



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

7 (57) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (57)

2023

июль

УДК 616-002. 616-98. 616-01/-099

**ВЛИЯНИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ОРГАНИЗМА НА
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

(Обзор литературы)

Гиязова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9688-3084>

Саноева М.Ж. <https://orcid.org/0000-0003-1680-9886>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

На сегодняшний день не осталось никакой отрасли медицины, которая бы не затронулась коронавирусной инфекцией, это означает, что нет органов и систем, которая не заделась и не имела патологию от инфицирования SARS-CoV-2. Обычно при вирусных инфекциях, как ранее показал опыт общества медиков, занимались вирусологи и иммунологи, но при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на столько глубоко и разносторонне проник в организм, что смежные специалисты просто не могли не касаться вопросов об изучении и ведении научных исследований в данном направлении. Изучение процесса иммунобиологии организма имеет важное значение в процессе лечения коронавирусной инфекции и её осложнений. Необходимость знаний иммунобиологии ещё определяется и возможным внедрением новых медицинских методов и технологий в диагностике и лечении вирусных, в частности коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 поражая клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ2) и TMPRSS2, развивает активную репликацию и высвобождение вируса, происходит пироптоз – повреждение молекулярной структуры клеток, в том числе АТФ, нуклеиновых кислот и олигомеров ASC. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1α (MIP1α), MIP1β и MCP1). Они привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению (с присоединением IFNγ, продуцируемого Т-клетками), создается провоспалительная петля обратной связи, накапливаются иммунные клетки, вырабатываются провоспалительные цитокины с развитием цитокинового шторма, что приводит к полиорганному повреждению. Кроме того, усиливается активность SARS-CoV-2 через антитело-зависимое усиление (АЗУ), что дополнительно усугубляет повреждение органов, в том числе нервной системы и ротовой полости.

Для терапии симптомов и осложнений коронавирусной инфекции важно учитывать изменения иммунитета на клеточном, а далее и на системном уровне, благодаря чему создаются условия и определенная терапия в лечении инфицированного организма, и профилактика развития осложнений и летальных исходов от COVID-19.

Ключевые слова: Влияние иммунобиологических структур на организм, клиническое течение коронавирусной инфекции, изменения иммунитета на клеточном уровне.

**IMMUNOBIOLOGIK TIZIMNING KORONAVIRUS INFEKTSIYASI TA'SIRIDA
SHAKLLANUVCHI KLINIK O'ZGARISHLARGA TA'SIRI (Adabiyotlar sharhi)**

Giazova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-9688-3084>

Sanoyeva M.J. <https://orcid.org/0000-0003-1680-9886>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Rezyume**

Bugungi kunga qadar koronavirus infeksiyasidan zazar ko'rmagan tibbiyot sohasi qolmadi. SARS-CoV-2 organizmda mavjud barcha tizimga o'z ta'sirini ko'rsatdi. Odatda, virusli infeksiyalar bilan virusolog hamda immunologlar shug'ullangan, ammo koronavirus infeksiyasi (SARS-CoV-2) organizmga shunchalik chuqur va mukammal kirib borganki, barcha va keng qamrovli mutaxassislar ushbu yo'nalishda ilmiy tadqiqotlarni olib bormoqda. Organizmning immunobiologiyasi jarayonini o'rganish koronavirus infeksiyasi va uning asoratlarini davolashda muhim ahamiyatga ega. Immunobiologiyani o'rganishga bo'lgan ehtiyoj, virusli, xususan, koronavirus infeksiyasini tashxirlash va davolashda yangi tibbiy usul va texnologiyalarni joriy etish bilan belgilanadi. SARS-CoV-2 infeksiyali hujayralar angiotensinni qabul qiluvchi ferment-2 (APF2) va TMPRSS2ning tashqi retseptorlariga bog'liq holda virusni faollashtiradi va ko'paytiradi, piroptoz shakllanadi, ya'ni - hujayralarning molekulyar tuzilishiga zarar etkaziladi, jumladan ATF, nuklein kislota va ASC oliqomerlarga ham. Ular qo'shni epitelial hujayra, endotelial hujayra va alveolar makrofaglar tomonidan tanlanib sitokin va chemokin yallig'lanish jarayonini jadallashtiradi (shu jumladan IL-6, IP-10, makrofag yallig'lanish oqsili 1 α (MIP1 α), MIP1 β va MCP1larni ham). Ular monotsit, makrofag va T-hujayralarni infektsiya sohasiga jalb qiladi va yallig'lanishni yanada kuchaytiradi (T-hujayralar tomonidan ishlab chiqariladigan IFN γ shular jumlasidan). Yallig'lanishga qarshi qayta bog'lovchi tugun hosil bo'lib immun hujayralar to'planadi, sitokin bo'ron vujudga keladi, bu esa organizmdagi barcha tizimning shikastlanishiga olib keladi. Bundan tashqari, SARS-CoV-2ning faoliyati kuchayadi, bu esa organlarga, shu jumladan asab tizimi va og'iz bo'shlig'iga Zarar etkazadi.

Koronavirus infeksiyasining belgilari va asoratlarini davolash uchun mahalliy va tizimli immunitetning o'zgarishi hisobga olinishi, davolashda organizmdagi shakllangan holat, COVID-19dan qolgan asoratlarni e'tiborga olib ma'lum terapiyani tanlash va o'lim holatining oldini olish muhim.

Kalit so'zlar: Immunobiologik tuzilmalarning organizmga ta'siri, koronavirus infeksiyasining klinik kechishi, hujayra darajasida immunitetning o'zgarishi.

INFLUENCE OF IMMUNOBIOLOGICAL STRUCTURES OF THE BODY ON THE CLINICAL COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION (Literature review)

Giazova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-9688-3084>

Sanoyeva M.J. <https://orcid.org/0000-0003-1680-9886>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1

Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Resume**

To date, there is no branch of medicine left that would not be affected by coronavirus infection, which means that there are no organs and systems that have not been affected and have not had pathology from SARS-CoV-2 infection. Usually, with viral infections, as the experience of the medical society has previously shown, virologists and immunologists were engaged, but with coronavirus infection, SARS-CoV-2 penetrated so deeply and comprehensively into the body, that related experts simply could not help but touch upon the issues of studying and conducting scientific research in this direction. The study of the process of immunobiology of the body is important in the treatment of coronavirus infection and its complications. The need for knowledge of immunobiology is also determined by the possible introduction of new medical methods and technologies in the diagnosis and treatment of viral, in particular coronavirus infection. SARS-CoV-2 infecting cells expressing surface receptors of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and TMPRSS2, develops active replication and release of the virus, pyroptosis occurs - damage to the molecular structure of cells, including ATP, nucleic acids and ASC oligomers. They are recognized by neighboring epithelial cells, endothelial cells and alveolar macrophages, causing the generation of pro-inflammatory cytokines and chemokines (including IL-6, IP-10, macrophage inflammatory protein 1 α (MIP1 α), MIP1 β and MCP1). They attract monocytes, macrophages, and T cells to the site of infection, promoting further inflammation (with the attachment of IFN γ produced by T cells), a pro-inflammatory feedback loop

is created, immune cells accumulate, pro-inflammatory cytokines are produced with the development of a cytokine storm, leading to multiple organ damage. In addition, the activity of SARS-CoV-2 is enhanced through antibody-dependent enhancement (ADE), which further exacerbates damage to organs, including the nervous system and oral cavity.

For the treatment of symptoms and complications of coronavirus infection, it is important to take into account changes in immunity at the cellular and then at the systemic level, thereby creating conditions and certain therapy in the treatment of an infected organism and preventing the development of complications and deaths from COVID-19.

Keywords: *Influence of immunobiological structures on the body, clinical course of coronavirus infection, changes in immunity at the cellular level.*

Актуальность

Фактически уже известно, что клиническая картина коронавирусной инфекции (SARS-CoV2) у разных людей протекает по-разному – от легкой, до тяжелой степени выраженности, и которая сопряжена с тяжелым острым респираторным синдромом (ОРС) [1]. Вирусом, вызывающим тяжелый ОРС является возбудитель SARS-CoV-2, текущей пандемии заболевания 2019 года COVID-19 [2]. На сегодняшний день не осталось никакой отрасли медицины, которая бы не дотронулась до коронавирусной инфекции, это означает, что нет органов и систем, которая не заделась и не имела патологию при инфицировании SARS-CoV-2. Обычно при вирусных инфекциях, как ранее показал опыт общества медиков, занимались вирусологи и иммунологи, но при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 настолько глубоко и разносторонне проник в организм, что смежные специалисты просто не могли не касаться изучения и ведения научных исследований в данном направлении. Направленная терапия при коронавирусной инфекции возможна только лишь при понимании фундаментальных физиологических и иммунологических процессов организма, его патофизиологических и нейроиммунологических основ развития патологического поражения.

В данном обзоре будет рассмотрено патофизиологическое влияние инфекции SARS-CoV-2 на человека, взаимодействие его с иммунной системой, последующая реакция целого организма и дисфункциональные этапы прогрессирования заболевания. Конечно, при таком раскладе нельзя не дотронуться патофизиологических и иммунологических особенностей организма в целом, органов и тканей в частности, как ответную реакцию при других коронавирусных инфекциях человека, с влиянием их на развитие патологических процессов в области ротовой полости и патологических очаговых процессов в нервной системе (НС). Также, будет рассматриваться влияние тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-COV) на развитие нейростоматологических и стоматологических синдромов с сопоставлением на этапе последствий или осложнений данной настораживающей патологии.

Дискуссия: Изначально, COVID-19 был обнаружен в Китае, в городе Ухань в декабре 2019 года, было утверждено, что данная инфекция результат зоонозного инфицирования, передающего от человека к человеку, однако носителем при этом являются животные [3-5]. От SARS-CoV-2 по официальным данным на 2020 год пострадали более 381.000 человек в 195 странах мира, и погибли более 16.000, в то время, как еще большее количество получится, если посчитать не официальную часть населения, которые лечились и не лечились в домашних условиях, или получали лечение под видом других, похожих заболеваний, в результате Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию COVID-19 [1; 6; 7]. На сегодняшний день прежняя вспышка по распространению коронавирусной инфекции по официальным данным во всем мире уменьшилась, однако врачи разной специальности, а также научные исследователи до сих пор изучают и борются с последствиями, которые иногда выглядят ужасающими, и серьезно влияют на продолжительность жизни населения. Однако, меры по преодолению инфицирования и развития осложнений не столь эффективны по причине отсутствия знаний о некоторых важных аспектах инфекции SARS-CoV-2 – от иммунологии патогенного микроорганизма до реакции организма хозяина и вариантов лечения [8-10].

Следуя такому принципу, необходимо понимать, что изучение процесса иммунологии организма имеет важное значение в процессе лечения коронавирусной инфекции и её осложнений, по различным направлениям медицинской отрасли. Необходимость знаний

иммунобиологии ещё определяется и возможным внедрением новых медицинских методов и технологий в диагностике и лечении вирусных, в частности коронавирусной инфекции. Таким образом, существует неотложная необходимость в лучшем понимании биологии взаимодействия хозяин-патоген при COVID-19, поскольку это даст важную информацию для определения тактики ведения заболевших, включая установление новых методов лечения. В этом обзоре мы рассмотрим литературу по патофизиологии SARS-CoV-2, его взаимодействию с клетками-мишенями и иммунному ответу на вирус, включая вклад дисфункционального иммунного ответа в прогрессировании заболевания. Также, изучение именно этих сторон патогенеза развития заболевания имеет неимоверное значение в разработке новых видов вакцин для профилактики и методов лечения, как самого заболевания, так и его осложнений.

Давайте, рассмотрим патогенетические стороны развития заболевания с точки зрения патофизиолога и клинициста. Имеются четыре вида человеческих коронавируса – 229E, NL63, OC43 и HKU1, поражающие верхние дыхательные пути и протекающие относительно легкими симптомами [2; 11-13]. Кроме этого, существуют три других вида коронавируса (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2), которые реплицируются в нижних дыхательных путях и вызывают пневмонию с вероятностью смертельного исхода. SARS-CoV-2 бета-коронавирус, и самым близким с 79% генетическим сходством к нему является SARS-CoV [3; 21-26], также доказано 98% сходство к SARS-CoV-2 по генетической последовательности коронавируса летучей мыши RaTG13 [4; 14-16] и коронавируса панголина (чешуйчатый муравьед) [5; 17-20].

SARS-CoV-2 передаётся в основном воздушно-капельным путём, по причине чего он рассматривается как воздушно-капельная инфекция, другие пути передачи не доказаны. Средний инкубационный период SARS-CoV-2 составляет приблизительно 4–5 дней до появления симптомов [6–9], у 97,5 % пациентов симптомы развиваются до 12 дней [8]. На момент госпитализации у пациентов с COVID-19 обычно наблюдается лихорадка и сухой кашель; реже пациенты испытывают затрудненное дыхание, кровохарканье, симптомы интоксикации (боли в мышцах и/или суставах, головную боль, головокружение, диарею, тошноту) [6, 10–15]. По сравнению с SARS-CoV, вирусная нагрузка при SARS-CoV-2 значительно раньше достигает своего пика, уже в последующие 5–6 дней [16–19; 21-24]. При тяжелых случаях COVID-19 прогрессируют до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в среднем за 8–9 дней от начала заболевания [11, 20; 25-28].

Патофизиология развития инфекции SARS-CoV-2 и SARS-CoV близки друг-другу, с агрессивной воспалительной реакцией дыхательных путей [21; 29-31]. Степень тяжести SARS-CoV и MERS-CoV имеет прямую корреляцию с возрастом [6, 11, 14; 32-38]. ОРДС при COVID-19 характеризуется затрудненным дыханием и низким уровнем кислорода в крови [22; 38-40], вследствие развиваются вторичные бактериальные и грибковые инфекции [14; 41-44]. ОРДС может привести к дыхательной недостаточности, которая является причиной смерти в 70% случаев летальных исходов COVID-19 [22; 45-47], в то время, как в ответ на вирусную инфекцию, вызывающий мощный выброс цитокинов иммунной системой, вызывает цитокиновый шторм и симптомы сепсиса, становясь причиной смерти в 28% летальных случаев от COVID-19 [22; 45-47]. SARS-CoV-2 нарушает нормальные иммунные реакции, вызывая неконтролируемое воспаление, с развитием полиорганной недостаточности (поражая сердечную, печеночную и почечную системы), у тяжелых и критических пациентов. Иммунные паттерны тесно связаны с прогрессированием заболевания. Уменьшение количества периферических Т-клеток является уникальной характеристикой и критерием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), тогда как, у выздоровевших пациентов они быстро восстанавливаются. У пациентов с SARS-CoV-2 наблюдается лимфопения, активация и дисфункция лимфоцитов, аномалии гранулоцитов и моноцитов, высокий уровень цитокинов и повышение уровня иммуноглобулина G (IgG) и общего количества антител. Лимфопения является ключевой особенностью пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых случаях. CD69, CD38 и CD44 высоко экспрессируются на CD4+ и CD8+ Т-клетках пациентов, а вирусоспецифичные Т-клетки из тяжелых случаев демонстрируют фенотип центральной памяти с высокими уровнями IFN- γ , TNF- α и IL-2 [13; 48-51]. Однако лимфоциты демонстрируют фенотип истощения с активацией белка запрограммированной клеточной гибели-1 (PD1), домена иммуноглобулина Т-клеток и домена муцина-3 (TIM3) и лектиноподобного рецептора клеток-киллеров подсемейства C, члена 1 (NKG2A). Уровень нейтрофилов значительно выше у тяжелых пациентов, в то время как

процент эозинофилов, базофилов и моноцитов бывает сниженным. Повышенная выработка цитокинов, особенно IL-1 β , IL-6 и IL-10, является еще одной ключевой характеристикой тяжелого течения COVID-19. Описание полиорганной недостаточности и патогенетические механизмы поражения органов и систем показаны в рисунке 1 [12; 19-23].

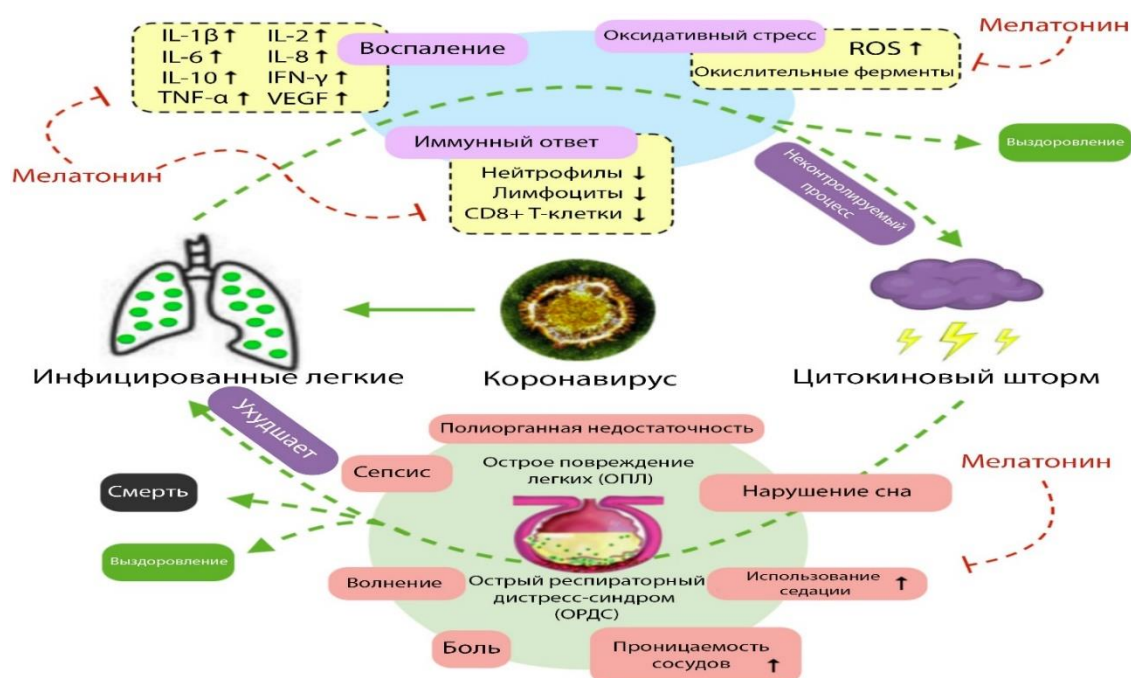


Рис.1 Основные патогенетические механизмы развития полиорганной недостаточности [12; 19-23]

SARS-CoV-2 поражая клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ2) и TMPRSS2, развивает активную репликацию и высвобождение вируса, происходит пироптоз – повреждение молекулярной структуры клеток, в том числе АТФ, нуклеиновых кислот и олигомеров ASC. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), MIP1 β и MCP1). Они привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению (с присоединением IFN γ , продуцируемого Т-клетками), создается провоспалительная петля обратной связи, накапливаются иммунные клетки, вырабатываются провоспалительные цитокины с развитием цитокинового шторма, что приводит к полиорганному повреждению. Кроме того, усиливается активность SARS-CoV-2 через антитело-зависимое усиление (АЗУ), что дополнительно усугубляет повреждение органов, в том числе нервной системы и ротовой полости [4; 48-51].

При здоровом иммунном ответе, изначально воспалительный процесс привлекает вирус-специфические Т-клетки к очагу инфекции, где уничтожаются инфицированные клетки до периода распространения вируса. Нейтрализующие антитела у этих людей могут блокировать вирусную инфекцию, а альвеолярные макрофаги распознают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки и уничтожают их путем фагоцитоза. В целом, таким образом очищается организм от вируса и пациент выздоравливает.

Выздоровление пациентов зависит ещё и от состояния самого иммунитета и наличия коррелятов защиты у людей. В некоторых работах показано, что основными важными сторонами подобной защиты иммунитета является нейтрализация вируса антителами, хотя конкретный титр и специфичность их остаются неопределенными. В SARS-CoV основной мишенью нейтрализующих антител является RBD [52], содержащий 193 аминокислотных остатка (аминокислоты 318–510) в шиповидном белке, которые связываются с рецептором АПФ-2

(мишенью клетки-хозяина) [35–37]. Необходимость знаний подобных антител важно для выбора терапии антителами, но следует учитывать и то, что существующие антитела к другим коронавирусам могут обострять инфекцию SARS-CoV посредством антителозависимого усиления [51–55]. Также наблюдалась корреляция между развитием ОРДС и сероконверсией противовирусного IgG у 80% пациентов [19]. У пациентов, организм которых выработал нейтрализующие антитела к шиповидным белкам ранее, заболеваемость была выше; пациентам, умершим от инфекции, потребовалось в среднем всего 14,7 дня, чтобы достичь пиковых уровней активности нейтрализующих антител, в отличие от 20 дней у пациентов, которые выздоравливали [54]. Аналогично для MERS: у пациентов с более тяжелым течением заболевания титры антител, по-видимому, выше, чем у пациентов с легким течением заболевания [54; 55], хотя в одном исследовании подвергается сомнению тот факт, что задержка в выработке антител связана с заболеванием [54; 56]. Связывание иммунных комплексов антитело-вирус с активирующими Fc-рецепторами на альвеолярных макрофагах может индуцировать экспрессию провоспалительных факторов, включая IL-8 и MCP1, которые присоединяются к иммуностимулирующей среде [57]. Такие комплексы могут также активировать систему комплемента и приводить к дальнейшему нежелательному воспалению [49].

Таким образом, в развитии тяжело протекающих событий от коронавирусной инфекции важную роль играет состояние иммунного статуса, условия, при котором создается реакция подавления иммунных ответов, и при терапии вирусной интоксикации, поражения органов и систем вследствие этого, необходимо разработка целого ряда медицинских мероприятий, в том числе и терапевтических антител, обладающих низкой или отсутствующей провоспалительной активностью, но сохраняющих свою способность нейтрализовать вирусы [47].

Выводы

Для терапии симптомов и осложнений коронавирусной инфекции важно учитывать изменения иммунитета на клеточном, а далее и на системном уровне, благодаря чему создаются условия и определенная терапия в лечении инфицированного организма и профилактика развития осложнений и летальных исходов от COVID-19.

Контроль воспалительного ответа может быть столь же важным, как таргетированное воздействие на вирус, лечение полиорганной патологии.

Важно знания о состоянии иммунного ответа хозяина на SARS-CoV-2, которое может влиять на развитие и распространение неблагоприятных и дисфункциональных исходов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Fehr A.R. Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods. Mol. Biol.* 2015;1282:1–23.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020;5:536–544.
4. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).
5. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9> (2020).
6. Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (2020).
7. Pung, R. et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 395, 1039–1046 (2020).
8. Davlatov, S., Rakhmanov, K., Usarov, S., Yuldoshev, F., Xudaynazarov, U., & Tuxtayev, J. (2020). Inguinal hernia: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12, 1912–1921. doi:10.31838/ijpr/2020.SP2.338

9. Lauer, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/m20-0504> (2020).
10. Li, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199–1207 (2020).
11. Chan, J. F. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514–523 (2020).
12. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020). This prospective study is the earliest to include an analysis of cytokine levels in severe and mild COVID-19, showing the presence of a cytokine storm analogous to that found for SARS-CoV infection.
13. Chen G. et al. Clinical and immunologic features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* <https://doi.org/10.1172/jci137244> (2020).
14. Liu, Y. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 63, 364–374 (2020).
15. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513 (2020).
16. Teshayev, S.J., Baymuradov, R.R., Khamidova, N.K., Khasanova, D.A. (2020) Morphological parameters rat testes in normal conditions, with the background of chronic radiating disease and under the influence of an antiseptic stimulator. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12 (3), DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.676.
17. Phan, L. T. et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N. Engl. J. Med.* 382, 872–874 (2020).
18. Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L. L. M. Wang, Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect. Dis.* [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30113-4) (2020).
19. Kim, J. Y. et al. Viral load kinetics of SARS-CoV-2 infection in first two patients in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 35, e86 (2020).
20. Zou, L. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* 382, 1177–1179 (2020).
21. Peiris J.S. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 361, 1767–1772 (2003).
22. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069 (2020).
23. Wong C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 136, 95–103 (2004).
24. Zhang B. et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191> (2020).
25. Chu K.H. et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 67, 698–705 (2005).
26. Jia H.P. et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J. Virol.* 79, 14614–14621 (2005).
27. Xu H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral. Sci.* 12, 8 (2020).
28. Hamming I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 203, 631–637 (2004).
29. Zhao Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985> (2020).
30. Walls A.C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058> (2020).
31. Together with Wrapp et al. (2020), this article presents a cryo-electron microscopy structure of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein used for cell entry, including an analysis of its receptor-binding kinetics and antigenicity with respect to SARS-CoV.
32. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin. J. Epidemiol.* 41, 145–151 (2020).

33. Sanoeva, M.J. (2022) Features Of The Clinical Course Of Complicated Forms In Patients With Migraine (Migraine Status), Concomitant Hypertension, Ways Of Drug Correction. Journal of Pharmaceutical Negative Results, 13, DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S09.577.
34. Taneja V. Sex hormones determine immune response. Front. Immunol. 9, 1931 (2018).
35. Chen Y., Guo, Y., Pan, Y. & Zhao, Z. J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem. Biophys. Res. Commun. 525, 135–140 (2020).
36. Wrapp D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 367, 1260–1263 (2020).
37. Coutard B. et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antivir. Res. 176, 104742 (2020).
38. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> (2020).
39. Richardson P. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet 395, e30–e31 (2020).
40. Chinese Clinical Trial Register. Chictr.org.cn <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49088> (2020).
41. Pipeline Review. APEIRON's respiratory drug product to start pilot clinical trial to treat coronavirus disease COVID-19 in China. Pipeline Review <https://pipelinereview.com/index.php/2020022673884/Proteins-and-Peptides/APEIRONs-respiratory-drug-product-to-start-pilot-clinical-trial-to-treat-coronavirus-disease-COVID-19-in-China.html> (2020).
42. Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 30, 269–271 (2020).
43. Yamamoto M. et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. Antimicrob. Agents Chemother. 60, 6532–6539 (2016).
44. Rakhmatillaevna K. F. (2020). Diagnostic value of salivator cytokines in dental diseases in children with diabetes mellitus type 1. European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 7(3), 1518-1523. Retrieved from www.scopus.com
45. Zhang H., Penninger J. M., Li Y., Zhong N. Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 46, 586–590 (2020).
46. Park W.B. et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. J. Korean Med. Sci. 35, e84 (2020).
47. Zhang H. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. Ann. Intern. Med. <https://doi.org/10.7326/m20-0533> (2020).
48. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F. Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. Front. Microbiol. 10, 50 (2019).
49. Fink S. L. Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. Infect. Immun. 73, 1907–1916 (2005).
50. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. SSRN <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420> (2020).
51. Huang K. J. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J. Med. Virol. 75, 185–194 (2005).
52. Tian S. et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J. Thorac. Oncol. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010> (2020).
53. Qin C. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> (2020).
54. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395, 1054–1062 (2020).
55. Liao M. et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single - cell RNA sequencing. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20026690> (2020).
56. Olimova N.I. (2022) The Role Of Immunological Factors In The Pathogenesis Of Hiv Infection In Women Of Reproductive Age With Genital Inflammatory Diseases. Journal of Pharmaceutical Negative Results, 13, DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S09.322

Поступила 20.06.2023