УДК: 616.9+578.834]:616-092.6

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Абилов Пулат Мэлисович – Ph.D., ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В связи с беспрецедентным ростом числа тяжелых случаев COVID-19 в начале 2020 года исследователи и медицинские работники активно работали над поиском эффективных методов лечения вирусных инфекций, основанных на научном понимании вирусов. За последние несколько лет было проведено огромное количество исследований, посвященных изучению вирусной инфекции и процессов репликации после первого случая SARS-CoV-2. Благодаря этим знаниям было создано множество препаратов, специально предназначенных для подавления репликации вируса или снижения тяжести иммунного ответа. Кроме того, ученые использовали десятилетия исследований и методов для ускорения разработки вакцины против SARS-CoV-2. SARS-CoV-2, вирус с положительной цепью РНК, относится к подгруппе Sarbecovirus бета-коронавирусов. Его появление не уникально; предыдущие вспышки, такие как SARS и MERS, сформировали наше понимание заболеваний, связанных с коронавирусами. Анализ молекулярных часов предполагает, что предок всех современных коронавирусов существовал более 10 000 лет назад, а последующая эволюция произошла около 3300–2400 гг. до н.э. Исследователи изучали синтетические и натуральные методы лечения, а также другие противовирусные препараты, кортикостероиды и иммунотерапию. Кроме того, использование искусственного интеллекта и нанотехнологий расширило возможности диагностики и лечения SARS-CoV-2. В этом всеобъемлющем обзоре мы представляем последние данные по COVID-19, исследуя его эволюционирующую этиологию, патогенность и патофизиологию, а также разработки в области синтетических и натуральных терапевтических стратегий, вакцин, искусственного интеллекта в диагностике и нанотехнологий.*

Ключевые слова: *коронавирус; патогенез; патофизиология; SARS-CoV-2; этиология*

CURRENT CONCEPTS OF THE PATHOPHYSIOLOGY OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION: A LITERATURE REVIEW

Abilov Pulat Melisovich – Ph.D., assistant professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract*. With the unprecedented surge of severe COVID-19 cases in early 2020, researchers and medical professionals worked actively to identify effective viral infection treatments based on a scientific understanding of viruses. Over the past few years, an enormous amount of research has investigated the viral infection and replication processes following the first SARS-CoV-2 case. With this knowledge, many drugs have been explicitly created to inhibit viral replication or decrease the severity of the immune response. Additionally, scientists have utilized decades of research and techniques to expedite SARS-CoV-2 vaccine development. SARS-CoV-2, a positive-strand RNA virus, belongs to the Sarbecovirus subgroup of Betacoronaviruses. Its emergence is not unique; previous outbreaks like SARS and MERS have shaped our understanding of coronavirus-related diseases. Molecular clock analysis suggests that the ancestor of all current coronaviruses existed over 10,000 years ago, with subsequent evolution occurring around 3300–2400 BC. Researchers have explored synthetic and natural treatments alongside other antiviral therapies, corticosteroids, and immunotherapies. Additionally, using artificial intelligence and nano-based technologies enriched SARS-CoV-2 diagnosis and management. In this comprehensive review, we provide recent literature on COVID-19, exploring its evolving etiology, pathogenicity, and pathophysiology, alongside developments in synthetic and natural therapeutic strategies, vaccines, artificial intelligence in diagnosis, and nano-based technologies.*

Key words: *coronavirus; pathogenesis; pathophysiology; SARS-CoV-2; etiology*

COVID-19 KORONAVIRUS INFEKSIYASI PATOFIZIOLOGIYASINING ZAMONAVIY KONSEPSIYALARI: ADABIYOTLAR SHARHI

Abilov Po‘lat Melisovich – t.f.n., assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

***Izoh**. 2020-yil boshida COVID-19 ning og‘ir holatlari misli ko‘rilmagan darajada ko‘payishi bilan tadqiqotchilar va tibbiyot mutaxassislari viruslarni ilmiy tushunishga asoslangan samarali virusli infeksiya davolash usullarini aniqlash uchun faol ishladilar. So‘nggi bir necha yil ichida birinchi SARS-CoV-2 holatidan keyin virusli infeksiya va replikatsiya jarayonlarini o‘rganish bo‘yicha juda ko‘p tadqiqotlar olib borildi. Ushbu bilimlar bilan virus replikatsiyasini inhibe qilish yoki immun javobining og‘irligini kamaytirish uchun ko‘plab dorilar aniq yaratildi. Bundan tashqari, olimlar SARS-CoV-2 vaksinasini ishlab chiqishni tezlashtirish uchun o‘n yillar davomidagi tadqiqotlar va texnikalardan foydalandilar. Musbat zanjirli RNK virusi bo‘lgan SARS-CoV-2 Betacoronaviruslarning Sarbecovirus kichik guruhiga tegishli. Uning paydo bo‘lishi noyob emas; SARS va MERS kabi avvalgi avj olishlar koronavirus bilan bog‘liq kasalliklar haqidagi tushunchamizni shakllantirdi. Molekulyar soat tahlili shuni ko‘rsatadiki, barcha mavjud koronaviruslarning ajdodi 10 000 yil oldin mavjud bo‘lgan, keyingi evolyutsiya miloddan avvalgi 3300–2400 yillarda sodir bo‘lgan. Tadqiqotchilar boshqa antiviral terapiyalar, kortikosteroidlar va immunoterapiyalar bilan bir qatorda sintetik va tabiiy davolash usullarini ham o‘rganib chiqdilar. Bundan tashqari, sun’iy intellekt va nano asosidagi texnologiyalardan foydalanish SARS-CoV-2 diagnostikasi va davolashni boyitdi. Ushbu keng qamrovli sharhda biz COVID-19 bo‘yicha so‘nggi adabiyotlarni taqdim etamiz, unda uning rivojlanayotgan etiologiyasi, patogenligi va patofiziologiyasi, shuningdek, sintetik va tabiiy terapevtik strategiyalar, vaksinalar, diagnostikada sun’iy intellekt va nano asosidagi texnologiyalardagi ishlanmalar o‘rganiladi.*

***Kalit so‘zlar:** koronavirus, patogenez, patofiziologiya, SARS-CoV-2, etiologiya*

Актуальность. Большинство штаммов коронавирусов имеют животное происхождение. Однако коинфекция хозяина различными вариантами коронавирусов, связанных с SARS, может привести к вирусной рекомбинации, что является одной из гипотез эволюции SARS-CoV-2 [4]. Филогенетическая относительность между SARS-CoV-2 и вирусом летучей мыши RaTG13 провинции Юньнань заслуживает внимания; сходство последовательностей между обоими штаммами составляет около 96%. Однако синонимичные замены, которые не изменяют аминокислотную последовательность, между обоими штаммами снизили это сходство до всего лишь 83%. Частота ошибок при репликации коронавируса значительно ниже, чем у гриппа из-за вирусной корректурной экзонуклеазы nsp14, а синонимичная скорость эволюции SARS-CoV-2 колеблется в пределах 1,19–1,31 × 10−3/сайт/год. Это приводит к времени дивергенции между SARS-CoV-2 и RaTG13, составляющему от 18 до 71,4 года. Усовершенствованный байесовский филогенетический метод выдвинул гипотезу о том, что SARS-CoV-2 и RaTG13 существовали вместе со своим самым последним общим предком (MRCA) в 1969 году, предполагая, что как SARS-CoV-2, так и RaTG13 могут быть дивергентными, и указывая на необходимость поиска других коронавирусов, более похожих на SARS-CoV-2, чем на RaTG13. Выравнивание 68 различных штаммов сарбековируса выявило множественные «блоки рекомбинации» между точками разрыва рекомбинации в геноме SARS-CoV-2, особенно в областях, транслируемых в ORF1 и белок S [1]. В частности, ORF1b, 5'-область белка S и области нуклеокапсида белка как у SARS-CoV-2, так и у RaTG13 показали большее сходство, чем у других видов коронавирусов. Интересно, что в этих геномных областях коронавирус панголина Гуандун 2019 года продемонстрировал прочную связь с предком как SARS-CoV-2, так и RaTG13. Поразительно, что вариабельная петлевая область белка S SARS-CoV-2, которая содержит шесть остатков в домене связывания рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2) (RBD), имела большее сходство с последовательностью коронавируса панголина Гуандун по сравнению с таковой у RaTG13. Это предполагает либо потенциальную рекомбинацию между SARS-CoV-2 и штаммом Pangolin Guangdong после разделения линий SARS-CoV-2 и RaTG13, либо рекомбинацию между Pangolin Guangdong и общим предковым штаммом как SARS-CoV-2, так и RaTG13, при этом последний получил больше изменений последовательности от штамма SARS-CoV-2. Филогенетический анализ белка S также показал более высокую мутабельность для делеций, мутаций и рекомбинации в соответствии с другими исследованиями, которые подтвердили дивергенцию региона RBD в белке S SARS-CoV-2 от RaTG13 [2]. Хотя трудно определить, произошла ли эволюция SARS-CoV-2 путем прямой передачи или через промежуточного хозяина, эволюция генома SARS-CoV-2 стала свидетелем серии событий рекомбинации от других вирусов. В целом, структура и эволюция белка S, как и других частей генома SARS-CoV-2, различаются по степени сложности. Необходимо дальнейшее изучение функциональной значимости этих событий для процесса инфицирования и прогрессирования заболевания.

Эволюцию новых вариантов SARS-CoV-2 можно объяснить точечными мутациями, рекомбинацией между вариантами SARS-CoV-2 и редактированием РНК, опосредованным хозяином, через фермент редактирования мРНК аполипо-

протеина B, каталитический полипептид (APOBEC) и ферменты аденозиндезаминазы, действующие на РНК (ADAR). Возникающие варианты SARS-CoV-2 трудно отслеживать и классифицировать из-за низкого количества нуклеотидных замен и отсутствия соответствующих методов секвенирования в некоторых странах, где произошла их вспышка. Замена одного аминокислотного остатка (D614G) в белке шипа из последовательности Wuhan-Hu-1 (NC_045512.2) стала 100% распространенной к июню 2020 года. Это было первое свидетельство эволюционного селективного давления SARS-CoV-2. В конце 2020 года Великобритания сообщила, что заражение новым вариантом Alpha (B.1.1.7) было впервые зарегистрировано в сентябре того же года. Эта быстрорастущая линия была связана с более высокой скоростью мутагенеза ее спайковых белков. Несколько недель спустя Южная Африка сообщила об эволюции варианта Beta (B.1.351), который стал доминировать в регионе всего за 2 месяца. В Бразилии вариант Gamma (P.1) встречался с распространенностью 75% к октябрю 2020 года. В 2021 году другой вариант, Delta (B.1.617.2), был зарегистрирован в Индии и распространился на многие другие страны (21). Скорость передачи и тяжесть варианта B.1.617.2 превзошли более ранние варианты вируса [5]. Учитывая эти генетические, эпидемиологические, трансмиссионные и иммунно-уклоняемые различия, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), консорциум COVID-19 Genomic UK и Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) классифицировали линии SARS-CoV-2 на варианты, вызывающие беспокойство (VOC), и варианты, вызывающие интерес (VOI). VOC — это варианты, которые вызывают более тяжелые заболевания с более высокой скоростью передачи и потенциалом уклонения от иммунного реагирования. Они были дополнительно разделены на альфа, бета, гамма и дельта. Менее распространенные варианты, хотя и с аналогичной мутационной нагрузкой, как и VOC, были отнесены к категории «VOI» (22, 23). Вариант Омикрон, появившийся в конце 2021 года, инфицировал первичные ткани верхних дыхательных путей взрослых по сравнению с вариантом Дельта, что привело к более высокой контагиозности.

Семейство субвариантов SARS-CoV-2 «Омикрон» представляет собой наиболее генетически разнообразную и быстро эволюционирующую линию вируса с момента его появления в конце 2021 года. Предшественник вируса, B.1.1.529 (Омикрон), был первоначально идентифицирован в Южной Африке. Он выявил более 50 мутаций в белке шипа, что повысило его трансмиссивность и способность уклоняться от иммунного ответа.

В течение 2022 года субварианты, включая BA.1, BA.2 и BA.5, быстро вытеснили форму «Дельта», которая ранее была наиболее распространенной. По мере дальнейшего развития вируса появились новые субварианты, включая EG.5 (Eris), JN.1 и XBB.1.5 (Kraken). Все эти субварианты продемонстрировали дополнительные адаптации в плане уклонения от иммунного реагирования и частоты инфицирования, сохраняя при этом в целом более мягкие клинические проявления, особенно среди вакцинированных групп населения.

К 2024–2025 гг. тип JN.1 стал самым распространённым в мире. За ним последовало появление NB.1.8.1, вызвавшее беспокойство из-за его быстрого распространения в Китае и обнаружения у иностранных туристов. NB.1.8.1 и другие более поздние сублинии, происходящие от JN.1, продолжают характеризоваться повышенной контагиозностью и частичной резистентностью к нейтрализующим антителам. Насморк, усталость, лихорадка, головные боли, кашель, боль в горле, одышка, проблемы с пищеварением, потеря вкуса и обоняния – вот некоторые из симптомов.

Основными факторами риска заражения SARS-CoV-2 являются мужской пол, пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, этническая принадлежность, хронические заболевания и страна рождения [7]. Важно признать, что COVID-19 является этиологией многих заболеваний, таких как болезнь холодовых агглютининов (ИБС), аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), острое повреждение почек (ОПП) и другие. Выявление и лечение этих сопутствующих факторов во время вирусной инфекции может улучшить выздоровление пациента. Многие исследования показали, что уже существующие состояния являются факторами риска заражения COVID-19 и усугубляют симптомы во время вирусной инфекции. Возраст и диабет коррелируют с тяжелой симптоматикой. Цифры были еще выше, когда диабет сосуществовал с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония. Сопутствующие сердечно-сосудистые, респираторные или гипертония сопутствующие заболевания, те, которые требуют вентиляции легких, и те, которые имеют повышенные баллы по шкале оценки последовательной органной недостаточности (SOFA) также имеют более высокую вероятность не только госпитализации в отделение интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), но и более высокий риск смерти при заражении COVID-19. Ис-

следование, проведенное в начале 2020 года, показало, что у пациентов с бактериальными или грибковыми коинфекциями вероятность развития осложнений была выше (32). Эпилепсия, по-видимому, чаще связана с повышенным риском неврологических проявлений и аномальной электрической активности головного мозга при постановке диагноза COVID-19. У инфицированных пациентов с хронической болезнью почек часто наблюдается наиболее выраженный дефицит иммунного ответа по сравнению с пациентами с другими сопутствующими заболеваниями [6].

SARS-CoV-2 сам по себе является этиологическим фактором многочисленных воспалительных реакций и расстройств. Инфицированные люди обычно испытывают кашель, усталость и лихорадку, хотя могут наблюдаться и бессимптомные состояния. Известно, что вирус приводит к неврологическим синдромам, таким как инсульт, кома, аносмия, головная боль и агевзия. Инфекции могут напрямую поражать клубочки и почечные канальцы, клеточный иммунитет и цитокиновые штормы. У 5–23% людей с коронавирусом развиваются симптомы острого повреждения почек (ОПП), которые совпадают с активацией путей свёртывания крови, повреждением эндотелия почечных сосудов, повышением уровня цитокинов и цитокиновым штормом, сепсисом, нарушениями кровообращения и гипоксемией. Многочисленные исследования показывают, что симптомы, проявляющиеся в стопах (интенсивная боль, онемение, зуд, отёк, сыпь и/или изменение походки), являются симптомами инфекции COVID-19. Кроме того, было показано, что инфекция повреждает сердечно-сосудистую систему, вызывая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, кардиогенный шок, миокардит, микротромбы и стрессовую кардиомиопатию.

Типичная инфекция SARS-CoV-2 включает в себя вирусную инвазию и размножение, нарушение регуляции иммунного ответа, полиорганное поражение и восстановление. По мере проникновения вируса в клетки хозяина он реплицируется, собирается и, скорее всего, поражает альвеолярные эпителиальные клетки, что приводит к двустороннему диффузному повреждению альвеол, сосудистой обструкции, очаговой воспалительной клеточной инфильтрации, внутриальвеолярному отеку, кровоизлиянию, белковому экссудату, денудации и реактивной гиперплазии пневмоцитов. ОРДС, сепсис и синдром полиорганной недостаточности (СПОН) вызываются одновременным высвобождением многочисленных молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMP), и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (DAMP), вызывающих инфильтрацию иммунными клетками. Хотя большинство пациентов в конечном итоге выздоравливают, у некоторых может развиться хроническое заболевание, персистирующее воспаление, системная иммуносупрессия и развитие катаболического синдрома [10]

У SARS-CoV-2 есть четыре основных структурных белка, способствующих вирусной инфекции. Шиповидный белок (S) опосредует связывание вируса с рецептором ACE2 на клетках-хозяевах, белок оболочки (E) активирует иммунопатологию при инфекции, мембранный белок (M) стабилизирует структуру вируса, его почкование и высвобождение, а белок нуклеокапсида (N) участвует в репликации вируса. Три неструктурных вирусных белка играют решающую роль в репликации вируса и иммунном ответе: РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), основная протеаза (Mpro) и папаин-подобная протеаза (PLpro) (44) (рис. 1). RdRp играет важную роль в репликации вирусов -ssRNA, а Mpro и PLpro представляют собой цистеиновые протеазы, которые обрабатывают полипротеины.

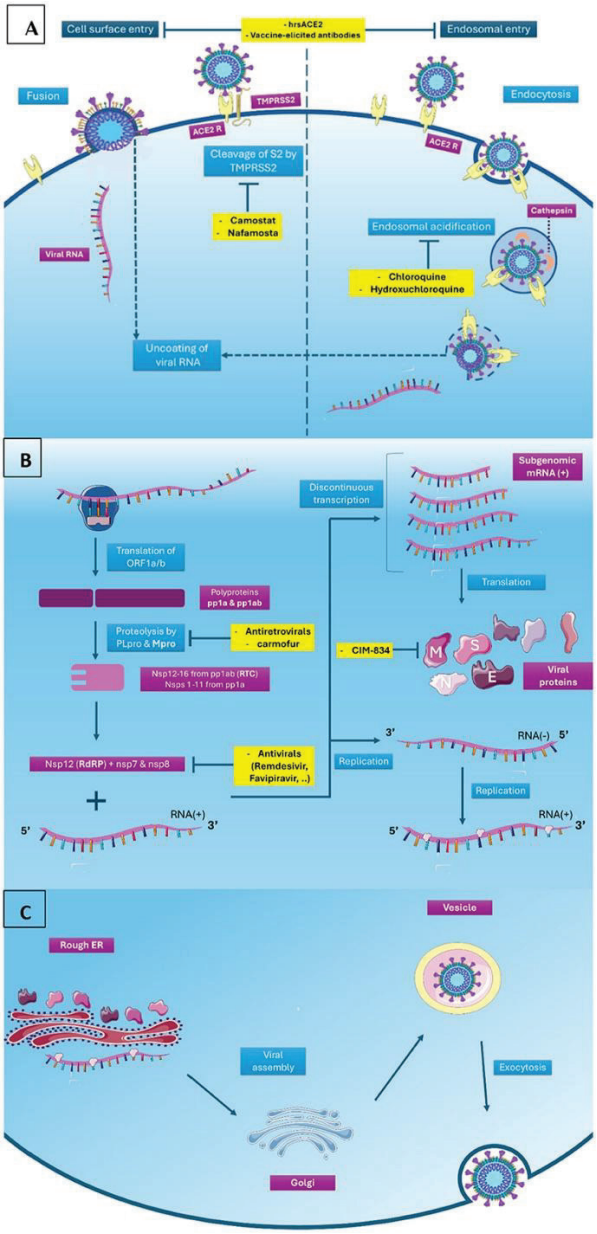


Рис. 1. **Роль вирусов в патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19**

Жизненный цикл SARS-COV-2 и терапевтические мишени. Прикрепление и проникновение: SARS-CoV-2 может проникать в клетки-хозяева либо через эндосомы, либо посредством слияния вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина. Оба пути включают связывание вирусного S-белка с рецептором проникновения ACE2 на клетке-хозяине, что запускает конформационные изменения в субъединице S1 и обнажает сайт расщепления S2′ в субъединице S2. В присутствии TMPRSS2 он расщепляет сайт S2′ непосредственно на поверхности клетки (проникновение через поверхность клетки. В то время как в отсутствие TMPRSS2 (проникновение через эндосомы) комплекс вирус-ACE2 проникает в клетку посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза. Следовательно, катепсины в кислых эндолизосомах расщепляют сайт S2′. Слияние инициируется, когда S1 диссоциирует от S2, вызывая значительные конформационные изменения в субъединице S2 и приводя к выпячиванию FP вперед в целевую мембрану ИЛИ, когда расщепление сайта S2' обнажает пептид слияния (FP). Вирусная РНК высвобождается в цитоплазму после образования пор слияния. Агенты, которые нарушают взаимодействие между белком S и рецептором ACE2, могут ингибировать оба пути проникновения. Например: было показано, что человеческий рекомбинантный растворимый ACE2 (hrsACE2), миметик ACE2, ингибирует прикрепление вируса к клеткам, вводя вирусы в заблуждение, заставляя их связываться с псевдорецептором, а антитела, высвобождаемые вакцинацией, блокируют связывание вируса с

ACE2. Ингибиторы сериновой протеазы камостат мезилат и нафамостат ограничивают путь проникновения, опосредованный TMPRSS2. Противомалярийные препараты гидроксихлорохин и хлорохин блокируют эндосомальное закисление, которое необходимо для активности катепсина, следовательно, ограничивая катепсин-опосредованный путь входа. (B) Трансляция и транскрипция: Трансляция вирусного ORF1a/b рибосомами хозяина производит два полипротеина, pp1a и pp1ab. Протеолитическое расщепление pp1a и pp1ab двумя цистеиновыми протеазами, расположенными в nsp3 (PLpro) и nsp5 (Mpro), высвобождает 16 неструктурных белков, nsp1–11 (из pp1a) и nsp1–10, и nsp12–16 (из pp1ab), которые важны для вирусной репликации и упаковки нового поколения вирусов. Nsp12–16 образуют репликационно-транскрипционный комплекс (RTC). Nsp12 (RdRP), наряду с двумя его кофакторами nsp7 и nsp8, управляет репликацией и транскрипцией для получения полноразмерных геномных и субгеномных РНК (sgRNA). Nsp14 (корректирующая экзонуклеаза) обеспечивает исправление ошибок. Nsp13 (активность хеликазы/НТФазы и РНК 5′-трифосфатазы), Nsp14 (N7-метилтрансфераза) и Nsp16+ Nsp10 (комплекс 2′-O-метилтрансферазы) необходимы для кэпирования вирусной РНК для имитации мРНК хозяина, что повышает стабильность РНК и уклонения от иммунного реагирования. Ритонавир и Лопинавир (антиретровирусные препараты): снижают вирусную нагрузку путем ингибирования вирусной протеазы Mpro. Кармофур (1-гексилкарбамоил-5-фторурацил): одобренный противораковый препарат, как было показано, эффективно ингибирует активность Mpro in vitro. (3) Ремдесивир, Фавипиравир, Галидесивир и Левовир (противовирусные препараты): останавливают репликацию вирусного генома в клетке-хозяине, ингибируя вирусный фермент РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). Циклесонид (глюкокортикоид): ингибирует репликацию вируса, взаимодействуя, напрямую или косвенно, с вирусным nsp15 (103). (C) Вирусная РНК и структурные белки (M, E, N и S) собираются в вирионы в ЭР хозяина и аппарате Гольджи, где белки M + E образуют вирусную оболочку, а белок N усиливает упаковку РНК. Зрелые вирусы высвобождаются путем экзоцитоза для заражения других клеток (103). CIM-834: связывает и стабилизирует белок M в его короткой форме in vitro, тем самым ингибируя его олигомеризацию, что имеет решающее значение для успешной сборки вирусных частиц. ACE2 R, рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2; TMPRSS2 — трансмембранная протеаза, серин 2; ORF — считывание с открытой рамкой; Nsp — неструктурные белки. Mpro — основная протеаза; PLpro — папаин-подобная протеаза; RdRP — РНК-зависимая РНК-полимераза; Rough ER — шероховатый эндоплазматический ретикулум.

Во-первых, вирусный S-белок, праймированный серином 2 трансмембранной протеазы хозяина (TMPRSS2), связывается с рецептором ACE2 клетки-хозяина (рис. 1). S-белок состоит из двух субъединиц: S1 и S2. Субъединица S1 содержит сайт связывания ACE2, а субъединица S2 обеспечивает слияние вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина. Граница между субъединицами S1 и S2 кодирует сайт расщепления фурином, что увеличивает скорость передачи вируса и его патогенность. Проникновение вируса способствует высвобождению цитокинов и способствует развитию цитокинового шторма (47). При инфицировании COVID-19 гуморальный ответ хозяина длится десять и более дней благодаря антителам IgA, IgM и IgG. Выявление этих трёх антител продемонстрировало высокую точность диагностики COVID-19 [8]

Исследования показывают 79% гомологию между SARS-CoV и SARS-CoV-2. Некоторые исследования показали, что домен связывания рецептора (RBD) SARS-CoV и −2 идентичен. Напротив, другие исследования продемонстрировали, что SARS-CoV-2 имеет сродство к рецептору ACE2 в 5–20 раз большее, чем SARS-CoV, из-за пяти замен аминокислотных остатков, которые образуют дополнительные водородные связи и взаимодействия солевых мостиков. Более высокие концентрации рецептора ACE2 приводят к более эффективному проникновению вируса и более высоким скоростям репликации. Клетки эпителия легких и тонкого кишечника с высокой экспрессией ACE2 инфицируются первыми. От девятнадцати до двадцати остатков ACE2, в основном в N-концевой спирали, контактируют с 17–19 остатками RBD SARS-CoV-2 и взаимодействуют посредством 13 водородных связей и двух солевых мостиков. Y505A является наиболее критическим остатком для SARS-CoV-2, поскольку одной точечной мутации (Y505A) вирусного RBD было достаточно, чтобы исключить любое возможное связывание с рецептором АПФ2. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в АПФ2, такие как отсутствие АПФ2 N546 у трёх из 10 000 человек, изменяют экспрессию и состояние гликозилирования, что может усиливать тяжесть симптомов [9].

SARS-CoV-2 может проникать в клетку путём эндоцитоза или путём прямого слияния с плазматической мембраной, в зависимости от активации S-белка клеточной протеазой TMPRSS2. После проникновения в клетку-хозяина вирусная РНК высвобождается и затем реплицируется путём биосинтеза, за которым сле-

дует созревание, и вирионы высвобождаются из клетки (рис. 1). В целом, известно, что микроРНК (миРНК) либо усиливают, либо подавляют репликацию вирусной РНК. Благодаря РНК-интерференции микроРНК связываются с комплементарными последовательностями вирусной РНК и индуцируют образование комплекса, подавляющего вирусную РНК и экспрессию её белка. Длинные некодирующие РНК (днРНК) регулируют экспрессию генов во время цитокиновых штормов и могут влиять на экспрессию нижестоящих мишеней, поглощая микроРНК.

Компоненты иммунной системы хозяина стремятся избавиться от чужеродных микробов. В то время как клетки врождённого иммунитета выполняют общую функцию по уничтожению вторгающихся частиц, клетки адаптивного иммунитета вырабатывают антитела, которые распознают и дезактивируют внеклеточные антигены. В отличие от этого, Т-клетки специфически атакуют и уничтожают инфицированные клетки или помогают другим иммунным клеткам устранить инфекцию. Для уничтожения вторгшихся вирусов клетки врождённого иммунитета хозяина секретируют множество химических посредников, включая провоспалительные цитокины и хемокины. Высвобождение интерферонов I типа (ИФН) и других провоспалительных цитокинов опосредовано активацией рецепторов распознавания патогенов (PRR) генетическим материалом SARS-CoV-2 в рамках механизма, регулируемого как трансдуктором сигнала и активатором транскрипции 1 (STAT1), так и основным белком ответа миелоидной дифференцировки (MyD88). Рецепторы типа I (RLR), индуцируемые ретиноевой кислотой, также воспринимают вирусные репликативные промежуточные продукты и запускают реакцию IFN, которая активирует провоспалительные макрофаги легких, что приводит к проницаемости сосудов. Высвобождение виропорина-3a, интегрального белка на поверхности SARS-CoV-2, активирует инфламмасомный путь рецепторного белка 3, подобного домену олигомеризации нуклеотидов (NOD) (NLRP3), и секрецию IL-1β из костномозгового происхождения, связывая сигнализацию PAMP-PRR в макрофагах с высвобождением цитокинов. С другой стороны, поврежденные/мертвые клетки хозяина высвобождают свое эндогенное содержимое, которое распознается PRR, что еще больше усугубляет воспалительную реакцию и создает порочный круг. Эпителиальные клетки могут подпитывать эту воспалительную нишу, продуцируя другие цитокины, такие как MCP1/CCL2, CCL3, CXCL1, CXCL3, CXCL10, IL-8/CXCL8, IL-1β и TNF-α, которые привлекают макрофаги и вызывают дальнейшее повреждение тканей. Эти эпителиальные клетки пространственно расположены вблизи макрофагов с низким уровнем HLA-DR/высоким уровнем S100A, что обеспечивает постоянный контакт между эпителиальными и иммунными клетками. В конечном итоге, покоящиеся в тканях макрофаги либо поляризуются в сторону воспалительного фенотипа, либо пополняются инфильтрирующими провоспалительными макрофагами [14]

Неясно, как субпопуляции Т-клеток способствуют патогенезу и разрешению SARS-CoV-2. Все больше данных свидетельствует о том, что белок S является основным антигенным белком, активирующим как гуморальный, так и цитотоксический Т-клеточный ответ. Sew и его коллеги показали, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, были значительно более низкие доли циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, хотя и находящихся в состоянии гиперактивации. Более того, более высокие проценты циркулирующих субпопуляций цитотоксических CD8+ Т и Т-хелперов 17 (Th17) были связаны с тяжелой воспалительной реакцией. Наряду со снижением количества периферических Т-клеток, Dyo и соавторы сообщили, что SARS-CoV-2 также привел к функциональному истощению оставшихся Т-клеток. Учитывая дисбаланс между различными популяциями Т-клеток при многих воспалительных заболеваниях, необходимы дополнительные усилия для анализа дисбаланса соотношений Th1/Th2 и Th17/регуляторных Т-клеток при SARS-CoV-2 и прогрессировании заболевания. Специфические ответы IgA, IgM и IgG составляют гуморальные механизмы защиты хозяина от вируса SARS-CoV-2. У большинства пациентов с COVID-19 специфический ответ антител (Ab) развивается через 10 дней или менее после появления симптомов (65). Вирусологически нейтрализующие Abs необходимы для устранения вирусов. Tian et al. оценили недавно разработанную перекрестную реактивность белка S коронавируса 2019 года (2019-nCoV) с Abs против SARS-CoV2. Авторы исследования продемонстрировали, что собранные у недавно выздоровевших пациентов человеческие моноклональные антитела CR3022 против SARS-CoV-2 связываются с RBD 2019-nCoV без перекрытия с сайтом связывания ACE-2. Они пришли к выводу, что клон CR3022 может быть использован в терапевтических целях для борьбы с текущими и новыми инфекциями SARS-CoV-2. У выздоровевших от COVID-19 пациентов Ни и его группа изучали перекрестную активацию специфичного для SARS-CoV-2 гуморального и клеточного иммунитета. В этой небольшой когорте нейтрализующие IgM и IgG против N-белка и S-RBD имели более высокий титр, сохранявшийся как минимум 2 недели. Анализы in vitro выявили сдвиг в сторону высокой секреции IFN-γ N-специфических

Т-клеток у реконвалесцентов SARS-CoV-2. Примечательно, что нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 статистически коррелировали с количеством N-специфических Т-клеток, что указывает на динамическую связь между гуморальным и клеточным иммунитетом в борьбе с инфекцией SARS-CoV-2 [12]

У пациентов высокого риска инфекция SARS-CoV-2 может привести к системному и легочному воспалению и, в конечном итоге, к полиморфно-специфическому респираторному синдрому (СПОН). Основным показателем тяжелой или критической пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, является органная недостаточность. У пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 чаще всего развиваются ОРДС, шок, острое повреждение миокарда, повреждение печени, повреждение почек и полиморфно-специфический респираторный синдром (СПОН). Общепризнано, что тяжёлый ОРДС является основной патофизиологией критического течения COVID-19. Прямой ущерб, нанесённый целевой группе Т-клетки SARS-CoV-2 и неправильные реакции хозяина, такие как иммуновоспалительная реакция, могут вызывать полиорганное поражение. Инфекции SARS и SARS-CoV-2 характеризуются молниеносным MOD и высокими провоспалительными цитокиновыми реакциями, которые могут привести к гиперцитокинемии, также известной как цитокиновый шторм, феномену, характеризующемуся неконтролируемым воспалением. Считается, что легочные макрофаги являются основной причиной гиперцитокинемии, продуцируя IL2, IL7, IL10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A и TNFα. В ретроспективном исследовании, проведенном Ченом и его коллегами, у пациентов со средней и тяжелой формой инфекции SARS-CoV-2 были более высокие сывороточные профили цитокинов IL-2R, IL6, IL10 и TNFα вместе с высоким риском развития вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Чрезмерное и неконтролируемое воспаление, вызванное репликацией вируса, может повреждать сердце, печень, почки и центральную нервную систему, приводя к сепсису, шоку или полиорганной недостаточности. Увеличение количества инфильтрирующих ткани Th17 и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также приобретенные иммуноиндуцированные провоспалительные реакции могут играть важную роль в повреждении тканей, вызванном гиперцитокинемией. Кроме того, локальная продукция протеолитических ферментов, таких как эластаза, коллагеназа, катепсин и матриксная металлопротеиназа, может способствовать повреждению тканей и органов. У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и другими воспалительными патологическими процессами нарушение функции органов и повреждение тканей могут быть результатом окислительного стресса, вызванного воспалительными макрофагами и полиморфноядерными клетками.

Чжоу и соавторы сообщили, что у пациентов отделения интенсивной терапии COVID-19 аберрантные патогенные Т-хелперы 1, секретирующие более высокие уровни ГМ-КСФ, наряду с повышенным процентом воспалительных моноцитов CD14+CD16+, секретирующих значительно более высокие уровни ИЛ-6, могут привести к воспалительному шторму и тяжелому повреждению легких, что приводит к функциональной инвалидности легких, ОРДС и быстрой смертности. Сюй и соавторы отметили, что SARS-COV-2 может приводить к повреждению печени напрямую, инфицируя клетки печени, или косвенно, через чрезмерную воспалительную реакцию. Аналогичным образом, сообщалось о нескольких механизмах, участвующих в повреждении почек, связанном с COVID-19, включая прямую вирусную инфекцию и чрезмерную воспалительную реакцию. Кроме того, Мао и соавторы отметили, что значительно повышенный уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 может оказывать нейротоксическое действие, способствуя неврологическим проявлениям и повреждению скелетных мышц [11]

Лимфопения, возникающая вследствие повышенной инфильтрации лимфоцитов в пораженные ткани, является частым симптомом у пациентов с COVID-19 и связана с поздними стадиями заболевания и смертностью. Такое состояние иммуносупрессии может препятствовать эрадикации вируса и повышать вероятность вторичных инфекций, особенно у госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2 (5–15,5%). Метаанализ 3448 пациентов из 28 исследований показал, что у 14,3% пациентов с COVID-19 впоследствии развились вторичные бактериальные инфекции. У этих пациентов наблюдалась более высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2, более длительное выделение вируса и сниженный иммунный ответ (76). Это может иметь потенциальное влияние на онкологических пациентов, которые уже получают или будут получать противоопухолевые препараты отдельно или в сочетании с иммунодепрессантами.

Патофизиология SARS-CoV-2

Дыхательная система

Инфекция дыхательных путей, вызванная SARS-CoV-2, протекает в три стадии. Первая фаза, которая может протекать бессимптомно, поражает клетки, выстилающие носоглотку, не вызывая активного иммунного ответа. На второй стадии инфицируются основные дыхательные пути и начинается ранняя воспалительная реакция,

тогда как на третьей стадии вирус проникает в пневмоциты I и II типов. В то время как небольшие кубовидные пневмоциты II типа включают «пластинчатые тельца», которые секретируют необходимые легочные сурфактанты для нормальной функции альвеол, пневмоциты I типа имеют типичную эпителиальную форму. Инфицирование пневмоцитов II типа повышает экспрессию противовирусных генов, таких как интерфероны (IFN) и специфические интерлейкины (IL), и снижает экспрессию генов, продуцирующих сурфактант. Усиление сигнала в пневмоцитах II типа, вызванное высокой вирусной нагрузкой, привлекает иммунные клетки из кровотока и активирует иммунные клетки, находящиеся в тканях, для активации пироптоза в инфицированных клетках. Эта реакция усугубляет повреждение пневмоцитов I типа, вызывая разрушение альвеолярного барьера и инфильтрацию дыхательных путей клеточными компонентами. Интерстиций между капиллярами и альвеолярной камерой расширяется, поскольку иммунный ответ повреждает альвеолы и приводит к их заполнению смесью плазменного экссудата, погибших клеток, вирусных частиц, воспалительных клеток и фибрина. В результате нарушается газообмен, что приводит к дыхательной дисфункции, давшей название заболеванию – атипичной пневмонии (ТОРС). Первоначально считалось, что молодые люди менее подвержены инфицированию, поскольку экспрессия АПФ-2 в легочной ткани увеличивается с возрастом. Однако эти данные кажутся неубедительными из-за отсутствия возрастных изменений в экспрессии рецепторов [16].

По данным Chan S.L и Kudo M, в различных отчетах о COVID-19 указано, что у 2–11% пациентов с COVID-19 наблюдались сопутствующие заболевания печени. У пациентов с нарушенными печеночными резервами SARS-CoV-2 может вызывать дополнительное повреждение печени или печеночную декомпенсацию. Кроме того, потенциальное иммуносупрессивное действие SARS-CoV-2 может привести к реактивации вируса у пациентов с COVID-19 и хроническим вирусным гепатитом (рис. 1). Антиретровирусные препараты, такие как лопинавир/ритонавир, противогрибковые препараты, антибиотики и другие препараты, необходимые для лечения SARS-CoV-2 и связанного с ним воспаления, могут вызывать лекарственно-индуцированное повреждение печени или реактивацию вируса гепатита В. Этот цитотоксический эффект препарата, наряду с предполагаемой репликацией вируса SARS-CoV-2 в гепатоцитах, может повреждать оставшуюся паренхиму у пациентов с циррозом печени и ухудшать их прогноз. Карантин, вызванный COVID-19, привел к социальной изоляции, малоподвижному образу жизни и увеличению потребления обработанных пищевых продуктов, которые являются неблагоприятными метаболическими антагонистами у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen K.G, Rambaut A, Lipkin W.I, Holmes E.C, Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. (2020) 26:450–2. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9

2. Boni M.F, Lemey P, Jiang X, Lam T.T, Perry B.W, Castoe T.A, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. Nat Microbiol. (2020) 5:1408–17. doi: 10.1038/s41564-020-0771-4

3. Corman V.M, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. Adv Virus Res. (2018) 100:163– 88. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001

4. Day T, Gandon S, Lion S, Otto S.P. On the evolutionary epidemiology of SARSCoV-2. Curr Biol. (2020) 30:R849–57. doi: 10.1016/j.cub.2020.06.031

5. Dudas G, Carvalho LM, Rambaut A, Bedford T. MERS-CoV spillover at the camel-human interface. Elife. (2018) 7. doi: 10.7554/eLife.31257

6. Duffy S, Shackelton L.A, Holmes E.C. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. Nat Rev Genet. (2008) 9:267–76. doi: 10.1038/nrg2323

7. Funk M, Ash C. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. Science. (2020) 369: 1255–60. doi: 10.1126/science.369.6508.1203-o

8. Graham R.L, Baric R.S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. J Virol. (2010) 84:3134– 46. doi: 10.1128/JVI.01394-09

9. Lai M.M, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. (1997) 48:1–100. doi: 10.1016/S0065-3527(08)60286-9

10. Lam T.T, Jia N, Zhang Y.W, Shum M.H, Jiang J.F, Zhu H.C, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. (2020) 583:282– 5. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0

11. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. J Med Virol. (2020) 92:602–11. doi: 10.1002/jmv.25731

12. Moeller N.H, Shi K, Demir Ö, Belica C, Banerjee S, Yin L, et al. Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN. Proc Natl Acad Sci USA. (2022) 119:e2106379119. doi: 10.1073/pnas.2106379119

13. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-

CoV-2. Natl Sci Rev. (2020) 7:1012–23. doi: 10.1093/nsr/nwaa036

14. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. Nature. (2021) 592:438–43. doi: 10.1038/s41586-021-03402-9

15. Woo P.C, Lau S.K, Lam C.S, Lau C.C, Tsang A.K, Lau J.H, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. J Virol. (2012) 86:3995–4008. doi: 10.1128/JVI. 06540-11

16. Zhao Z, Li H, Wu X, Zhong Y, Zhang K, Zhang Y.P, et al. Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications. BMC Evol Biol. (2004) 4:21. doi: 10.1186/1471-2148-4-21

17. Zhou P, Yang X.L, Wang X.G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. (2020) 579:270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

18. Alimukhamedov D. et al. Hygienic analysis of microclimate parameters influence on workers'health in plants manufacturing polymer products //Научные исследования 2022. – 2022. – С. 128-130.

19. Алимухамедов Д. Ш. Режим питания при атеросклерозе и других заболеваниях системы кровообращения //Болезни кровообращения. – 2025. – Т. 1. – №. 4. – С. 30-34.

20. Бурибоев Э. М., Азизова Ф. Л. Метабиологическое действие табачных изделий на иммунитет человека //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 12. – С. 213-218.