



**Электронный периодический
рецензируемый
научный журнал**

«SCI-ARTICLE.RU»

<http://sci-article.ru>

№103 (март) 2022

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДКОЛЛЕГИЯ.....	3
ЖИГАНОВА ТАТЬЯНА ВИКТОРОВНА. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОБРАБАТЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ.....	10
СААКЯН ЭГИНЕ АРТАКОВНА. КУЛЬТУРОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ИЗУЧЕНИЯ ТВОРЧЕСТВА А. РЕМИЗОВА В АРМЯНСКОЙ АУДИТОРИИ.....	15
ТЕМБАУЕВА DAYANA. ВИДЫ ГЛЭМПИНГА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКИ	22
МИРОНОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА. ИППОТЕРАПИЯ КАК МЕТОД РЕАБИЛИТАЦИИ	31
АБУЛЬХАНОВА МИЛЕНА САМИРОВНА. ЭВОЛЮЦИЯ ТОПЛИВНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КАТАРА В ПЕРИОД КАТАРСКОГО ДИПЛОМАТИЧЕСКОГО КРИЗИСА	39
НАДЬКИН ТИМОФЕЙ ДМИТРИЕВИЧ. ИСТОРИЯ МОРДОВИИ ПОСТСОВЕТСКОГО ПЕРИОДА В СОВРЕМЕННОЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ ИСТОРИОГРАФИИ	53
НАДЬКИН ТИМОФЕЙ ДМИТРИЕВИЧ. ФЕНОМЕН НЕОЯЗЫЧЕСТВА В КОНФЕССИОНАЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ ПОСТСОВЕТСКОЙ РОССИИ.....	57
ХАЛИМОВ АСКАР ЗУФАРОВИЧ. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ	62
МАСКАЕВА ВЕРА АЛЕКСАНДРОВНА. МЕТОДЫ И ФОРМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЖАНРА СКАЗКИ НА УРОКЕ РОДНОЙ (МОРДОВСКОЙ) ЛИТЕРАТУРЫ	66
НЕЧАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ. ВИД ГРАВИТАЦИОННО-ВОЛНОВЫХ КАНАЛОВ НЕБЕСНЫХ ТЕЛ С ЗЕМЛИ ПО МАТЕРИАЛАМ НАБЛЮДЕНИЙ, ВЫПОЛНЕННЫХ Н.А. КОЗЫРЕВЫМ	71
ОСТРОВСКАЯ ГАЛИНА ИВАНОВНА. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ ХУДОЖЕСТВЕННОГО ОБРАЗА МУЗЫКАЛЬНЫХ ПРОИЗВЕДЕНИЙ НА ЗАНЯТИЯХ В ДЕТСКОМ САДУ	77
ABILOV PULAT MELISOVICH. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19..	87

МЕДИЦИНА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19

Abilov Pulat Melisovich

ассистент

Ташкентская Медицинская Академия

преподаватель

*Ирискулов Б.У., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
Нормальной и патологической физиологии ТМА: Бобоева З.Н., кандидат
биологических наук,, доцент кафедры Нормальной и патологической
физиологии ТМА*

Ключевые слова: пандемия; острый респираторный дистресс-синдром, COVID-19; SARS CoV-2

Keywords: pandemic; acute respiratory distress syndrome, COVID-19; SARS CoV-2

Аннотация: Пандемия коронавирусной болезни (COVID)-19 вызвала быструю реакцию научных кругов и сообщество для выяснения патогенеза тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV)-2, индуцированное повреждением легких, и разработать эффективные терапевтические средства. Клинические данные указывают, что тяжелая форма COVID-19 чаще всего проявляется как острое заболевание, вызванное вирусной пневмонией респираторный дистресс-синдром (ОРДС), клиническое состояние, механистически лучше всего понимаемое на фоне пневмонии, вызванной вирусом гриппа А. Подобно гриппу, пожилой возраст стал ведущим фактором риска развития тяжелой формы COVID-19. В этом обзоре мы попытались соединить текущее понимание цикла репликации SARS-CoV-2 и реакции хозяина к клинической картине COVID-19, заимствуя концепции из индуцированных вирусом гриппа А патогенеза ОРДС и обсуждение того, как эти идеи влияют на наше развивающееся понимание ОРДС, вызванный COVID-19.

Abstract: The coronavirus disease (COVID)-19 pandemic has elicited a swift response by the scientific community to elucidate the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)-2-induced lung injury and develop effective therapeutics. Clinical data indicate that severe COVID-19 most commonly manifests as viral pneumonia-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS), a clinical entity mechanistically understood best in the context of influenza A virus-induced pneumonia. Similar to influenza, advanced age has emerged as the leading host risk factor for developing severe COVID-19. In this review we connect the current understanding of the SARS-CoV-2 replication cycle and host response to the clinical presentation of COVID-19, borrowing concepts from influenza A virus-induced ARDS pathogenesis and discussing how these ideas inform our evolving understanding of COVID-19-induced ARDS.

УДК 616.98:578.834-02-036-092

Актуальность. Распространение нового коронавируса (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2, или SARS-CoV-2) бросил вызов возможностям систем здравоохранения как политическая угроза для всего мира. [8] По состоянию на июль 2020 года коронавирусная болезнь (COVID)-19 пандемия привела к более чем 12 миллионам случаев заболевания и более 550 000 подтвержденных смертей, хотя реализация мер социального дистанцирования и ношение масок смягчили распространение вируса во многих частях мира. [10]

Цель исследования. Выявить современные патогенетические механизмы возникновения коронавирусной инфекции, вызванной SARS CoV-2.

Тем не менее, его высокая проходимость предвещает дальнейшие волны заражения, что требует дальнейших усилий по полному выяснению его патогенеза и определить предполагаемые терапевтические мишени. Смертность от SARS-CoV-2 заражение происходит в основном путем развития вирусной пневмонии, вызванной острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), клиническое состояние, лучше всего понимаемое в контексте инфекции вируса гриппа А (гриппа). [2, 5] В то время как точные механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и как определенные факторы хозяина повышают риск развития тяжелого заболевания остается неясным, один фактор стал доминирующим предиктором тяжести заболевания и риска смертности. Во время пандемии отмечены показатели летальности 15-20% среди пациентов старше 80 лет по сравнению с < 1% у пациентов моложе 50 лет. В этом обзоре мы рассматриваем клинически значимые механизмы патофизиологии ОРДС, индуцированного гриппом, обсудить их значение для COVID-19.

В патофизиологии и как они контрастируют с клиническими данными, характерными для COVID-19, и изучение характерных процессов биологического старения, которые могут лежать в основе возрастной предрасположенности к тяжелому COVID-19.

Цикл репликации вируса и клиническая картина SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-вирус с положительной оболочкой — принадлежит к роду бетакоронавирусов. Он имеет 79% общей последовательности РНК с патогеном, вызвавшим эпидемию атипичной пневмонии 2003–2004 гг., SARS-CoV. [6] Структурно оба вируса содержат шип (S)- белок на их оболочке, который после его ферментативной активации через протеазы хозяина и последующее связывание с человеческим рецептором ACE2 опосредует слияние вирусов и эндоцитоз [7]

Оказавшись внутри клетки, вирусный геном транскрибируется вирусной РНК-зависимой РНК полимеразы, а затем транслируется рибосомами хозяина для синтеза вирусных белков. В дальнейшем зрелые вирионы собираются в цитоплазме, где они готовятся к экзоцитозу [1]. SARS-CoV обладает тропизмом к реснитчатым эпителиальным клеткам дыхательных путей и пневмоцитам II типа, что обусловлено его зависимостью как от рецептора ACE2 человека, так и от хозяина мембранной сериновой протеазы TMPRSS2 для расщепления S-белка и последующей активации [4].

Хотя SARS-CoV-2 разделяет этот механизм тропизма и инвазии, он также приобрел фурин сайт расщепления, который позволяет подвергать слитый домен S-белка воздействию вездесущих фуриновых протеаз [3]

Эти фуриновые протеазы обнаружены на мембранах множества клеток по всему телу, которые также экспрессируют ACE2, включая эндотелиальные клетки сосудов. [10] Этот расширенный тропизм в конечном итоге приводит к повышенной инфекционности, а также к новым клиническим последствиям по сравнению с SARS-CoV-инфекция.

Текущие модели трансмиссивности SARS-CoV-2 установили средний инкубационный период 5 дней, при этом вирусная нагрузка достигает максимума до появления симптомов и монотонно снижается. Вирусная нагрузка выявляется на мазках из носоглотки/ротоглотки в течение минимального периода времени 8 дней и в среднем 20 дней с момента появления симптомов, согласно последним сообщениям [6]

Хотя максимальная продолжительность выделения вируса остается неясной, она, вероятно, уменьшается к 40 дню в большинстве случаев. Существует значительная вариабельность симптомов, сообщаемых во время ранней симптоматической фазы инфекции, начиная от легких конституциональных симптомов, таких как лихорадка, утомляемость, сухой кашель и диарея, боль в горле и потеря вкуса; некоторые случаи остаются полностью бессимптомными в этой фазе. У многих пациентов эти продромальные симптомы затем наступает легочная фаза инфекции, характеризующаяся респираторными симптомами и результаты, включая одышку, рентгенографические легочные инфильтраты и гипоксемию.

Большинство заболеваемости и смертности, связанные с COVID-19, происходят в следующей воспалительной фазе, характеризующейся нарушением регуляции иммунного ответа и гиперкоагуляцией, что связано с опасными для жизни осложнениями, включая сердечную и почечную недостаточность, цереброваскулярные заболевания и ОРДС. Наконец, среди выживших следует фаза восстановления, в которой воспаление разрешается и восстанавливается поврежденная легочная ткань, в конечном итоге восстановление гомеостаза системы органов.

Об опасных для жизни последствиях, связанных с воспалительной фазой, ОРДС был зарегистрирован как наиболее часто встречающиеся, представляющие значительную часть пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации в отделениях интенсивной терапии.

Текущее понимание вирусного ОРДС и иммунного ответа хозяина

Берлинские критерии определяют ОРДС как острую гипоксическую дыхательную недостаточность после острого события (например, респираторная вирусная инфекция), которая проявляется двусторонними легочными инфильтратами при отсутствии чисто кардиогенной или гидростатической этиологии.

ОРДС – это гетерогенный клинический синдром, охватывающий целый ряд эндотипов, требующих дальнейшей характеристики для разработки эффективных терапевтических средств. Был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии ОРДС, вызванного вирусной пневмонией, особенно в контексте

гриппа [3] Каноническое понимание ОРДС, вызванного гриппом начинается с присутствия его одноцепочечной РНК генома в цитоплазме клеток респираторного эпителия. Цитоплазматическая вирусная РНК запускает секрецию интерферонов типа I и III (IFN-I и IFN-III) и провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 посредством активации хорошо законсервированных внутриклеточных иммунных путей, таких как как Toll-подобные рецепторы (TLR), митохондриально-ассоциированные антивирусные сигнальные (MAVS) белки, и NOD-, LRR- и пириновый домен, содержащий белок 3 (NLRP3) инфламмасому [3].

Индукция этих противовирусных путей приводит к усилению интерферон-стимулированных генов и генов, регулируемых ядерным фактором-кВ, а также рекрутирование эффекторных и регуляторных иммунных клеток. Альвеолярные макрофаги реагируют на эти сигналы фагоцитозом. Инфицированные и апоптотические эпителиальные клетки, способствуя клиренсу вируса и секретируя больше про- воспалительные и хемотаксические цитокины, включая ИЛ-6 и ИЛ-8, характерные для провоспалительного ответа макрофагов. Эти легочные эпителиальные клетки и альвеолярные макрофаги работают синергетически, рекрутируя другие типы иммунных клеток, индуцируя инвазию нейтрофилов и естественных киллеров (NK) и дифференцировку циркулирующих моноцитов в моноцитарные макрофаги и дендритные клетки (ДК).

В рамках врожденного иммунного ответа нейтрофилы и NK-клетки рекрутируются в легкие паренхимы в ответ на секрецию хемотаксических цитокинов, включая CCL2, CCL5, CXCL8 и CXCL10. Нейтрофилы вызывают неспецифический некроз эпителиальных клеток посредством секреции многих эффекторных соединений, в том числе нейтрофильных внеклеточных ловушек. В то время как эти процессы оказывают защитное действие против вируса гриппа и других возбудителей, они также способствуют повреждению легких, если их не остановить. Точно так же NK-клетки активно рекрутируются во время гриппозной инфекции и оказывают как пронекротическое, так и -апоптотическое действие через секрецию цитотоксических гранзимов и перфоринов; действительно, чрезмерное опосредованное NK-клетками цитотоксичность связана со смертельным исходом от гриппозной инфекции в результате неконтролируемого повреждения легких.

Инфильтрирующие макрофаги и ДК, происходящие из моноцитов, вносят дополнительный вклад в иммунную систему ответ путем секреции других провоспалительных молекул, включая TNF- α и оксид азота.

Известно, что он способствует очищению от гриппа и альвеолярному повреждению за счет индукции эпителиальных клеток и апоптоз. ДК также соединяют врожденную и адаптивную иммунные системы путем отбора проб вирусные антигены из альвеол легких и мигрирующие в дренирующие лимфатические узлы. Там они действуют как антигенпрезентирующие клетки для наивного CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки, активируя их для расширения и созревания антиген-специфическим образом, после чего мобилизуются в легкие.

В легких, CD8⁺ Т-клетки индуцируют лизис клеток, представляющих вирусные антигены, и CD4⁺ Т-клетки модулируют воспалительную реакцию множеством способов, включая секрецию дополнительных цитокинов, таких как интерферон II типа (IFN-II).

Эти иммунные процессы приводят к активной элиминации вируса гриппа за счет тяжелого поражения легких в результате разрушения эпителиальных клеток и длительного воспаления, проявляющееся как ОРДС у части пациентов. Интересно, что посмертные исследования пациентов, которые умерли от вызванного гриппом ОРДС, показали неопределяемую вирусную нагрузку у большинства пациентов, предполагая, что прямые цитотоксические эффекты вируса не являются единственными причинами смертности.

Неспособность хозяина ослабить воспаление и восстановить поврежденную легочную ткань в значительной степени способствует этому распространению вируса. Эти открытия вызвали значительный интерес к физиологическим процессам, которые опосредуют разрешение воспаления и восстановление повреждения легких, и как они вносят свой вклад в заболеваемость и смертность, вызванную вирусной пневмонией, связанной с ОРДС. Многие компоненты, ответственные за опосредование фазы восстановления, были идентифицированы, в том числе FOXP3+ регуляторные Т (Treg) клетки. Treg клетки хорошо известны своей ролью в стимулировании иммунной самопереносимостью за счет негативной регуляции CD4+ Т-клеток, но они также служат другим гомеостатическим функциям, опосредуя разрешение воспаления путем ингибирования провоспалительных эффектов макрофагов и усиление их фагоцитарной активности.

Клетки Treg также способствуют пролиферации эпителиальных клеток легких за счет секреции амфирегулина, лиганд рецептора эпидермального фактора роста и фактор роста кератиноцитов. Данные процессы модулируют иммунный ответ хозяина и помогают восстановить легочную паренхиму и гомеостаз. Следовательно, их потенциальная неисправность частично объясняет широкий спектр исходов среди пациентов с ОРДС, вызванным вирусом гриппа.

Взгляд на ОРДС, вызванный COVID-19

Неоднородность клинических проявлений COVID-19 побудила концептуализации новых парадигм респираторных заболеваний в попытке объяснить наблюдали изменчивость и индивидуализировали клиническое ведение COVID-19.

Иммунный ответ хозяина предполагал иммунную сигнатуру, состоящую из повышенных сывороточных цитокинов (в частности, IL-1 β , IL-6 и TNF- α), нарушенных реакций интерферона и периферической лимфопении как маркера тяжелого заболевания; другие ассоциированные сывороточные маркеры воспаления включают повышенный уровень ферритина, лактатдегидрогеназы, d-димера, С-реактивного белка и факторы свертывания. Кроме того, транскрипционное профилирование эпителиальных клеток легких после инфекций SARS-CoV-2 и гриппа *in vitro* было выявлено а нелогичное подавление IFN-I и передача сигналов -III в ответ хозяина на оба этих вируса и общий цитокин сигнатура (включая IL-6 и TNF- α). Напротив, специфический для SARS-CoV-2 иммунитет сигнатура, идентифицированная *in vitro*, характеризовалась высокой передачей сигналов IFN-II и хемокиновой экспрессии относительно гриппа.

Нарушение реакции интерферона-I и -III с COVID-19 и гриппом связаны. Так, нарушенный ответ хозяина IFN-I и -III по сравнению с другими вирусами и тяжесть COVID-19 коррелирует со степенью нарушения. Геномы гриппа и SARS-CoV

кодируют неструктурный белок 1 (NS1), который противодействует передаче сигналов IFN-I и -III;

Точно так же белки SARS-CoV-2 ORF6, ORF8 и их нуклеокапсид также ингибируют IFN-I передача сигналов *in vitro*. Консервативная природа NS1 в сочетании с COVID-19 связанного нарушения IFN-I и -III, предполагает, что SARS-CoV-2 имеет общие факторы вирулентности с SARS-CoV, которые также повторяются при гриппозной инфекции. IFN-I модулирует про-воспалительной реакции макрофагов, что позволяет предположить, что снижение уровня IFN-I может объяснить гиперовоспалительное состояние, связанное с COVID-19. Однако фармакологическое ингибирование передачи сигналов IFN-I в клетках, инфицированных SARS-CoV-2, *in vitro* не увеличивал продукцию цитокинов, что свидетельствует о нарушении секреции IFN-I.

Тем, не менее этих данных недостаточно, чтобы объяснить тяжелое гиперовоспалительное состояние COVID-19. IFN-III (или IFN- λ) выполняет те же функции, что и IFN-I, но более эффективно способствует элиминации гриппа не вызывая чрезмерного воспаления. IFN-III необходим для опосредования начального ответа на грипп, играя неповторяющуюся роль в регуляции тканеразрушающего свойства нейтрофилов, а также в потенцировании CD8+.

Иммунитет Т-клеток памяти против гриппа, индуцируя миграцию дендритных клеток в дренирующие лимфатические узлы. Эти наблюдения сделали фармакологический IFN- λ кандидатом для лечения COVID-19.

Хотя исследования на мышах вредного воздействия IFN- λ на восприимчивость хозяина к вторичным бактериальным инфекциям вызывают опасения по поводу его безопасности. Тем не менее, учитывая наблюдение, что эти провоспалительные молекулы способны ограничивать репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* продолжающиеся клинические испытания подтверждают терапевтическую пользу экзогенного IFN-I и введение IFN-III для лечения COVID-19.

Выводы. Таким образом, подытоживая вышеизложенное, наиболее правильным патогенетическим механизмом возникновения коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 является реакция цитокинового шторма, направленного не только на удаление вируса, но и повреждая здоровые ткани организма. Разработки регулирования действия цитокинового шторма ведутся, и положительным считается введение иммуномодуляторов ратсительного происхождения.

Литература:

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
2. Broggi A, Ghosh S, Sposito B, Spreafico R, Balzarini F, Cascio AL, Clementi N, Santis MD, Mancini N, Granucci F, Zanoni I. Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science* 2020.
3. Cai Y, Zhou H, Zhu Y, Sun Q, Ji Y, Xue A, Wang Y, Chen W, Yu X, Wang L, Chen H, Li C, Luo T, Deng H. Elimination of senescent cells by beta-galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Res* 2020.
4. Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, Hartmann R, Schaubmar AR, Failing K, Drosten C, Weber F. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem* 2020
5. Lagunas-Rangel FA, Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN-gamma ratio could be