



УДК 616.98:578.834-02-036-092

DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598

Абатуров А.Е. , Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Патогенез COVID-19

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(2):133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598

Резюме. В статье на основании литературных источников представлены современные данные об основных патогенетических особенностях коронавирусной инфекции, связанной с вирусом SARS-CoV-2, вызвавшим в 2019 году, по определению Всемирной организации здравоохранения, пандемию. В литературном обзоре подробно освещены процессы связывания вируса SARS-CoV-2 с рецептором клеток человека, которые экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), а также интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают таргетные органы (легкие, пищеварительный тракт, сердце, центральную нервную систему и почки) и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа. Описаны существующие способы медикаментозного воздействия, препятствующие инфицированию человека вирусом SARS-CoV-2. Выделены основные эпидемиологические моменты инфицирования вирусом SARS-CoV-2, указывающие на преимущественное поражение пожилых людей и чаще лиц мужского пола в связи с более высоким уровнем экспрессии ACE2, в большей степени в альвеолоцитах, чем у лиц женского пола. Продемонстрированы механизмы развития ответной реакции врожденной и адаптивной иммунной системы макроорганизма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2. Представлены терапевтические стратегии, связанные с влиянием на различные этапы жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2: интернализацию — использование солитабных доменов S-белка, антител против S-белка, одноцепочечного переменного фрагмента антител к ACE2 или ингибирования гликозилирования клеточных рецепторов, блокирования взаимодействия S-протеина вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 и подавления интернализации вируса за счет назначения препаратов хлорохин и гидроксихлорохин; репликацию — ингибирование вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой и применение фавипиравира, нуклеозидного противовирусного препарата триазавирина, антиретровирусных препаратов (лопинавира в сочетании с ритонавиром), нелфинавира, рибавирина, галидесвира, умифеновира, ингибиторов химотрипсинаподобной протеазы (цинансерина, флавоноидов) и папаиноподобной протеазы. Вышеперечисленные терапевтические методы в ближайшем будущем будут направлены на предупреждение развития и лечение как острого респираторного дистресс-синдрома, так и состояний, обусловленных поражением других таргетных органов при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; острый респираторный дистресс-синдром; патогенез; иммунный ответ; ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа

Введение

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 (coronavirus disease 2019 — COVID-19; прежде — 2019-nCoV), вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в декабре 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики, а 30 января 2020 года Чрезвычайный комитет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) объявил глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения [60].

Коронавирусы — это положительные одноцепочечные крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы, которые впервые были описаны в 1966 году Turell и Вупое как возбудители острых респираторных инфекций [59]. Различают четыре субсемейства коронавирусов: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. Вирус SARS-CoV-2 является бета-коронавирусом. Геном вируса SARS-CoV-2 высокоомологичен с геномом вируса SARS-CoV, который вызвал острый респираторный

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Абатуров Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 1 и медицинской генетики; ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

торный дистресс-синдром (ОРДС) у тысячи людей в 2003 году. Однако COVID-19 характеризуется более низкой степенью тяжести и летальности, чем SARS-CoV-ассоциированный ОРДС. Вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает пожилых людей и чаще лиц мужского, чем женского пола [52, 74]. Инокуляция SARS-CoV-2 в дыхательные пути человека вызывает подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия и сопровождается гибелью эпителиоцитов. Вирус SARS-CoV-2 проникает через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева в периферическую кровь [79] и в последующем поражает целевые органы — легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2 — ACE2). Предполагается, что основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких. Первоначально вирус SARS-CoV-2 связывается с поверхностными шипиками, организованными S-белком, с протеином ACE2, который расположен на клеточной мембране макроорганизма, затем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа (рис. 1) [16, 24, 33, 68].

Связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором клеток человека

Основным рецептором клеток, с которым связывается шиповидный S-белок (spike protein) вируса SARS-CoV-2, был идентифицирован фермент ACE2 [69].

S-белок

Шиповидный S-белок, закрепленный в оболочке коронавируса, представляет собой тримерный остроконечный гликопротеин, молекула которого состоит из трех доменов: эктодомена, домена мембранного якоря и короткого внутриклеточного хвоста (рис. 2) [62].

Эктодомен состоит из рецептор-связывающей субъединицы S1 и мембраносвязанной субъединицы S2. Рецептор-связывающая субъединица S1 содержит два независимых домена: N- (N-terminal domain — NTD) и С-терминальный домен (C-domain — CD). Домен CD S-белка вируса SARS-CoV-2 представляет собой рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain — RBD), который распознает в качестве своего рецептора протеин ACE2. Необходимо отметить, что область RBD SARS-CoV-2 является основной мишенью для нейтрализующих антител [41, 62].

Ангиотензинпревращающий фермент 2

Протеин ACE2 представляет собой цинк-зависимую пептидазу, являющуюся ферментом ренин-ангиотензиновой системы и играющую ключевую роль в регуляции артериального давления. Ген ACE2 человека был картирован на X-хромосоме. Протеин ACE2 является трансмембранным гликопротеином I типа, молекула которого содержит два домена: каталитический внеклеточный N-терминальный пептидазный (peptidase domain — PD) и трансмембранный С-терминальный домены (рис. 3).

Каталитический домен содержит активный сайт цинк-металлопептидазы — цинк-связывающий мотив

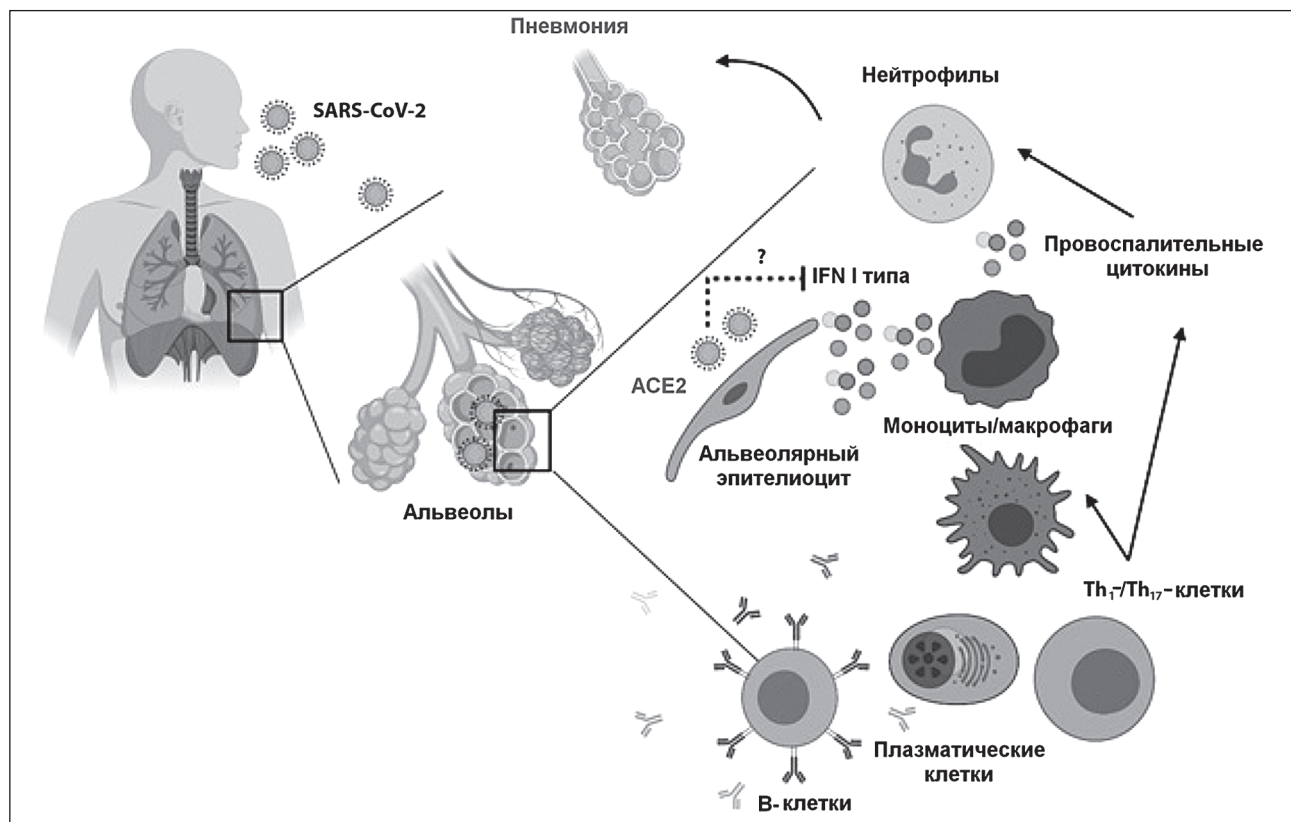


Рисунок 1. Общая схема патогенеза COVID-19 [44]

HEMGN, а С-терминальный домен протеина ACE2 на 48 % идентичен аминокислотной последовательности коллектрина. Коллекترین является некаталитическим протеином, который играет ключевую роль в реабсорбции аминокислот в почках, пролиферации панкреатических β-клеток и экзоцитозе инсулина [2].

Пептидазный домен стереохимически имеет пространственную структуру, похожую на коготь, с двумя долями, между которыми в глубокой полости располагается ферментативный активный сайт ACE2. Протеин ACE2 преимущественно экспрессируется в альвеолах I типа (alveolar epithelial type I cells — АЕС I), особенно АЕС II типа (экспрессия ACE2 отмечается у 83 % АЕС II типа), кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря [45, 71, 80].

Альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии ACE2, что позволяет объяс-

нить причину преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а также вероятность возникновения у некоторых пациентов абдоминального и диспептического синдромов. Эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой, ротовой полости и особенно языка также высоко экспрессируют ACE2, поэтому ношение защитной маски является необходимым профилактическим мероприятием. В то же время селезенка, тимус, лимфатические узлы, костный мозг и иммунные клетки являются ACE2-негативными [https://www.cusabio.com/c-20982.html].

Для лиц мужского пола характерен более высокий уровень экспрессии протеина ACE2 в клетках АЕС, чем у лиц женского пола [54].

Представляет интерес тот факт, что все пептидазы, включая мембранную аланинаминопептидазу (alanyl aminopeptidase, membrane — ANPEP), дипептидилпептидазу 4 (dipeptidyl peptidase 4 — DPP4) и глутамил-аминопептидазу (glutamyl aminopeptidase — ENPEP), проявляют паттерны экспрессии, подобные распределению уровня экспрессии ACE2 в различных тканях

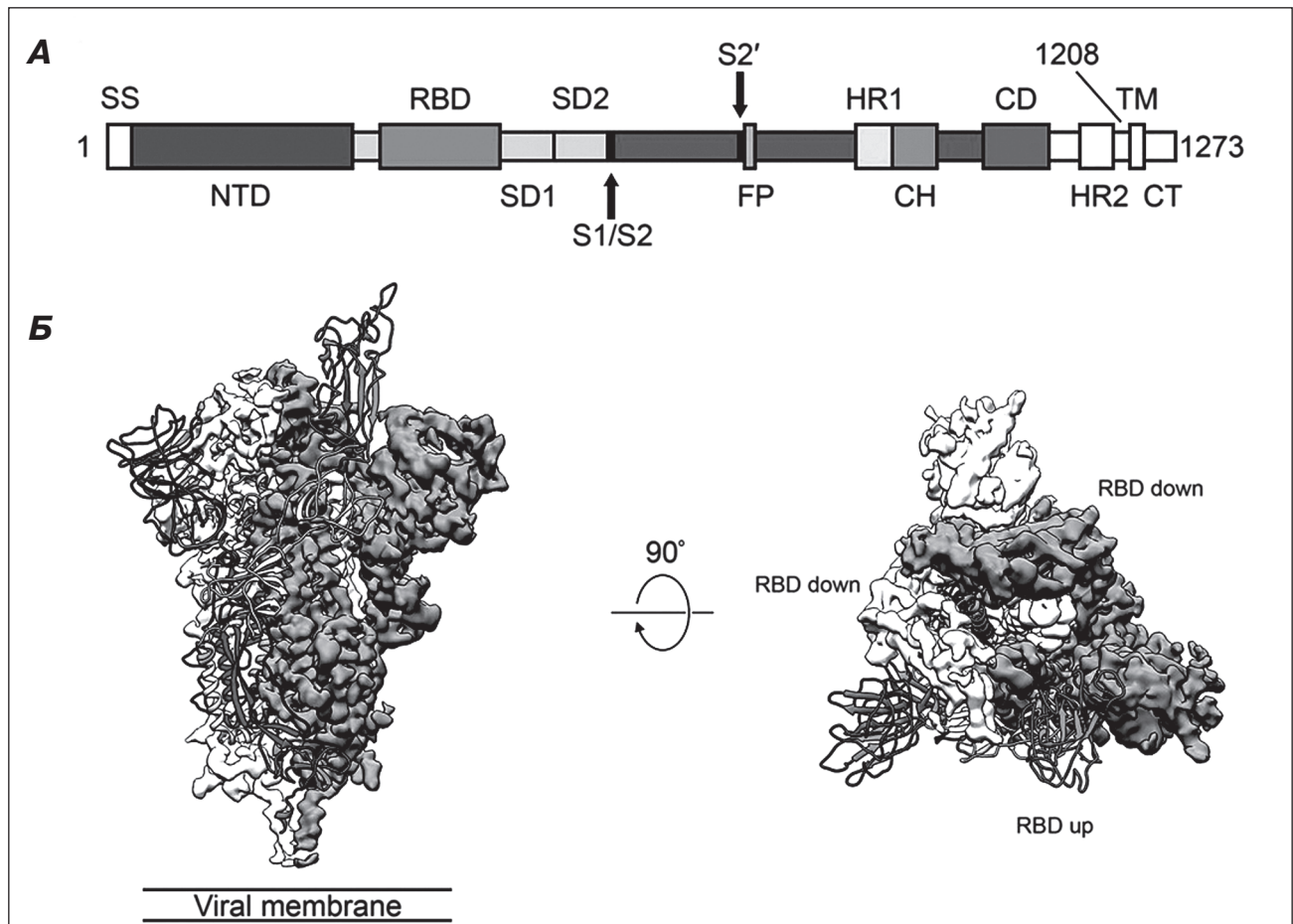


Рисунок 2. Структура S-белка вируса SARS-CoV-2 [69]

Примечания: А — доменное строение молекулы S-белка вируса SARS-CoV-2: SS (signal sequence) — сигнальная последовательность; S1/S2, S2' — сайты расщепления протеазой; FP (fusion peptide) — пептид слияния; HR1 (heptad repeat 1) — гептадный повтор 1; CH (central helix) — центральная спираль; CD (connector domain) — коннекторный домен; HR2 (heptad repeat 2) — гептадный повтор 2; TM (transmembrane domain) — трансмембранный домен; CT (cytoplasmic tail) — цитоплазматический хвост. Стрелками обозначены сайты расщепления протеазой. Б — вид сбоку и сверху префузионной структуры S-белка вируса SARS-CoV-2 с одним RBD.

человека. Предполагают, что глутамиламинопептидаза (glutamyl aminopeptidase — ENPEP) является вторым вероятным рецептором CoV человека [45].

Протеин ACE2 функционирует как монокарбокси-пептидаза, которая катализирует расщепление ангиотензина II (Ang II) с образованием ангиотензина 1–7 (Ang 1–7). Вазоактивный пептид Ang II, в генерации которого из Ang I участвует ACE, ответствен за системную вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, пептид Ang 1–7 противостоит действию пептида Ang II, вызывая вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты [2].

Протеин ACE2 участвует не только в регуляции артериального давления человека. Кроме того, что протеин ACE2 является мощным ингибитором активности ренин-ангиотензиновой системы, который, катализируя превращение Ang II в Ang 1–7, индуцирует вазодилатацию, вызывает натрийурез и ингибирует активность воспалительного процесса, он также является рецептором коронавируса SARS-CoV и SARS-CoV-2 и взаимодействует с транспортерами аминокислот и интегринами [27].

Взаимодействие S-белка вируса SARS-CoV-2 с ACE2

Взаимодействие SARS-CoV с ACE2 инициируется проникновением RBD тримеров S-белка вируса SARS-CoV-2 в гидрофобный карман каталитического домена протеина ACE2. Анализируя полноразмерную структуру протеина ACE2, сотрудники лаборатории Чжоу Цян обнаружили, что данный белок существует в форме димера, который как в открытой, так и в закрытой конформации содержит интерфейс, взаимодействующий с коронавирусами. Домен RBD S-белка вируса SARS-CoV-2 распознает внеклеточный пептидазный домен протеина ACE2 в основном полярными аминокислотными остатками [73].

Необходимо отметить, что протеин ACE2 функционирует как рецептор вируса SARS-CoV-2 независимо от пептидазной активности PD. Прикрепление S-белкового тримера вируса SARS-CoV-2 к структуре димера ACE2 предполагает одновременное связывание двух тримеров белка S с димером ACE2 [73].

Аминокислотная последовательность RBD S-белка вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 гомологична на 72 %. Сравнение процессов взаимодействия доменов RBD S-протеина вирусов SARS-CoV-2 и SARS-CoV с протеином ACE2 выявило некоторые вариации структуры S-протеинов различных коронавирусов. Так, RBD S-белка вируса SARS-CoV-2 отличается наличием

ем в петле RBD гибких глицильных остатков, в то время как петля RBD S-белка вируса SARS-CoV содержит жесткие пролильные остатки. Молекулярное моделирование показало, что RBD S-белка вируса SARS-CoV-2 обладает значительно большим аффинитетом к протеину ACE2, чем RBD S-белка вируса SARS-CoV [7]. Степень аффинитета S-белка вируса SARS-CoV-2 к ACE2 в 10–20 раз выше, чем у S-белка его близкородственного вируса SARS-CoV [69]. Высокий уровень аффинитета связан с наличием остатка фенилаланина F⁴⁸⁶ в гибкой петле RBD, обеспечивающего свободное проникновение в глубокий гидрофобный карман ACE2 [7, 63].

Мутации гена S-белка могут сопровождаться изменением аффинитета коронавируса к протеину ACE2. Так, одиночная мутация N501T (соответствующая мутации S⁴⁸⁷T вируса SARS-CoV) сопровождается значительным повышением уровня аффинитета RBD S-белка к ACE2 человека [63].

Связывание вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 индуцирует повышенную экспрессию последнего, что может привести к повреждению АЕС II типа, которое, в свою очередь, может вызвать ряд системных патологических реакций [54].

Медикаментозное противодействие процессу связывания S-белка с мембраноассоциированным ACE2 является одним из терапевтических направлений, препятствующих инфицированию человека вирусом SARS-CoV-2. В частности, считают, что использование растворимых рецепторов ACE2 [3] или внеклеточного домена ACE2 в качестве приманки для связывания с S-белком; антител, направленных против ACE2, или одноцепочечного антительного фрагмента (scFv); комплекса, состоящего из антительного фрагмента Fc и экстрацеллюлярного домена ACE2, блокирует связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором и препятствует инфицированию клеток [26, 75]. Клетки-мишени, экспрессирующие ACE2, в организме человека преимущественно располагаются в тканях легких и пищеварительного тракта. Большой S-белок на поверхности коронавируса связывается с ACE2 на инфицированных клетках, что приводит к проникновению в клетку комплекса SARS-CoV-2/ACE2. Использование солютабных доменов RBD S-белка, антител против S-белка, одноцепочечного вариабельного фрагмента антител к ACE2 (scFv) позволяет блокировать это взаимодействие и предупреждать инфицирование клетки макроорганизма. Синтетический солютабный рецептор-связывающий домен S-белка или scFv, связываясь с ACE2, препятствует связыванию вируса с мембрано-связанным ACE2. Внеклеточный домен ACE2, слитый с фрагментом Fc антител к S-белку, блокирует корона-вирус [26].

Также продемонстрировано, что противомаларийный препарат хлорохин, препятствуя гликозилированию клеточных рецепторов, блокирует взаимодействие S-протеина вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 [9].

Представляет интерес то, что некоторые SARS-CoV-специфические нейтрализующие антитела (m396, CR3014), которые нацелены на сайт связывания ACE2

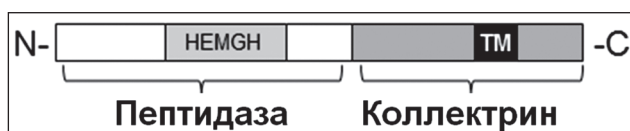


Рисунок 3. Доменная структура молекулы ACE2 [2]

Примечание: молекула ACE2 состоит из двух доменов: домена пептидазы на N-конце с одним активным сайтом (HEMGN) и трансмембранного домена (TM), гомологичного с коллектрином.

с вирусом SARS-CoV, не связывают S-белок вируса SARS-CoV-2 [56].

Однако присутствие ACE2 не является достаточным для того, чтобы произошла интернализация вируса. Например, некоторые эндотелиальные клетки и клеточные линии кишечника человека, экспрессирующие ACE2, не инфицируются SARS-CoV, в то время как клетки без определяемого уровня экспрессии ACE2, такие как гепатоциты, могут быть инфицированы вирусом SARS-CoV [31]. Данные факты позволяют предполагать, что адгезия вируса SARS-CoV-2 с клеткой макроорганизма может происходить с использованием других, не идентифицированных до настоящего времени, рецепторов [28].

Интернализация вируса SARS-CoV-2 и высвобождение РНК вируса

Связывание вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 стимулирует клатрин-зависимый и клатрин-независимый эндоцитоз. Для эффективного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 необходимо осуществление расщепления как протеина ACE2, так и S-белка. Расщепление молекулы ACE2 осуществляется трансмембранной сериновой протеазой 2 (transmembrane protease serine 2 — TMPRSS2) в регионе аминокислотных остатков 697-716 С-концевого сегмента [21, 38, 43]. Ингибитор TMPRSS2, одобренный для клинического использования, блокирует интернализацию комплекса коронавируса/ACE2 и может представлять собой вариант лечения COVID-19 [21]. Мезилат камостата (FOY 305), первоначально разработанный для лечения хронического панкреатита, подавляет активность протеазы TMPRSS2 и предотвращает проникновение вируса SARS-CoV-2 внутрь клетки [47]. Также присутствие натрийзависимого нейтрального аминокислотного транспортера $B(0)AT_1$ может блокировать доступ TMPRSS2 к месту расщепления ACE2. Также было показано, что транспортер $B(0)AT_1$ взаимодействует с другим рецептором коронавируса, аминокептидазой N (APN или CD13) [73].

Учитывая критическую роль низкого уровня pH в эндосомах в процессе интернализации вируса SARS-CoV-2, было высказано предположение, что противомалярийные препараты хлорохин и его дериват гидроксихлорохин могут оказывать сильное противовирусное действие благодаря своей способности повышать уровень pH в эндосомах. Положительный заряд хлорохина подщелачивает содержимое фаголизосом и ингибирует как слияние, так и репликацию вируса [13, 35, 58].

Эндосомальная pH-зависимая цистеиновая протеаза катепсин L расщепляет S-белок в 2 сайтах, способствуя слиянию вирусной и клеточной мембран, что приводит к образованию поры в стенке эндосомы и высвобождению РНК коронавируса в цитоплазму клетки [78].

Репликация вируса

После проникновения вируса в клетку происходит высвобождение вирусной РНК в цитоплазму, с которой транслируются два полипротеина, структурные

протеины и начинается репликация вирусного генома. Вновь сформированные гликопротеины оболочки коронавируса встраиваются в мембрану эндоплазматического ретикулума или комплекса Гольджи. Затем вирусные частицы транспортируются в промежуточный компартмент эндоплазматического ретикулума — Гольджи (ERGIC), и, наконец, везикулы, содержащие вирусные частицы, сливаются с плазматической мембраной клетки и высвобождаются из инфицированной клетки [30].

Медикаментозное блокирование синтеза вирусной РНК SARS-CoV-2 может быть осуществлено аналогом аденозина ремдесивиром, который воздействует на РНК-зависимую РНК-полимеразу. Также репликация вируса чувствительна к действию ингибитора вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравира, нуклеозидного противовирусного препарата триазиавирина, антиретровирусных препаратов (лопинавира в сочетании с ритонавиром), нелфинавира, рибавирина, галидесвира, умифеновира, ингибиторов химотрипсиноподобной протеазы (цинансерина, флавоноидов) и папаиноподобной протеазы. Папаиноподобная протеаза представляет собой кодируемую вирусом деубиквитиназу и является антагонистом IFN I типа [65].

Иммунный ответ

Реакция врожденной иммунной системы

В настоящее время крайне мало изучена реакция врожденной иммунной системы у SARS-CoV-2-инфицированных больных. Считают, что ключевым проявлением активации врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение общего числа нейтрофилов, повышение концентрации IL-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови [37]. Характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 является лимфоцитопения [51].

Активация образ-распознающих рецепторов

Врожденная иммунная система человека обнаруживает вирусные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) при помощи образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRR). Семейства PRR представлены: Toll-подобными (toll-like receptor — TLR), RIG-I-подобными (RIG-I-like receptor — RLR), NOD-подобными (NOD-like receptor — NLR), лектиноподобными рецепторами типа C (C-type lectin-like receptors — CLmin) и цитоплазматическими рецепторами — cGAS, IFI16, STING, DAI [1, 29].

В распознавании PAMP вируса SARS-CoV-2 участвуют TLR2, TLR3, TLR4. Продемонстрировано, что TLR-4, распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, через MyD88-зависимый сигнальный путь активирует продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов. Активация TLR2, TLR4 индуцирует продукцию про-IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β , CCL2 эпителиальными клетками и макрофагами, а последующая активация инфламмасом приводит к высвобождению активного зрелого IL-1 β , который рекрутирует ней-

трофилы в ткань легких и вызывает лихорадку. Было показано, что подавление активности IL-1 β и IL-6 способствует выздоровлению больных с COVID-19. Предполагают, что IL-37 и IL-38, которые подавляют IL-1 β -ассоциированную воспалительную реакцию, могут быть использованы при лечении больных с тяжелым течением COVID-19 [10]. Блокада рецептора IL-6 тоцилизумабом, который представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, оказывает положительный терапевтический эффект при многих воспалительных заболеваниях, включая COVID-19 [36].

Возбуждение TLR3 вирусными РНК активирует каскад сигнальных путей фактора транскрипции IRF, что приводит к продукции IFN типа I и провоспалительных цитокинов [29].

Участие RLR, NLR, CLmin и других PRR в развитии COVID-19 до настоящего времени не изучено.

Однако коронавирусы могут индуцировать образование двухмембранных везикул, в которых отсутствуют PRR, и, реплицируясь в этих везикулах, они избегают рекогниции своих РНК макроорганизмом, что предупреждает активацию врожденной иммунной системы [30].

Эпителиальные клетки

Эпителиальные клетки дыхательных путей секретируют множество цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов и других факторов в ответ на вирусную инфекцию. В частности, эпителиоциты продуцируют IL-6, TNF- α , CXCL8 (IL-8), гранулоцитарный (granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF). Данные колониестимулирующие факторы индуцируют дифференцировку клеток миелоидного происхождения: G-CSF активирует дифференцировку, пролиферацию нейтрофилов, а GM-CSF стимулирует пролиферацию и дифференцировку различных типов иммунных клеток-предшественников. В ткани легких GM-CSF вызывает пролиферацию и активацию легочных дендритных клеток и макрофагов. Мыши с дефицитом GM-CSF высокочувствительны к респираторным вирусам. Хемокин CXCL8 целенаправленно рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легких [15, 40].

Нейтрофилы

Гиперпродукция цитокина IL-1 β и хемокина CXCL8 обуславливает как пролиферацию, так и рекрутирование нейтрофилов в пораженные ткани. Многие медиаторы, высвобождаемые самими нейтрофилами, являются нейтрофильными хемоаттрактантами, поэтому нейтрофилы могут рекрутировать другие нейтрофилы. В свою очередь, нейтрофилы, продуцируя провоспалительные цитокины и хемокины, рекрутируют моноциты. Высокий уровень нейтрофилов в периферической крови ассоциирован с неблагоприятным прогнозом COVID-19 [37]. Нейтрофилы характеризуются быстрым темпом фагоцитоза, более высокой

интенсивностью генерации активированных кислородсодержащих метаболитов. Гранулы нейтрофилов содержат достаточно широкий спектр ферментов, которые секретируются во внеклеточное пространство и могут вызывать деструкцию тканей [14]. Несмотря на присутствие нейтрофилов в тканях, инфицированных коронавирусом, их роль в клиренсе коронавирусов остается неизвестной.

Тучные клетки

Коронавирусы (независимо от типов) в первую очередь поражают иммунные клетки, в том числе и тучные клетки, которые расположены в подслизистой оболочке дыхательных путей. Активированные коронавирусом тучные клетки в ранний период заболевания высвобождают такие провоспалительные субстанции, как гистамин и протеазы (триптазу и химазу), а в более поздний период — IL-1 β , IL-6 и IL-33 [25]. Таким образом, тучные клетки поддерживают воспаление пораженных тканей в поздний период развития COVID-19.

Цитокиновый ответ

Заболевание COVID-19 сопровождается чрезвычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.), в связи с чем цитокиновая реакция, наблюдаемая у SARS-CoV-2-инфицированных больных, получила название «цитокиновый шторм». Данные цитокины и хемокины рекрутируют эффекторные иммунные клетки, обуславливая развитие местного воспалительного ответа. Характерной особенностью тяжелых форм является снижение продукции IL-10. «Цитокиновый шторм» лежит в основе развития ОРДС и полиорганной недостаточности, которые в тяжелых случаях SARS-CoV-инфекции приводят к летальному исходу [19, 34, 72]. Тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительно более высоким уровнем в сыворотке крови таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6, TNF- α , CXCL8. Установлено, что риск летального исхода заболевания ассоциирован именно с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови [50]. Предполагают, что вирус начинает вторую атаку, вызывая ухудшение состояния пациента примерно через 7–14 дней после начала заболевания. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток [64].

Установлено, что вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 высокочувствительны к действию интерферона. В то же время у мышей с дефицитом продукции IFN I типа течение SARS-CoV-инфекции практически не отличается от течения данной инфекции у мышей дикого типа, однако у мышей с нокаутом генов *Stat1* и *Myd88* отмечается более высокий уровень летальности [57]. Как и многие вирусы, SARS-CoV кодируют протеины, которые противодействуют врожденной иммунной защите, в том числе подавляя активность продукции IFN I типа [67]. Вирус SARS-CoV-2 генерирует короткий белок *orf8*, который кодируется *orf3b*-последовательностью.

Протеїн Orf3b вірусу SARS-CoV-2, незважаючи на те, що не містить ні одного відомого функціонального домена або мотива, інгібує експресію гена IFN- β [5].

Реакція адаптивної імунної системи

Антигенпрезентація при коронавірусній інфекції

Реакція адаптивної імунної системи починається з того, що антигенпрезентуючі клітки представляють антиген вірусу SARS-CoV-2 CD4⁺ Th₁-кліткам, індуюючи продукцію IL-12, який, в свою чергу, посилює активацію даних імуніцитів. CD4⁺ Th₁-клітки беруть участь в активації антигенспецифічних цитотоксических CD8⁺ Т-кліток, викликаючи лізис SARS-CoV-2-інфікованих кліток. Презентація антигена SARS-CoV в основному асоційована з молекулами HLA I класу, в зв'язі з чим деякі поліморфізми антигенів системи HLA (HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DRB1*1202 і HLA-Cw*0801) високоасоційовані з вразливістю до коронавірусів, в той час як алелі HLA-DR0301, HLA-Cw1502 і HLA-A*0201 асоційовані з низьким ризиком розвитку коронавірусної інфекції. Активовані CD4⁺ Th₁-клітки стимулюють і В-клітки, викликаючи генерацію антигенспецифічних антитіл [30, 47].

Реакція клітинного імунітету

Розвиток інфекції, асоційованої з вірусом SARS-CoV-2, супроводжується надмірною активацією клітинного імунітету, про що свідчать різке підвищення рівня представленості кліток, експресуючих HLA-DR і CD38 [30], на фоні достовірного зниження популяції CD4⁺- і NK-кліток в периферическій крові хворих. Полагають, що зниження вмісту саме CD4⁺ Т-кліток є характерним ознакою COVID-19 [11, 46]. Рівень представленості цитотоксических CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺ Т-кліток починає з 7-х діб захворювання швидко зростає. Пул даних кліток зменшується тільки після трьох тижнів захворювання. Цитотоксическі CD8⁺ Т-клітки при COVID-19 продукують велику кількість (на 34–54 % більше, ніж у здорових людей) гранзимів А і В і перфорину. Считают, що достатньо швидкий приріст популяції цитотоксических CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺ Т-кліток к 7–9-м діб захворювання сприяє саногенезу COVID-19 [23].

У хворих з COVID-19 спостерігається високий вміст провоспалительних CCR6⁺ Th₁₇-кліток. Считают, що надмірна активація Th₁₇-кліток і надзвичайно високий рівень цитотоксичесності CD8⁺ Т-кліток лежать в основі тяжкості імунного пошкодження легочної тканини хворих. Також у хворих з COVID-19 спостерігається виснаження пулу Treg-кліток, передбачаюче неограниченну активацію механізмів запалення і віддалююче процес разрешення запального процесу [72].

Реакція гуморального імунітету

Активация вірус-специфіческих В-кліток призводить до диференціації в плазматическі клітки, які послідовно продукують специфіческі антитіла IgM і IgG класу. Продемонстровано, що антитілопродукуючі CD3⁺CD19⁺ CD27^{hi}CD38^{hi}-клітки при COVID-19 в периферическому руслі крові з'являються на 7-й діб, їх кількість досягає максимального значення на 8-й діб захворювання. Змінення в представленості антитілопродукуючих кліток синхронізовані з флуктуаціями розміру пулу фолликулярних CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺PDOS-1⁺ T_{fh}-кліток. В час розвитку COVID-19 спостерігається поступове збільшення концентрації SARS-CoV-2-зв'язуючих антитіл IgM і IgG класу в сировотці крові з 7-го по 20-й діб захворювання [23]. Продемонстровано, що SARS-CoV-2-специфіческі антитіла IgM класу зникають в кінці 12-ї тижня з моменту початку захворювання, а IgG класу — зберігаються на протязі тривалого періоду часу, визначаючи рівень захисту від повторного інфікування. Детекція специфіческих антитіл в сировотці крові індивідуума лежить в основі швидкої діагностики COVID-19 [32]. Встановлено, що застосування у хворих з гострою і тяжелою формою SARS-CoV-2-інфекції плазми людей, переболевших COVID-19, рекомбінантних людських моноклональних антитіл (CR3022) супроводжується достовірним позитивним клініческим ефектом [56].

Пораження органів і систем

Відрізняють дві фази розвитку SARS-CoV-2-інфекції: ранню і пізню. В ранній фазі захворювання, яка, як правило, проявляється легкою ступенню тяжкості COVID-19, основну роль грають неспецифіческі механізми захисту і специфіческий адаптивний імунний відповідь, дозволяючі елімінувати коронавірус з макроорганізму. В зв'язі з цим на даному етапі рекомендується проводити медикаментозні заходи, націлені на посилення імунного відповіді (застосовувати сировотку людей, переболевших COVID-19, або препарати пегілізованого IFN- α). Однак при неефективності імунного відповіді розвивається друга, або пізня, фаза COVID-19, в основі якої лежить суперреплікація вірусу SARS-CoV-2 і «цитокіновий шторм». Масштабна вірусна реплікація супроводжується генерацією великої кількості віріонів, що призводить до масивному ураженню цільових тканин організму, в тому числі тканин легкого. Пошкоджені ACE2-експресуючі клітки продукують провоспалительні цитокіни, які рекрутують ефекторні клітки (макрофаги, нейтрофіли) і звільняють аларми, індуючі активність інфламмасом. Функціонування інфламмасом супроводжується звільненням великої кількості провоспалительних цитокінів і розвитком «цитокінового шторма», які посилюють рекрутинг макрофагів і нейтрофілів, забезпечуючи надзвичайно високий рівень запального процесу в легенях.

Таким образом, поздняя фаза COVID-19 требует назначения лекарственных средств, обладающих выраженным противовоспалительным действием (кортикостероидов, блокаторов IL-1 β , IL-6 и TNF), и репарирующих мероприятий (назначения мезенхимальных стромальных/стволовых клеток — MSC). Необходимо отметить, что на животных моделях с блеомицининдуцированным повреждением легких продемонстрирована высокая эффективность применения витамина B₃ (ниацина или никотинамида) в предотвращении повреждения тканей легких [76]. Полагают, что при лечении тяжелых форм COVID-19 MSC необходимо активировать при помощи IFN- γ , чтобы усилить противовоспалительное действие MSC, поскольку при SARS-CoV-2-инфекции T-клетки обладают достаточной резистентностью к активирующим триггерам [51].

Поражение легких

Поражение легких является основной причиной как тяжести течения, так и летальных исходов COVID-19 [72]. После проникновения вируса SARS-CoV-2 в организм человека происходит ингибирование продукции протеина ACE2, что приводит к снижению уровня представительства протеина ACE2, особенно в тканях легкого. Дисбаланс ACE2 и ACE обуславливает повышение концентрации Ang II, который чрезмерно активирует рецепторы AT_{1a} в легких, что приводит к увеличению проницаемости капилляров и развитию отека легких, активации апоптоза АЕС и развитию воспалительной реакции ткани легкого. Снижение концентрации ACE2 приводит к активации сигнальных путей, ассоциированных с индуцибельным B1-рецептором Des-Arg9 брадикинина, что дополнительно усиливает воспаление и способствует повреждению ткани легких [28, 66].

На первом этапе развития поражения легких альвеолярные макрофаги, распознав вирус SARS-CoV-2, начинают продуцировать провоспалительные интерлейкины и хемокины, которые рекрутируют эффекторные T-лимфоциты. В последующем, в позднем периоде развития болезни, чрезвычайно высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α и др.) данными клетками обеспечивает приток большого количества моноцитов и нейтрофилов, которые усиливают явления воспаления и способствуют развитию отека ткани легких больных с COVID-19.

Цитокины IL-1 β , TNF- α индуцируют активность гиалуронансинтазы 2 (hyaluronan synthase 2 — HAS2) в эндотелиальных CD31⁺-клетках, альвеолярных эпителиальных EpCAM⁺-клетках легких и фибробластах, что приводит к избытку продукции гиалуроново́й кислоты и накоплению жидкости в альвеолярном пространстве [4]. Сверхэкспрессия гиалуронана играет ключевую роль в развитии воспаления и отека [20]. Считают, что уменьшение количества гиалуронана или подавление его продукции будет способствовать увеличению поверхности газообмена в альвеолах и выздоровлению больных с COVID-19 [51]. В частности, препарат, одобренный для лечения дисфункции желчного пузыря, гимекромон (4-Methylumbelliferone, 4-MU) является ингибитором HAS2 [8].

Влияние вируса на сердечно-сосудистую систему

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 может подавлять активность экспрессии ACE2, что приводит к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II, которое вызывает ОРДС и развитие молниеносного миокардита [6, 18].

Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания ассоциированы с высоким риском летального исхода COVID-19, но механизмы, лежащие в основе этого танатоге́неза, остаются неизвестными. У более двух третей больных, которые умерли от COVID-19, в анамнезе отмечались артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет [42, 48].

Предполагают, что течение COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний предопределено состоянием ренин-ангиотензиновой системы. Выдвинуты две конкурирующие гипотезы, которые постулируют, что: 1) блокада ренин-ангиотензиновой системы снижает провоспалительную активность Ang II, уменьшая риск развития ОРДС, миокардита или летальности при COVID-19, или 2) блокада ренин-ангиотензиновой системы увеличивает экспрессию ACE2, способствуя интернализации вируса SARS-CoV-2 в клетки легких и сердца, что приводит к развитию ОРДС, миокардиту и смерти [18]. Показано, что при COVID-19 повышенное представительство ACE2 в легких может сыграть защитную роль, так как ACE2-зависимая генерация пептида Ang 1–7 из Ang II создает цитопротективную среду в легочной ткани, способствует подавлению механизмов вазоконстрикции и активности профибротических процессов. Некоторые авторы считают, что назначение блокаторов ангиотензинового рецептора 1 (angiotensin receptor 1 — AT_{1R}), таких как лозартан, может благоприятно влиять на течение COVID-19, так как сопровождается увеличением от 2 до 5 раз экспрессии ACE2 в тканях почек и сердца [17]. Прекращение терапии блокаторами AT_{1R} приводит к ухудшению сердечной функции и сердечной недостаточности в течение нескольких дней или недель с возможным увеличением смертности [28].

Повреждение миокарда, ассоциированное с инфицированием вирусом SARS-CoV-2, произошло у 5 из первых 41 больного с диагнозом COVID-19 в городе Ухане и сопровождалось резким повышением концентрации тропонина I (hs-cTnI) (> 28 пг/мл) [22]. Механизм острого повреждения миокарда, вызванного вирусом SARS-CoV-2, может быть связан с повышенной экспрессией протеина ACE2. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают «цитокиновый шторм», вызванный дисбалансом ответа Th₁- и Treg-клеток, гипоксемию, вызванную COVID-19 [77].

Поражение почек

Почки являются специфической мишенью для вируса SARS-CoV-2 [12, 49], так как ACE2 высоко экспрессируется в эпителиальных клетках, расположенных на границе проксимальных канальцев, и, в меньшей сте-

пени, в подоцитах [70]. Практически у 40 % стационарных больных с COVID-19 выявляются протеинурия и гематурия [32]. При вирусной SARS-CoV-2-инфекции в тубулоинтерстиций рекрутируются провоспалительные CD68⁺-макрофаги и происходит выраженное отложение комплемента C5b-9 в канальцах почек. Данные патологические процессы и кумулирование антигенов вируса SARS-CoV-2 в почечных канальцах могут вызывать развитие острой почечной недостаточности [43].

Поражение центральной нервной системы

Ling Mao и соавт. [38] показали, что у 78–88 % больных с тяжелыми формами COVID-19 отмечаются признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде нарушения сознания и цереброваскулярных расстройств (головокружения, головной боли), пониженной вкусовой (гипогевзии) и обонятельной чувствительности (гипосмии). Потеря сознания преимущественно отмечается в тех случаях, когда течение COVID-19 сопровождается развитием ишемического или геморрагического инсульта. Однако потенциал поражения ЦНС вирусом SARS-CoV-2 остается недостаточно изученным. Впервые наличие гена вируса SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости у больного с COVID-19 и неврологическими расстройствами было идентифицировано 4 марта 2020 года исследователями из пекинской больницы Дитан (Китай) [55]. Экспериментальные исследования с использованием трансгенных мышей показали, что при интраназальном введении коронавируса могут проникать в головной мозг. Предполагают, что вирус SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, первоначально инфицирует периферические нервные окончания, а затем с помощью механизма трансинаптического переноса проникает в ткань ЦНС, преимущественно поражая клетки таламуса и ствола головного мозга [31].

Заключение

Результаты дальнейшего изучения молекулярных механизмов жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2, его взаимодействия с различными клетками человека, вероятно, позволят создать новые противовирусные как терапевтические, так и профилактические лекарственные средства, в то время как понимание развития ответной реакции врожденной и адаптивной иммунной системы макроорганизма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 — терапевтические стратегии, которые будут направлены на предупреждение развития и лечение как острого респираторного дистресс-синдрома, так и состояний, обусловленных поражением других целевых органов при COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Abaturov AE, Volosovets AP, Yulish EI. *Iniitsiatsiia vospalitel'nogo protsessa pri virusnykh i bakterial'nykh zabolovaniakh, vozmozhnosti i perspektivy medikamentoznogo upravleniia*

[The initiation of the inflammatory process in viral and bacterial diseases, the possibilities and prospects of drug management]. Kharkov: LLC S.A.M.; 2011. 392 p. (in Russian).

2. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochem Res.* 2019;44(6):1323–1329. doi:10.1007/s11064-018-2679-4.

3. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(5):543–545. doi:10.1042/CS20200163.

4. Bell TJ, Brand OJ, Morgan DJ, et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019;80:14–28. doi:10.1016/j.matbio.2018.06.006.

5. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221–236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902.

6. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020;10.1007/s00059-020-04909-z. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.

7. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.

8. Collum SD, Chen NY, Hernandez AM, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis attenuates pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2017;174(19):3284–3301. doi:10.1111/bph.13947.

9. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105923.

10. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):1. doi:10.23812/CONTI-E.

11. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Musini C; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19)#. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A.* 2020;97(4):340–343. doi:10.1002/cyto.a.24002.

12. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection?. *J Crohns Colitis.* 2020;jjaa061. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa061.

13. Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, et al. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 □ COVID-19 □ and Its Research Progress in Forensic Toxicology. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020;36(2):10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001. doi:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001.

14. Genschmer KR, Russell DW, Lal C, et al. Activated PMN Exosomes: Pathogenic Entities Causing Matrix Destruction and Disease in the Lung. *Cell.* 2019;176(1-2):113–126.e15. doi:10.1016/j.cell.2018.12.002.

15. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol.* 2015;235(2):185–195. doi:10.1002/path.4454.

16. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19)

- outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
17. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;10.1002/ddr.21656. doi:10.1002/ddr.21656.
18. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa329. doi:10.1093/cid/ciaa329.
19. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know?. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25766. doi:10.1002/jmv.25766.
20. Heldin P, Lin CY, Kolliopoulos C, Chen YH, Skandalis SS. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;78-79:100–117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Mar 4. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
22. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
23. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020 Mar 16. doi:10.1038/s41591-020-0819-2.
24. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):E372. doi:10.3390/v12040372.
25. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(1):10.23812/20-Editorial-Kritas. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas.
26. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res.* 2020;9:72. doi:10.12688/f1000research.22211.2.
27. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2013;77(2):301–308. doi:10.1253/circj.cj-12-1544.
28. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. *Eur Heart J.* 2020;ehaa235. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235.
29. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–432. doi:10.1002/jmv.25685.
30. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020 Mar 5. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.
31. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25728. doi:10.1002/jmv.25728.
32. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25727. doi:10.1002/jmv.25727.
33. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732. doi:10.1080/22221751.2020.1746199.
34. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491–494. doi:10.1002/jmv.25709.
35. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0.
36. Liu R, Miller J. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-roche-hldg-idUSKBN20R0LF>. Accessed: 2020 Mar 4.
37. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
38. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *The Lancet.* 2020 Mar 2. doi:10.2139/ssrn.3544840.
39. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(13):7001–7003. doi:10.1073/pnas.2002589117.
40. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):471–482. doi:10.1007/s00281-016-0558-0.
41. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):1620. doi:10.1038/s41467-020-15562-9.
42. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(2):116–129. doi:10.1038/s41569-019-0244-8.
43. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? *The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade.* *Nephron.* 2020;1–9. doi:10.1159/000507305.
44. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1–9. doi:10.12932/AP-200220-0772.
45. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;S0006-291X(20)30523-4. doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
46. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa248. doi:10.1093/cid/ciaa248.
47. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020;9(3):E231. doi:10.3390/pathogens9030231.
48. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. *Lancet.* 2020 Mar 13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30627-9.

49. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e17.
50. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;1–3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
51. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;10.1038/s41418-020-0530-3. doi:10.1038/s41418-020-0530-3.
52. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6.
53. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020;10.1007/s12519-020-00354-4. doi:10.1007/s12519-020-00354-4.
54. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25722. doi:10.1002/jmv.25722.
55. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14227. doi:10.1111/ene.14227.
56. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):382–385. doi:10.1080/22221751.2020.1729069.
57. Tatura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol.* 2012;2(3):264–275. doi:10.1016/j.coviro.2012.04.004.
58. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104762.
59. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966;1(7428):76–77. doi:10.1016/s0140-6736(66)92364-6.
60. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020;25(3):278–280. doi:10.1111/tmi.13383.
61. Anti-2019-nCoV Volunteers; Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv.* 2020 Mar 27. doi:10.1101/2020.02.08.20021212.
62. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Mar 6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.
63. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127–20. doi:10.1128/JVI.00127-20.
64. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;e201585. doi:10.1001/jama.2020.1585.
65. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
66. Wevers BA, van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol.* 2010;5(2):145–161. doi:10.2217/fvl.10.4.
67. Wong HH, Fung TS, Fang S, Huang M, Le MT, Liu DX. Accessory proteins 8b and 8ab of severe acute respiratory syndrome coronavirus suppress the interferon signaling pathway by mediating ubiquitin-dependent rapid degradation of interferon regulatory factor 3. *Virology.* 2018;515:165–175. doi:10.1016/j.viro.2017.12.028.
68. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;10.1111/jgh.15047. doi:10.1111/jgh.15047.
69. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263. doi:10.1126/science.abb2507.
70. Wysocki J, Schulze A, Batlle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules.* 2019;9(12):886. doi:10.3390/biom9120886.
71. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
72. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
73. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444–1448. doi:10.1126/science.abb2762.
74. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–1766. doi:10.7150/ijbs.45134.
75. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
76. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479–490. doi:10.1002/jmv.25707.
77. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;10.1038/s41569-020-0360-5. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
78. Zhou N, Pan T, Zhang J, et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem.* 2016;291(17):9218–9232. doi:10.1074/jbc.M116.716100.
79. 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.
80. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;10.1007/s11684-020-0754-0. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.

Получено/Received 20.01.2020

Рецензировано/Revised 26.01.2020

Принято в печать/Accepted 29.01.2020

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

O.A. Agafonova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

O.L. Krivusha, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров О.Є., Агафонова О.О., Кривуша О.Л., Нікуліна А.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Патогенез COVID-19

Резюме. У статті на підставі літературних джерел наведені сучасні дані щодо основних патогенетичних особливостей коронавірусної інфекції, пов'язаної з вірусом SARS-CoV-2, що викликав в 2019 році, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пандемію. У літературному огляді детально висвітлені процеси зв'язування вірусу SARS-CoV-2 з рецептором клітин людини, що експресують ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (ACE2), а також інтерналізація, реплікація вірусу й вивільнення нових віріонів з інфікованої клітини, які вражають цільові органи (легені, травний тракт, серце, центральну нервову систему та нирки) й індукують розвиток місцевої та системної запальної відповіді. Описано існуючі способи медикаментозного впливу, що перешкоджають інфікуванню людини вірусом SARS-CoV-2. Виділено основні епідеміологічні моменти інфікування вірусом SARS-CoV-2, що вказують на переважне ураження людей похилого віку і частіше осіб чоловічої статі у зв'язку з більш високим рівнем експресії ACE2, більшою мірою в альвеолоцитах, ніж в осіб жіночої статі. Продемонстровані механізми розвитку відповідної реакції вродженої і адаптивної імунної системи макроорганізму на інфікування вірусом SARS-CoV-2. Наведені тера-

певтичні стратегії, пов'язані з впливом на різні етапи життєдіяльності вірусу SARS-CoV-2: інтерналізацію — використання солотабних доменів S-білка, антитіл проти S-білка, одноланцюжкового варіабельного фрагмента антитіл до ACE2 або пригнічення глікозилювання клітинних рецепторів, блокування взаємодії S-протеїну вірусу SARS-CoV-2 з протеїном ACE2 і придушення інтерналізації вірусу за рахунок призначення препаратів хлорохін і гідроксихлорохін; реплікацію — інгібування вірусною РНК-залежною РНК-полімеразою і застосування фавіпіравіру, нуклеозидного противірусного препарату триазавіру, антиретровірусних препаратів (лопінавіру в поєднанні з ритонавіром), нелфінавіру, рибавіріну, галідесивіру, арбідолу, інгібіторів хімотрипсिनоподібної протеази (цинансерину, флавоноїдів) і папаїноподібної протеази. Перераховані вище терапевтичні методи в найближчому майбутньому будуть спрямовані на попередження розвитку та лікування як гострого респіраторного дистрес-синдрому, так і станів, обумовлених ураженням інших цільових органів при COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; гострий респіраторний дистрес-синдром; патогенез; імунна відповідь; ангіотензинперетворюючий фермент 2-го типу

A.E. Abaturov, E.A. Agafonova, E.L. Krivusha, A.A. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Pathogenesis of COVID-19

Abstract. Based on the literature, the article presents modern data on the main pathogenetic features of coronavirus infection associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which caused a pandemic, according to the World Health Organization definition, in 2019. The literature review details the processes of SARS-CoV-2 binding to a human cell receptor that express angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), as well as the internalization, replication of the virus, and the release of new virions from an infected cell, which affect target organs (lungs, digestive tract, heart, central nervous system and kidneys) and induce the development of local and systemic inflammatory responses. Existing methods of drug exposure that prevent human infection with SARS-CoV-2 are described. The main epidemiological moments of infection with SARS-CoV-2 were identified, indicating a predominant damage in the elderly and more often males due to the higher level of expression of angiotensin-converting enzyme 2, mostly in alveolocytes, than in females. The mechanisms of the development of the response of the innate and adaptive immune systems of a macroorganism to infection with SARS-CoV-2 are demonstrated.

Therapeutic strategies are presented that are related to the effect of SARS-CoV-2 on various stages of vital activity: internalization — the use of soluble S-protein domains, antibodies against S-protein, single-chain variable fragment of antibodies to ACE2 or inhibition of glycosylation of cell receptors, blocking the interaction of SARS-CoV-2 S-protein with ACE2 protein and suppression of internalization of the virus by administration of chloroquine and hydroxychloroquine; replication — inhibition of a viral RNA-dependent RNA polymerase and the use of favipiravir, a non-nucleoside antiviral drug triazavirin, antiretroviral drugs (lopinavir in combination with ritonavir), nelfinavir, ribavirin, halidesivir, umifenovir, inhibitors of chymotrypsin-like protease (cinancerin, flavonoids) and papain-like protease. The above therapeutic methods in the near future will be aimed at preventing the development and treatment of both acute respiratory distress syndrome and conditions caused by damage to other targeted organs with COVID-19.

Keywords: coronavirus infection; acute respiratory distress syndrome; pathogenesis; immune response; angiotensin-converting enzyme 2