00228801.
18. Tschernig T., Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology.* 2000; 68 (1): 1–8. DOI: 10.1159/000028109.
19. Leiva-Juárez M.M., Kolls J.K., Evans S.E. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense. *Mucosal Immunol.* 2018; 11 (1): 21–34. DOI: 10.1038/mi.2017.71.
20. Evans S.E., Tuvim M.J., Fox C.J. et al. Inhaled innate immune ligands to prevent pneumonia. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1): 195–206. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01237.x.
21. Tuvim M.J., Gilbert B.E., Dickey B.F., Evans S.E. Synergistic TLR2/6 and TLR9 activation protects mice against lethal influenza pneumonia. *PLoS One.* 2012; 7 (1): e30596. DOI: 10.1371/journal.pone.0030596.
22. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 27 (2): 6–11. Доступно на: <https://umedp.ru/upload/iblock/1f1/1f1a844e7ab97c393f6dbeb7992112f4.pdf> / Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Voropaeva E. A. et al. [Microbiocenoses of open cavities and mucosal immunity]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 27 (2): 6–11. Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/1f1/1f1a844e7ab97c393f6dbeb7992112f4.pdf> (in Russian).
23. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020; 27 (5): 1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.
24. Mestecky J., Strober W., Russell M.W. et al. (eds). *Mucosal Immunology.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2015.
25. Pabst R., Russell M.W., Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends Immunol.* 2008; 29 (5): 206–208. DOI: 10.1016/j.it.2008.02.006.
26. Steffen U., Koelmann C.A., Sokolova M.V. et al. IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 120. DOI: 10.1038/s41467-019-13992-8.
27. Woof J.M., Russell M.W. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol.* 2011; 4 (6): 590–597. DOI: 10.1038/mi.2011.39.
28. Baker K., Blumberg R.S., Kaetzel C.S. Immunoglobulin transport and immunoglobulin receptors. In: Mestecky J., Strober W., Russell M.W. et al. (eds). *Mucosal Immunology.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2015: 349–407. DOI: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00019-7.
29. Russell M., Kilian M., Mantis N., Orhésey B. Biological activities of mucosal immunoglobulins. In: Mestecky J., Strober W., Russell M.W. et al. (eds). *Mucosal Immunology.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2015: 429–454.
30. Bidgood S.R., Tam J.C., McEwan W.A. et al. Translocalized IgA mediates neutralization and stimulates innate immunity inside infected cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (37): 13463–13468. DOI: 10.1073/pnas.1410980111.
31. Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv.* 2020; 2020.08.07.20170258 [Preprint. Posted: August 11, 2020]. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258.
32. Boehm M.K., Woof J.M., Kerr M.A., Perkins S.J. The Fab and Fc fragments of IgA1 exhibit a different arrangement from that in IgG: a study by X-ray and neutron solution scattering and homology modelling. *J. Mol. Biol.* 1999; 286 (5): 1421–1447. DOI: 10.1006/jmbi.1998.2556.
33. Ejemel M., Li Q., Hou S. et al. A cross-reactive human IgA monoclonal antibody blocks SARS-CoV-2 spike-ACE2 interaction. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 4198. DOI: 10.1038/s41467-020-18058-8.
34. Cervia C., Nilsson J., Zurbuchen Y. et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (2): 545–557.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.040.
35. Schulz K. S., Mossman K.L. Viral evasion strategies in type I IFN signaling – A summary of recent developments. *Front. Immunol.* 2016; 7: 498. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00498.
36. Hu Y., Li W., Gao T. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J. Virol.* 2017; 91 (8): e02143-16. DOI: 10.1128/JVI.02143-16.
37. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181 (5): 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
38. Amanna I.J., Slifka M.K. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. *Immunol. Rev.* 2010; 236 (1): 125–138. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x.
39. Faustini S.E., Jossi S.E., Perez-Toledo M. et al. Detection of antibodies to the SARS-CoV-2 spike glycoprotein in both serum and saliva enhances detection of infection. *medRxiv.* 2020; 2020.06.16.20133025. [Preprint. Posted: June 18, 2020]. DOI: 10.1101/2020.06.16.20133025.
40. Ma H., Zeng W., He H. et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (7): 773–775. DOI: 10.1038/s41423-020-0474-z.

41. Isho B., Abe K.T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (52): eabe5511. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
42. Wang Z., Lorenzi J.C.C., Muecksch F. et al. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by secretory IgA in vitro. *bioRxiv.* 2020; 2020.09.09.288555. [Preprint. Posted: September 09, 2020]. DOI: 10.1101/2020.09.09.288555.
43. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J. Oral. Microbiol.* 2013; 5 (1): 20401. DOI: 10.3402/jom.v5i0.20401.
44. Xue M., Zhang T., Hu H. et al. Predictive effects of IgA and IgG combination to assess pulmonary exudation progression in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (3): 1443–1448. DOI: 10.1002/jmv.26437.
45. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2016; 52 (6): 910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
46. Bleier B.S., Ramanathan M., Lane A.P. COVID-19 vaccines may not prevent nasal SARS-CoV-2 infection and asymptomatic transmission. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 164 (2): 305–307. DOI: 10.1177/0194599820982633.
47. Hassan A.O., Kafai N.M., Dmitriev I.P. et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020; 183 (1): 169–184.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.026.
48. Mudgal R., Nehul S., Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020; 16 (12): 2921–2931. DOI: 10.1080/21645515.2020.1805992.
49. Amanat F., Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.* 2020; 52 (4): 583–589. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
50. Yong C.Y., Ong H.K., Yeap S.K. et al. Recent advances in the vaccine development against middle east respiratory syndrome-coronavirus. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 3389/fmicb.2019.01781.
51. Neutra M.R., Kozlowski P.A. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (2): 148–58. DOI: 10.1038/nri1777.
52. Conley M.E., Delacroix D.L. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (6): 892–899. DOI: 10.7326/0003-4819-106-6-892.
53. King R.G., Silva-Sanchez A., Peel J.N. et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 in mice. *bioRxiv.* 2020; 2020.10.10.331348. [Preprint. Posted: October 11, 2020]. DOI: 10.1101/2020.10.10.331348.
54. Ku M.W., Bourguin M., Authié P. et al. Intranasal vaccination with a lentiviral vector protects against SARS-CoV-2 in preclinical animal models. *Cell Host Microbe.* 2021; 29 (2): 236–249.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2020.12.010.

Поступила: 10.04.21

Принята к печати: 17.06.21

Received: April 10, 2021

Accepted for publication: June 17, 2021

#### Информация об авторах / Author Information

**Крюкова Надежда Олеговна** — ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 045-21-06; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

**Nadezhda O. Kryukova**, Assistant, Post-Graduate Student, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 045-21-06; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

**Ракунова Екатерина Борисовна** — к. м. н., врач-оториноларинголог, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 403-16-26; e-mail: rakunova.eb@lmsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8873-3545>)

**Ekaterina B. Rakunova**, Candidate of Medicine, Otorhinolaryngologist, Assistant, Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (910) 403-16-26; e-mail: rakunova.eb@lmsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8873-3545>)

**Костин Михаил Петрович** — д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (963) 782-35-23; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

**Mikhail P. Kostinov**, Doctor of Medicine, Professor; Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; tel.: (963) 782-35-23; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

**Баранова Ирина Александровна** — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

**Irina A. Baranova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

**Свитич Оксана Анатольевна** — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

**Oxana A. Svitich**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”; Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

#### Участие авторов

**Крюкова Н.О.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Ракунова Е.Б.** — сбор материала

**Костин М.П.** — редактирование текста статьи

**Свитич О.А.** — редактирование текста статьи

**Баранова И.А.** — сбор и обработка материала, редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Kryukova N.O.** — collecting and processing the material, writing the text

**Rakunova E.B.** — collecting the material

**Kostinov M.P.** — editing the text of the article

**Svitich O.A.** — editing the text of the article

**Baranova I.A.** — collecting and processing the material, editing.

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.