

ИММУНОПАТОЛОГИЯ И ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОРГАНИЗМА ПРИ COVID-19 И ШТАММА SARS-CoV-2

Борецкая Алиса Сергеевна

*Ферганский медицинский институт общественного здоровья,
ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии.*

***Введения:** Для проникновения в клетку вирус взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ II) и мембраносвязанной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2), необходимой для прайминга белка S. После связывания протеина S с АПФ II происходит прямое слияние мембраны вируса и клетки, после чего белок подвергается частичному расщеплению и становится активным. Вирусная РНК попадает в цитоплазму, где после трансляции начинается активная репликация вирусного генома. Его взаимодействие с аппаратом Гольджи позволяет вирусным частицам высвободиться в плазму, что продолжает цикл распространения вируса по организму.*

Механизм проникновения в клетку с использованием рецептора CD147 такой же, как и при проникновении через АПФ2. Рецептор CD147 относится к семейству иммуноглобулинов. По данным лабораторных исследований *in vitro*, для блокирования пути проникновения через CD147 могут быть эффективны моноклональные антитела (меполизумаб).

На этапе проникновения вируса в клетку происходит презентация вирусного антигена антиген-презентирующим клеткам и распознавание вируса рецепторами врожденного иммунитета. В случае РНК-содержащих вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) распознаются эндосомальными РНК-рецепторами, Toll-подобными рецепторами (TLR3 и TLR7), а также

цитоплазматическими рецепторами из семейства RIG-I (*Retinoic Acid-Inducible Gene 1*) и цитоплазматической хеликазой MDA-5 (*Melanoma-Differentiation-Associated Protein-5* – белок-5, связанный с дифференцировкой меланомы). Активация рецепторов должна вести к каскадной реакции через фактор транскрипции NF-κB и IRF3 (регуляторный фактор транскрипции IFN) с последующей экспрессией IFN I типа и иных провоспалительных цитокинов. Кроме PAMP большую роль играют и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP), реагирующие на фрагменты поврежденных клеток. Они образуются вследствие выраженного пироптоза, характерного для манифестации COVID-19. С ролью DAMP также связывают различную реакцию клеток легочного эндотелия на повреждение.

Одной из наиболее вероятных причин недостаточной и несвоевременной работы врожденного иммунитета при заболевании, вызванном COVID-19, может быть особенность иммунной эвазии (ускользания), характерной для данного вируса. Репликация вируса, происходящая внутри клеточных органелл, предотвращает распознавание вируса цитоплазматическими рецепторами. Также существуют данные о длительном «лаг-периоде» (начальная фаза роста микроорганизмов), что ведет к активации IFN-каскада в слишком поздний период для предотвращения вирусной диссеминации. В то же время позднее повышение уровня IFN I типа способно потенцировать развитие «цитокинового шторма», что актуализирует рассмотрение роли других IFN, обладающих противовирусной активностью, – IFN-λ. Об их роли существуют различные мнения. С одной стороны, что мутация гена IFNL4 (ТТ-тип), приводящая к отсутствию данного субтипа, ведет к более быстрому и полному устранению вирусной нагрузки. Этот факт авторами связывается с деактивацией механизма десенситизации, снижающего активность IFN-α. С другой стороны, IFN-λ в силу органоспецифичности своих эффектов не вызывают столь выраженного провоспалительного ответа, как IFN I типа, и их присутствие на ранних этапах способно подавить репликацию вируса без

развития «лаг-синдрома» в отношении IFN- α и без провокации «цитокинового шторма». Если механизмы врожденного иммунитета оказываются неэффективными, в защиту включаются элементы адаптивной иммунной системы с формированием антител и специфического клеточного иммунного ответа.

При адекватном Т-клеточном ответе рекрутированные к очагу инфекции Т-клетки оказывают протективное влияние и ограничивают рост и распространение вируса. Однако в случае иммунной эвазии данное накопление Т-лимфоцитов в ткани ведет к гиперактивной реакции, преимущественно по 1-му типу, с последующим повреждением тканей органа и возможным развитием «цитокинового шторма». Он характеризуется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-1 β . С повышенной вирусной нагрузкой и потерей функции легких связывают выявление повышенного уровня хемокинов CXCL10, CCL7, антагониста рецептора к IL-1. С учетом того что «цитокиновый шторм», вероятно, является одной из основных причин повреждения организма и летального исхода, рассматривается ряд терапевтических стратегий, связанных с ингибированием данного процесса. Первоочередными агентами, вероятно, являются моноклональные антитела, однако такой фактор, как адекватный уровень витамина D, также может быть немаловажным в контроле данной инфекции.

Выводы

1. S-белок короны-вирусов по своей структуре имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2);
2. Благодаря этому вирусные частицы успешно связываются с рецепторами АПФ2 (их много на поверхности клеток легких — альвеолоцитов);
3. После чего впрыскивают свою РНК внутрь клетки;
4. Взаимодействие вируса с этими рецепторами осуществляется посредством субъединицы S2 через гептад-повторы 1 и 2 (HR1 и HR2);

5. Афинность к рецептору АПФ2 S-протеина вируса SARS-CoV-2 в 10–20 раз больше, чем у SARS-CoV-1, что обуславливает большую контагиозность;
6. Молекулы, которые обеспечивают инвагинацию клеточной мембраны с комплексом вирус-рецептор, не известны.