

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-7

SARS-CoV-2: что позволило вирусу вызвать длительную пандемию?

Д.В. Печкуров¹, А.А. Романова¹, О.А. Савватеева², А.А. Тяжева¹, А.В. Горелов^{3,4}¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия³ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Завершившаяся пандемия COVID-19 привела к заражению и смерти миллионов людей. По данным ВОЗ, пандемия коронавирусной инфекции продлилась 3 года 1 месяц и 24 дня и унесла жизни 6,9 млн человек.

Заболевание в основном распространяется воздушно-капельным и аэрозольным путем. Коронавирусы имеют самые большие геномы среди всех РНК-вирусов, кодирующие структурные и неструктурные белки, которые обеспечивают устойчивость в самых разных экологических нишах и у разных хозяев. Эволюционирующие вирусные белки помогают коронавирусам добиваться распознавания и проникновения в организм хозяина, репликации генома, сборки и высвобождения вирусов-потомков, а также уклонения от иммунного надзора хозяина. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 способен снижать врожденный противовирусный ответ организма хозяина, запуская при этом реакции гипервоспаления, что ведет к развитию тяжелого течения инфекции COVID-19. Повышенная экспрессия ингибирующих рецепторов вирусом SARS-CoV-2 ведет к истощению и потере функции эффекторных Т-клеток организма хозяина. В свою очередь, длительная иммуносупрессия может вызвать синдром распространения катаболизма и обусловить длительное течение COVID-19 и развитие пост-COVID.

Инфекция SARS-CoV-2 оказала мощнейшее разрушительное влияние на экономику и здравоохранение, что вызвало небывалый научный отклик. В этом обзоре мы стремились представить основы для понимания многоступенчатого процесса проникновения SARS-CoV-2, который способствует эффективной передаче инфекции человеку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусы, COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, длительный COVID-синдром, пост-COVID-синдром.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Печкуров Д.В., Романова А.А., Савватеева О.А., Тяжева А.А., Горелов А.В. SARS-CoV-2: что позволило вирусу вызвать длительную пандемию? РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):742–750. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-7.

SARS-CoV-2: what allowed the virus to cause a long-term pandemic?

D.V. Pechkurov¹, A.A. Romanova¹, O.A. Savvateeva², A.A. Tyazheva¹, A.V. Gorelov^{3,4}¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation⁴A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The ended COVID-19 pandemic has resulted in the infection and death of millions of people. According to the WHO, the coronavirus pandemic lasted 3 years, 1 month, and 24 days and claimed the lives of 6.9 million people.

The disease is mainly spread through airborne droplets and aerosols. Coronaviruses have the largest genomes among all RNA viruses that encode structural and nonstructural proteins, ensuring their persistence in various environmental niches and hosts. Evolving viral proteins facilitate host recognition and penetration, genome replication, assembly and release of progeny viruses, and evasion of host immune surveillance. In addition, SARS-CoV-2 can inhibit the host's innate antiviral response, thereby triggering hyperinflammatory reactions, resulting in severe COVID-19 infection. Increased expression of inhibitory receptors by SARS-CoV-2 leads to exhaustion and loss of host effector T cell functions. Meanwhile, long-term immunosuppression provokes persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and long COVID or post COVID.

SARS-CoV-2 infection has a powerfully destructive impact on the economy and healthcare, resulting in an unprecedented scientific response. In this paper, we provide a framework for understanding multistep SARS-CoV-2 penetration that facilitates its efficient transmission to humans.

KEYWORDS: coronaviruses, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, long COVID, post COVID.

FOR CITATION: Pechkurov D.V., Romanova A.A., Savvateeva O.A., Tyazheva A.A., Gorelov A.V. SARS-CoV-2: what allowed the virus to cause a long-term pandemic? Russian Medical Inquiry. 2023;7(11):742–750 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-7.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы представляют собой разнообразную группу вирусов, поражающих множество различных животных, также они могут вызывать респираторные инфекции у человека от легкой до тяжелой степени. Это оболочечные вирусы, которые обладают одноцепочечным РНК-позитивным геномом длиной 26–32 kb [1]. Коронавирусы относятся к подсемейству *Coronaviridae Orthocoronavirinae*. В соответствии с вариациями в последовательности генома и серологическими реакциями представители подсемейства коронавирусов подразделяются на 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* [2]. Среди них бета-коронавирус подразделяется на 5 подродов. В 1960-х годах коронавирусы были охарактеризованы с помощью электронной микроскопии. Все коронавирусы имеют уникальную структурную особенность на своей поверхности, напоминающую солнечную корону. Эта особенность возникает из-за наличия шиповидных белков на поверхности вириона [3]. Коронавирусы характеризуются высокой скоростью генетической рекомбинации и мутаций, что обуславливает их экологическое разнообразие [4]. Они способны заражать и легко адаптироваться к широкому кругу хозяев, от птиц до китов. Было обнаружено, что 7 типов коронавирусов заражают людей. Коронавирусы человека 229E, OC43, NL63 и HKU1 ежегодно вызывают 10–30% инфекций верхних дыхательных путей, характеризующихся легкими респираторными расстройствами [5].

В 2002 и 2012 г. соответственно два высокопатогенных коронавируса зоонозного происхождения, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) появились у людей и вызвали смертельные респираторные заболевания, что сделало новые коронавирусы проблемой общественного здравоохранения в XXI в. [6]. В этом обзоре мы стремились обобщить текущее понимание природы SARS-CoV-2 и COVID-19.

SARS-CoV-2

В конце 2019 г. новый коронавирус, названный SARS-CoV-2, появился в Китае в городе Ухань и вызвал вспышку необычной вирусной пневмонии. Путем секвенирования метагеномной РНК и выделения вируса из образцов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелой пневмонией независимые группы китайских ученых определили, что возбудителем этого нового заболевания является бета-коронавирус, который никогда ранее не наблюдался [7–9]. Уже 9 января 2020 г. был публично объявлен результат этой этиологической идентификации. Первая последовательность генома нового коронавируса была опубликована на веб-сайте *Virological* 10 января, а 12 января более полные последовательности генома, определенные различными исследовательскими институтами, были опубликованы в базе данных GISAID7. Позже было выявлено больше пациентов, не контактировавших с оптовым рынком морепродуктов Хуанань в Ухани. Сообщалось о нескольких семейных очагах инфекции, а также о внутрибольничных инфекциях в медицинских учреждениях. Все эти случаи предоставили четкие доказательства передачи нового вируса от человека к человеку [10–12]. В течение одного месяца вирус массово распространился по всем 34 провинциям Китая. Число подтвержденных случаев внезапно увеличилось,

и в конце января ежедневно диагностировались тысячи новых случаев заболевания [13]. 30 января ВОЗ объявила вспышку инфекции, вызванной новым коронавирусом, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [14]. 11 февраля Международный комитет по таксономии вирусов назвал новый коронавирус SARS-CoV-2, а ВОЗ назвала болезнь COVID-19 [15]. SARS-CoV-2 значительно превзошел SARS-CoV и MERS-CoV как по количеству инфицированных людей, так и по географическому диапазону эпидемии [10, 16].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-позитивный вирус рода *Betacoronavirus* [10]. Геном SARS-CoV-2 имеет размер около 26–32 kb, содержит 14 открытых рамок считывания и кодирует 29 вирусных белков. Размер генома обуславливает большое количество точек мутаций в генотипе SARS-CoV-2, которые в конечном итоге позволяют вирусу ускользать от иммунной системы хозяина [17].

На 5'-конце вирусного генома присутствуют перекрывающиеся открытые рамки считывания 1a и 1b, которые кодируют РНК-полимеразу и другие неструктурные белки вируса и занимают примерно две трети генома. Гены, кодирующие структурные белки, такие как белок шипа (S), белок мембраны (M), белок оболочки (E) и нуклеокапсид (N), присутствуют в оставшейся одной трети генома, простирающейся от 5'-конца к 3'-концу. Эти гены отвечают за сборку вириона, а также участвуют в подавлении иммунного ответа хозяина с несколькими генами, кодирующими неструктурные белки (NSP) и вспомогательные белки и разбросанными между ними [18]. Между ранее известными коронавирусами и новым SARS-CoV-2 существует небольшая разница в количестве нуклеотидов, последовательности, порядке генов и способе экспрессии [19, 20]. В недавних исследованиях подчеркивается, что в генах нового коронавируса, кодирующих белок S, неструктурный белок 2 (NSP2), неструктурный белок 3 (NSP3) и рецептор-связывающий домен (RBD), произошло несколько аминокислотных замен. Считается, что эти мутации и придают усиленные инфекционные способности новому коронавирусу [21, 22].

На первом этапе жизненного цикла SARS-CoV-2 белок S на внешней поверхности вириона отвечает за связывание с рецептором хозяина или рецепторами для прикрепления к клеточной мембране, после чего происходит слияние клеточных мембран и высвобождение вирусной геномной РНК в клетки. Впоследствии рибосомы хозяина захватываются для производства двух полипротеинов вирусной репликазы, которые могут быть в дальнейшем преобразованы в 16 зрелых неструктурных белков с помощью двух кодирующих вирус протеаз: основной протеазы (Mpro) и папиноподобной протеазы (PLpro). Эти NSP способны собираться в комплекс репликации и транскрипции (RTC), чтобы инициировать репликацию и транскрипцию вирусной РНК. Затем геномная РНК и структурные белки собираются в зрелые дочерние вирионы, которые впоследствии высвобождаются посредством экзоцитоза. Теперь вирионы способны заражать соседние здоровые клетки, а также они высвобождаются в окружающую среду через респираторные капли, которые очень заразны и могут передавать болезнь здоровым людям [23].

Как было сказано ранее, этапы проникновения вирусных частиц, включая прикрепление к мембране клетки хозяина и слияние, опосредуются гликопротеином S. Белок S собирается в виде гомотримера и встраивается в несколько

копий в мембрану вириона, придавая ему вид, напоминающий корону. Он сильно гликозилирован, принадлежит к семейству мембранных белков типа I и «заякорен» в мембране вируса [24]. Входные гликопротеины многих вирусов, включая ВИЧ-1, вирус Эбола и вирусы птичьего гриппа, в инфицированных клетках расщепляются на две субъединицы — внеклеточную и трансмембранную (т. е. расщепление происходит до высвобождения вируса из клетки, которая его продуцирует). Точно так же белок S некоторых коронавирусов расщепляется фуриноподобной протеазой на субъединицы S1 и S2 в процессе их биосинтеза в инфицированных клетках, тогда как белок S других коронавирусов расщепляется только при достижении ими следующей клетки-мишени. SARS-CoV-2, как и MERS-CoV, относится к первой категории: его S-белок расщепляется пропротеинконвертазами, такими как фурин, в клетках-продуцентах вируса [25, 26]. Следовательно, белок S зрелого вириона состоит из двух нековалентно связанных субъединиц: субъединица S1 связывает рАПФ-2, а субъединица S2 закрепляет белок S на мембране. Субъединица S2 также включает пептид слияния и другие механизмы, необходимые для обеспечения слияния мембран при инфицировании новой клетки [27].

Предполагается, что наличие уникального сайта расщепления фурином на стыке S1/S2 спайка SARS-CoV-2 увеличивает частоту передачи от человека к человеку [25, 26]. Это связано с мутацией D614G, которая отсутствует у его предка SARS-CoV, именно она обеспечивает высокую инфекционную трансмиссивность в верхних дыхательных путях у пациентов с COVID-19 [28–30]. Важно отметить, что такие сайты расщепления не были идентифицированы у других представителей рода *Sarbecovirus* [31]. Тем не менее есть несколько случаев приобретения фуриноподобных сайтов расщепления, которые произошли независимо во время эволюции коронавируса, и аналогичные сайты расщепления присутствуют в других коронавирусах человека, таких как HCoV-NKU1 [32], HCoV-OC43 [33] и MERS-CoV [34]. Такие независимые события внедрения подчеркивают зоонозный потенциал коронавирусов и могут увеличить вероятность всплеск в будущем [35].

Как показала криогенная электронная микроскопия, субъединица S1 S-белка SARS-CoV-2 оборачивается вокруг тройной оси, покрывая субъединицу S2 снизу. Субъединица S1 содержит рецептор-связывающий домен и аминоконцевой (N-концевой) домен (NTD). Рецептор-связывающий домен имеет пятицепочечное антипараллельное ядро β -листа, окруженное с обеих сторон короткой спиралью. Рецептор-связывающий мотив (RBM) выходит за пределы ядра (соединяет $\beta 4$ и $\beta 5$), принимая колеблющую структуру для связывания с рецептором. Рецептор-связывающий домен, стабилизированный дисульфидной связью, не имеет регулярной вторичной структуры за исключением двух небольших β -листов. Следует отметить, что ключевые мутации в рецептор-связывающем домене SARS-CoV-2 создают дополнительные тесные контакты с рАПФ-2, что коррелирует с более высокой аффинностью связывания и, возможно, повышенной инфекционностью [9, 36].

Рецептор-связывающий домен может принимать 2 различных конформационных состояния: закрытое «нижнее» состояние и открытое «верхнее» состояние [36]. В «нижнем» состоянии углы рецептор-связывающего домена близки к центральной полости тримера, чтобы защитить

области связывания рецепторов, в то время как в «верхнем» состоянии рецептор-связывающий домен подвергается шарнирному конформационному движению, обнажая свои детерминантные области для распознавания рАПФ-2 человека на клеточной мембране хозяина (состояние считается менее стабильным, чем «нижнее»). Аминоконцевой домен (NTD) белка S имеет галектиноподобную складку с карманом для связывания сахара и может распознавать фрагменты сахара при начальном присоединении и играть важную роль в изменении конформации S-белка. Субъединица S2 включает 4 консервативных структурных участка: пептид слияния, 2 гептадных повтора (HR1 и HR2) и трансмембранный участок. Область HR1 составляет основную спиральную ножку S2, тогда как область HR2 временно гибкая в состоянии до слияния. Гибридный пептид образует короткий гидрофобный сегмент [23].

Взаимодействие рецепторов с вирусными гликопротеинами или другими триггерами вызывает резкие конформационные изменения в обеих субъединицах, которые сближают вирусную и клеточную мембраны, в конечном итоге создавая пору слияния, которая позволяет вирусному геному достигать цитоплазмы клетки. Для SARS-CoV-2 одним из таких триггеров является расщепление дополнительного сайта внутри субъединицы S2 (сайт S2'). Взаимодействие рАПФ-2 с вирусом обнажает сайт S2'. Расщепление сайта S2' трансмембранной протеазой, серином 2 (TMPRSS2) [37–39] на клеточной поверхности или катепсином L [40, 41] в эндосомальном компартменте после рАПФ-2-опосредованного эндоцитоза [42, 43] высвобождает пептид слияния, инициируя образование поры слияния. Каждый шаг этого процесса важен: вирусный геном должен получить доступ к цитоплазме, и он может сделать это только тогда, когда эта пора расширится, а вирусная и клеточная мембраны объединятся.

Данные секвенирования одноцепочечной РНК показали, что трансмембранная протеаза серин-протеаза 2 (TMPRSS2) в высокой степени экспрессируется в нескольких тканях и участках тела и ко-экспрессируется с рАПФ-2 в эпителиальных клетках носа, легких и бронхиальных ветвях, что объясняет некоторую тропность тканей к SARS-CoV-2 [44, 45]. Анализ структуры S-белка SARS-CoV-2, полученный с помощью криоэлектронной микроскопии, показал, что его рецептор-связывающий домен в основном находится в горизонтальном положении, тогда как S-белок SARS-CoV принимает в равной степени вертикальное и горизонтальное конформационные состояния [36, 45–47]. Горизонтальная конформация S-белка SARS-CoV-2 не способствует связыванию с рецептором, но полезна для уклонения от иммунного ответа [26].

Мутации в белке S могут ослабить активность нейтрализующих антител. Мутация D614G является наиболее часто сообщаемой мутацией в белке S и приводит к повышенной инфекционности и заболеваемости [28]. Так, например, N501Y — мутантный вариант, появившийся в Великобритании, Южной Африке и Бразилии [48]. Сайт мутации расположен на поверхности раздела рецептор-связывающий домен — АПФ-2 и, как было экспериментально показано, вызывает увеличение аффинности рАПФ-2 [49]. Мутации в остатках аминоконцевого домена (NTD) также были обнаружены в новых вариантах, вызывающих озабоченность, таких как $\Delta Y144$ и $\Delta 242-244$. Было показано, что они отменяют нейтрализацию специфических нейтрализующих антител для аминоконцевого домена [50].

После того, как коронавирус проникает в клетки хозяина, белок E регулирует лизис вируса и последующее высвобождение вирусного генома. Обнаружено, что белок E участвует в сборке и почковании вируса путем локализации в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и мембранах телец Гольджи [51]. Более того, показано, что белок E участвует в активации инфламмосомы хозяина [52].

Высвобождение генома коронавируса в цитоплазму клетки хозяина при проникновении знаменует начало сложной программы экспрессии вирусных генов, которая строго регулируется в пространстве и времени. Трансляция открытой рамки считывания 1a(ORF1a) и открытой рамки считывания 1b(ORF1b) с геномной РНК дает два полипротеина — pp1a и pp1ab соответственно. Последнее является результатом запрограммированного 1-рибосомного сдвига рамки при коротком перекрытии ORF1a и ORF1b4 [53]. Успешный жизненный цикл коронавируса внутри клетки неизменно зависит от молекулярных взаимодействий с белками хозяина, которые переназначаются для удовлетворения потребностей вируса. Сюда входят факторы хозяина, необходимые для проникновения вируса (такие как рецептор проникновения и протеаза клетки хозяина), факторы, необходимые для синтеза вирусной РНК и сборки вируса (такие как компоненты Гольджи и связанные пути везикулярного переноса), а также факторы, необходимые для трансляции вируса (такие как критические факторы инициации трансляции) [54–56].

Белок N служит единственным структурным белком внутри вириона. Это важнейший компонент, который защищает геном вирусной РНК и упаковывает его в рибонуклеопротеиновый комплекс. Белок N также играет роль в противодействии иммунному ответу хозяина [57] и, как было установлено, противостоит клеточной РНК-опосредованной противовирусной активности посредством его связывания с двуцепочечными «цепочками» РНК [58] и может рассматриваться как вирусный супрессор подавления РНК. Именно N-белок вызывает тяжелые иммунные реакции во время инфекции.

Анализ моделей животных и баз данных транскриптомов человека позволяет предположить, что экспрессия рАПФ-2 в нижних отделах легких относительно ограничена альвеолярными клетками II типа, но выше в эпителии верхних отделов бронхов и намного выше в эпителии носа, особенно в реснитчатых клетках [59–62]. Эта разница в уровне экспрессии рАПФ-2 в дыхательных путях отражается в градиенте инфекции SARS-CoV-2, при этом реснитчатые клетки носа являются основными мишенями для репликации SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [59, 63]. Несмотря на то, что при инфекции SARS-CoV-2 преобладает респираторный путь проникновения вируса, самые высокие уровни экспрессии рАПФ-2 обнаруживаются в тонкой кишке, яйцках, почках, сердечной мышце, толстой кишке и щитовидной железе [61, 64]. Экспрессия рАПФ-2 в желудочно-кишечном тракте согласуется с тем, что многие коронавирусы, включая сарбековirus, передаются как фекально-оральным, так и аэрозольным путем. Воспалительные цитокины, высвобождаемые при тяжелом течении COVID-19, такие как интерлейкин 1β (ИЛ-1β) и интерфероны типа I и III, могут усиливать экспрессию рАПФ-2, потенциально создавая петлю положительной обратной связи для репликации вируса [59, 65, 66].

Как только вирус получает доступ внутрь клетки-мишени, иммунная система хозяина распознает весь вирус

или его поверхностные эпитопы, реализует врожденный или адаптивный иммунный ответ. Рецепторы распознавания патогенов, присутствующие на иммунных клетках, первыми идентифицируют вирус, что приводит к усиленной продукции интерферона. Функция клеток врожденного иммунитета хозяина нарушается при инфицировании SARS-CoV и MERS-CoV за счет неструктурных белков, что влияет на общую выработку цитокинов [67, 68]. Было обнаружено, что гуморальный ответ на SARS-CoV-2 аналогичен ответу на другие коронавирусные инфекции, включая характерную продукцию IgG и IgM. В начале инфекции SARS-CoV В-клетки вызывают ранний ответ против белка N, в то время как антитела против белка S можно обнаружить через 4–8 дней после появления начальных симптомов [69]. Хотя N-белок меньше, чем S-белок, он обладает высокой иммуногенностью, а отсутствие на нем участков гликозилирования приводит к продукции N-специфических нейтрализующих антител на ранней стадии острой инфекции [70].

Вирус SARS-CoV-2 ослабляет противовирусную выработку интерферонов, уклоняясь от клеток врожденного иммунитета посредством неограниченной репликации вируса. Инфильтрация моноцитами/макрофагами, нейтрофилами и некоторыми другими адаптивными иммунными клетками приводит к увеличению содержания провоспалительных цитокинов. В субпопуляции хелперных Т-клеток стимуляция клеток Th1/Th17 вирусными эпитопами может привести к обострению воспалительной реакции. Эта воспалительная реакция приводит к «цитокиновым бурям», которые в свою очередь приводят к иммунопатологиям, таким как отек легких и пневмония. Цитотоксические Т-клетки, рекрутированные в очаг инфекции, пытаются убить зараженные вирусом клетки в легких. В-клетки / плазматические клетки также распознают вирусные белки и активируются для выработки антител, специфичных к SARS-CoV-2, которые могут помочь в деактивации вирусов и обеспечить системный иммунный ответ в различных органах [71].

Быстрый и скоординированный иммунный ответ при вирусной инфекции приводит к усиленной секреции различных цитокинов, что действует как защитный механизм против вируса. Многочисленные сообщения свидетельствуют о том, что у людей, пораженных SARS-CoV или MERS-CoV, нарушена регуляция продукции цитокинов клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В случае SARS инфицированные гемопоэтические клетки, моноциты-макрофаги и другие иммунные клетки вызывают усиленную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-6, при снижении противовоспалительных цитокинов [72, 73]. Точно так же инфекция MERS-CoV приводит к замедленной, но повышенной выработке ФНО-α и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, -8 и -1β [74]. Такие повышенные уровни цитокинов были связаны с полиорганной дисфункциональным синдромом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) из-за накопления многочисленных иммунных клеток (макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки) в легких, вызывающих альвеолярное повреждение и отек [75]. Точно так же у пациентов с COVID-19 была повышена секреция цитокинов и хемокинов, которые привлекают иммунные клетки в легкие, вызывая таким образом ОРДС, который является смертельным для больных в критическом состоянии [71].

Большинство клеток врожденного иммунитета эффективно продуцируют интерфероны, которые участву-

ют в препятствовании клеточной пролиферации, апоптозе и иммуномодуляции [76]. В качестве механизма уклонения SARS-CoV или MERS-CoV используют несколько способов преодоления иммунного ответа хозяина, одним из которых является тяжелая лейкопения и лимфопения [77]. После проникновения в клетку эти вирусы кодируют различные белки, которые взаимодействуют с нижестоящими сигнальными молекулами toll-подобного рецептора и путем JAK-STAT. MERS-CoV кодирует матричный белок, вспомогательные белки открытой рамки считывания 4a, 4b и 5, которые непосредственно ингибируют промотор интерферона и ядерную локализацию регуляторного фактора интерферона 3 [78]. Папаиноподобная протеаза (PLpro), кодируемая SARS-CoV и MERS-CoV, предотвращает диссоциацию нуклеарного фактора транскрипции, тогда как неструктурные белки SARS-CoV, такие как PLpro и открытая рамка считывания 3b, ингибируют фосфорилирование регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3) и, следовательно, его транслокацию в ядро [79]. Эти вспомогательные вирусные белки также ингибируют путь JAK-STAT. Новое исследование [80] показало, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к общему снижению транскрипции противовирусных генов из-за более низкой продукции интерферонов типа I и III, а также повышенной секреции хемокинов. Таким образом, снижение врожденного противовирусного ответа, наряду с гипервоспалением, может быть одной из причин тяжести течения COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 также усиливает истощение эффекторных Т-клеток, снижая иммунный ответ против вируса [81]. Истощение и потеря функции эффекторных Т-клеток являются результатом повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов [82].

Подобно другим РНК-вирусам SARS-CoV-2 подвержен прогрессивным мутационным изменениям. Распространение пандемии привело к высокой степени репликации вируса, увеличив вероятность возникновения адаптивных мутаций, которые обеспечивают избирательные преимущества, например, усиленное связывание с клетками человека или иммунное ускользание от нейтрализующих антител [83]. Среди циркулирующих вариантов 5 штаммов, включая Alpha, Beta, Gamma, Delta и Omicron, были классифицированы ВОЗ как «вызывающие озабоченность варианты» (VOC) [84].

Штаммы SARS-CoV-2: ALPHA, BETA, GAMMA, DELTA и OMICRON

Alpha как первый VOC-штамм стал глобально доминирующим в начале 2021 г. и сменился вариантом Delta с лета 2021 г. Варианты Beta и Gamma начали распространяться в Африке и Южной Америке соответственно с начала до середины 2021 г. При этом Beta-вариант показал значительно большую способность ускользать от иммунного ответа [85]. Delta-штамм имеет более 13 мутаций. Девять из них обнаружены в шиповидном белке, выступе на поверхности вируса, который помогает вирусу прикрепляться к клеткам человека. K. Suresh [86] изучил эволюцию вирусов и выявил 2 мутации, находящиеся в молекулярном крючке (называемом «рецептор-связывающим доменом») и позволяющие вирусу более прочно прикрепляться к клеткам. Появление новых мутаций Delta-варианта объясняло всплеск распространения вируса на протяжении всей второй половины 2021 г., который существенно снизился к декабрю [86].

В ноябре 2021 г. в Южной Африке был идентифицирован вариант SARS-CoV-2, получивший название Omicron — VOC B.1.1.529. Этот вариант имеет более 30 мутаций в консервативном домене белка шипа (S), некоторые из них (например, 69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K и P681H) перекрываются с вариантами Alpha, Beta, Gamma, Delta и 19 мутациями в консервативном белке без спайков [87]. К концу января 2022 г. во многих странах Европы были обнаружены другие подварианты BA.2 (B.1.1.529.2) и BA.3 (B.1.1.529.3). Подвариант BA.2 отличается от подварианта BA.1 50 аминокислотами. Существенные различия в содержании аминокислот, в частности в белке S, между этими двумя подвариантами означают, что BA.2 может иметь другие вирусологические характеристики по сравнению с BA.1. По состоянию на январь 2022 г. BA.2 превосходил BA.1 в Азии и Европе, что позволяет предположить, что BA.2 более заразен из-за повышенной способности передачи, сродства связывания и способности ускользать от ответа иммунной системы [88–90]. С момента своего открытия вариант Omicron вызвал резкий рост случаев заболевания COVID-19 во всем мире и стал причиной рекордных 15 млн новых случаев заболевания COVID-19, официально зарегистрированных во всем мире за одну неделю [91].

Вариант Omicron реализует эндосомальный путь проникновения в клетку. Экспериментально доказано, что Omicron, по сравнению с вариантом Delta и так называемым «диким» штаммом (Wuhan-Hu-1), обладает более высокой тропностью к эпителию носовой полости и бронхов, но более низкой — к альвеолоцитам человека. Кроме того, для варианта Omicron характерно преобладание ускоренной репликации в верхних отделах дыхательных путей, а также снижение способности к слиянию вирусной и клеточной мембран, что в итоге объясняет повышенную контагиозность вируса и в то же время более легкое течение заболевания [92].

Так, исследование J.A. Lewnard et al. [93] показало, что среди лиц с диагнозом COVID-19, за которыми наблюдали амбулаторно, заражение вариантом Omicron было связано со значительно более низким риском прогрессирования до тяжелых клинических исходов, включая госпитализацию, госпитализацию с симптомами, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и смертность, по сравнению с заражением Delta-вариантом.

Клинической особенностью COVID-19 в большинстве случаев является бессимптомное или легкое гриппоподобное течение [94]. Тем не менее около 15% пациентов с COVID-19 имели признаки острой вирусной пневмонии из-за распространения острого повреждения легких. Примерно 5% пациентов с COVID-19 нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии и проведении ИВЛ в связи с развитием ОРДС [95]. Уровень летальности был низким (3–5%), большинство пациентов с COVID-19 выздоровели, однако у некоторых наблюдались длительные симптомы, описанные как длительный COVID-синдром и пост-COVID-синдром [96].

Пост-COVID-синдром

Синдромы длительного COVID и пост-COVID признаны в научных и медицинских кругах. Эти состояния плохо изучены, поскольку они поражают пациентов, перенесших

инфекцию SARS-CoV-2, вне зависимости от возраста и тяжести заболевания в остром периоде.

Определение длительного COVID (long-COVID), также называемого «подострыми последствиями COVID-19» [97], данное Национальным институтом здравоохранения и переносимого опыта Соединенного Королевства, включает гетерогенную группу симптомов: снижение обоняния, эмоциональные колебания, потерю памяти (как краткосрочной, так и долгосрочной), энцефалопатию, цереброваскулярные заболевания, нарушение сна и галлюцинации, которые длятся не менее четырех недель с момента получения положительного теста на SARS-CoV-2. Синдром системного воспалительного ответа может быть потенциальной причиной развития органной дисфункции и повреждения тканей при длительном COVID. Из-за развития избыточного иммунного ответа и высокого провоспалительного ответа при COVID-19 развивается противовоспалительный ответ, приводящий к состоянию иммуносупрессии для поддержания иммунологического гомеостаза [98, 99]. Однако длительная иммуносупрессия может вызвать синдром распространения катаболизма и развитие long-COVID [100].

ВОЗ определяет пост-COVID-синдром как состояние, возникающее у людей, имеющих в анамнезе вероятную или подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2, обычно через три месяца после возникновения первых симптомов, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают, помимо прочего, утомляемость, одышку и когнитивную дисфункцию и обычно влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления после острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут колебаться или рецидивировать с течением времени. Количество людей, страдающих последствиями острого эпизода COVID-19, остается неизвестным [101].

Несколько исследований [102, 103] обнаружили выделение SARS-CoV-2 в обоих легких в течение четырех месяцев и в желудочно-кишечном тракте в течение двух месяцев. Персистенция инфекции SARS-CoV-2 вызывает длительную иммунную стимуляцию и развитие синдрома пост-COVID. Персистирующая инфекция SARS-CoV-2 активирует аутореактивные Т-клетки посредством презентации антигенов антиген-презентирующими клетками [104]. О стимуляции Т-клеточного иммунитета при пост-COVID свидетельствует развитие аутоиммунно-опосредованной дисфункции щитовидной железы [105]. Активация В-клеток и продукция антифосфолипидных аутоантител были обнаружены у 52% пациентов с пост-COVID [106]. Кроме того, аутоантитела обнаружены у 50% пациентов с COVID-19 и пост-COVID, что указывает на связь с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанкой [107]. Длительная лимфопения связана с хронической иммунной активацией и гипервоспалением у пациентов с длительным COVID [108]. Было показано, что лимфопения при пост-COVID связана с персистирующей инфекцией SARS-CoV-2, аномальным иммунным ответом и стойкими симптомами у пациентов с COVID-19 [109]. В совокупности иммунная дисрегуляция, персистирование воспалительных реакций, аутоиммунная мимикрия и реактивация патогенов вместе с изменениями микробиома хозяина могут способствовать развитию пост-COVID-синдрома [110].

Интересно, что усталость при пост-COVID-синдроме развивается из-за аутоантител против мускариновых и адренергических рецепторов [111]. Связь между тревогой и утомляемостью предполагает развитие миалгического энцефаломиелита / синдрома хронической усталости, который характеризуется хронической усталостью, когнитивными нарушениями, нарушением в работе вегетативной нервной системы и эндокринопатиями [112]. Сообщалось, что миалгический энцефаломиелит / синдром хронической усталости связан с продукцией аутоантител, которые повреждают фосфолипиды, ганглиозиды и 5-гидрокситриптамиин [113]. Кроме того, M.G. Mazza et al. [114] сообщали о развитии нервно-психических расстройств, включавших депрессию, психоз и тревогу, после COVID-19. Депрессия и тревога у пациентов после COVID-19 коррелировали с высокой воспалительной нагрузкой.

SARS-CoV-2 и ИММУННЫЙ ТРОМБОЗ

Патогенез иммунного тромбоза при SARS-CoV-2-инфекции сложен и включает индуцированное вирусом повреждение эндотелиальных клеток, активацию коагуляционного каскада. После индуцированной вирусом активации воспалительных процессов в моноцитах и/или макрофагах высвобождаются провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1 и ИЛ-18), активирующие клеточное звено иммунитета (нейтрофилы и тромбоциты). Нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, активируют фактор XII и запускают пути контактно-зависимой коагуляции. Нейтрофильные внеклеточные ловушки также могут связываться с фактором Виллебранда, рекрутировать тромбоциты и способствовать коагулопатии. Активированные тромбоциты могут высвобождать провоспалительные цитокины и факторы транскрипции, индуцируемые гипоксией, которые способствуют образованию тромбов [115]. Сочетание провоспалительных и иммунотромботических патологических процессов, по-видимому, опосредует сердечно-сосудистые симптомы при длительном течении COVID-19. Кроме того, функционально активные аутоантитела против рецепторов, связанных с G-белком, при длительном COVID могут действовать как агонисты β_2 -адренорецепторов, α_1 -адренорецепторов, AT1-рецепторов ангиотензина II, опиоидоподобных опиоидных рецепторов или антагонисты мускариновых M2-рецепторов для оказания положительного или отрицательного хронотропного действия на сердечно-сосудистую систему [116].

Была предложена теория вирусной инвазии блуждающего нерва и возникающей в результате нее нейровоспалительной реакции с последующей периферической и центральной гиперчувствительностью. Все это запускает механизм появления симптомов нарушения легочной функции и хронической усталости, боли в груди, одышки, постоянного кашля и дефицита вентиляции при длительном COVID-19 [117].

5 мая 2023 г. ВОЗ объявила о достижении высокого порога популяционного иммунитета к SARS-CoV-2-инфекции и завершении глобальной чрезвычайной ситуации. Однако остаются непривитые слои населения при всех усилиях по организации вакцинации. Несмотря на высокие показатели вакцинации и предшествующего инфицирования, коллективного иммунитета может быть недостаточно для защиты от новых геновариантов вируса, что может привести к повторению ситуации с COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершившаяся пандемия COVID-19 привела к заражению и смерти миллионов людей. Заболевание в основном распространяется воздушно-капельным и аэрозольным путем. Коронавирусы имеют самые большие геномы среди всех РНК-вирусов, кодирующие структурные и неструктурные белки, которые обеспечивают устойчивость в самых разных экологических нишах и организмах-хозяевах. Эволюционирующие вирусные белки помогают коронавирусам добиваться распознавания и проникновения в организм хозяина, репликации генома, сборки и высвобождения вирусов-потомков, а также уклонения от иммунного надзора хозяина. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 способен снижать врожденный противовирусный ответ организма хозяина, запуская при этом реакции гипервоспаления, что ведет к развитию тяжелого течения COVID-19. Повышенная экспрессия ингибирующих рецепторов вирусом SARS-CoV-2 ведет к истощению и потере функции эффекторных Т-клеток организма-хозяина. В свою очередь, длительная иммуносупрессия может вызвать синдром распространения катаболизма и обусловить длительное течение COVID и развитие пост-COVID.

Несмотря на окончание пандемии COVID-19, вполне вероятно, что этот новый вирус займет свою нишу и будет сосуществовать с нами еще долгое время. Необходимо продолжить изучение этиопатогенетических особенностей SARS-CoV-2 в связи со способностями вируса мутировать, ускользать от иммунного ответа и формировать стойкие последствия перенесенной инфекции.

Литература / References

- Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292. DOI: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69:635–664. DOI: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.
- Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966;121:190–193. DOI: 10.3181/00379727-121-30734.
- Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Fung T.S., Liu D.X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529–557. DOI: 10.1146/annurev-micro-020518-115759.
- Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med.* 2020;9:575. DOI: 10.3390/jcm9020575.
- Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. 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.* 2020;395:514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Briefing on the latest situation of the novel coronavirus pneumonia epidemic. (Electronic resource.) URL: http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/list_gzbd.shtml (access date: 12.08.2023).
- Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200131e. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e.
- Wu J.T., Leung K., Leung G.M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395:689–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
- Han Q., Lin Q., Jin S., You L. Coronavirus 2019-nCoV: a brief perspective from the front line. *J Infect.* 2020;80:373–377. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.010.
- Zhang L., Shen F., Chen F., Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2020;71:882–883. DOI: 10.1093/cid/ciaa112.
- Yang H., Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(11):685–700. DOI: 10.1038/s41579-021-00630-8.
- Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11:59. DOI: 10.3390/v11010059.
- Wu A., Peng Y., Huang B. et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27:325–328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- Angeletti S., Benvenuto D., Bianchi M. et al. COVID-19: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:584–588. DOI: 10.1002/jmv.25719.
- Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100–1115. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004.
- Wang M.Y., Zhao R., Gao L.J. et al. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020;78:779–784. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
- Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:11727–11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
- Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Yurkovetskiy L., Wang X., Pascal K.E. et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell.* 2020;183(3):739–751.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.032.
- Li Q., Wu J., Nie J. et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell.* 2020;182:1284–1294. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.012.
- Korber B., Fischer W.M., Gnanakaran S. et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell.* 2020;182:812–827. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
- Hoffmann M., Kleine-Weber K.-W., Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020;78:779–784.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
- Chan C.M., Woo P.C., Lau S.K. et al. Spike protein, S, of human coronavirus HKU1: role in viral life cycle and application in antibody detection. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233:1527–1536. DOI: 10.3181/0806-RM-197.
- Le Coupanec A., Desforges M., Meessen-Pinardet M. et al. Cleavage of a neuroinvasive human respiratory virus spike glycoprotein by proprotein convertases modulates neurovirulence and virus spread within the central nervous system. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1005261. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005261.
- Mille J.K., Whittaker G.R., Millet J.K., Whittaker G.R. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:15214–15219. DOI: 10.1073/pnas.1407087111.
- V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
- Glowska I., Bertram S., Müller M.A. et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol.* 2011;85:4122–4134. DOI: 10.1128/JVI.02232-10.
- Matsuyama S., Nagata N., Shirato K. et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010;84:12658–12664. DOI: 10.1128/JVI.01542-10.
- Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G. et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol.* 2011;85:873–882. DOI: 10.1128/JVI.02062-10.
- Huang I.C., Bosch B.J., Li F. et al. SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J Biol Chem.* 2006;281:3198–3203. DOI: 10.1074/jbc.M508381200.
- Simmons G., Gosalia D.N., Rennekamp A.J. et al. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:11876–11881. DOI: 10.1073/pnas.0505577102.
- Bayati A., Kumar R., Francis V., McPherson P.S. SARS-CoV-2 infects cells following viral entry via clathrin-mediated endocytosis. *J Biol Chem.* 2021;296:100306. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100306.
- Inoue Y., Tanaka N., Tanaka Y. et al. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J Virol.* 2007;81:8722–8729. DOI: 10.1128/JVI.00253-07.
- Sungnak W., Huang N., Bécavin C. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6.
- Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020;39(10):e105114. DOI: 10.15252/embj.20105114.

46. Shang J, Ye G, Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581:221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.
47. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
48. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:409–424. DOI: 10.1038/s41579-021-00573-0.
49. Collier D.A., De Marco A., Ferreira I.A.T.M. et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021;593:136–141. DOI: 10.1038/s41586-021-03412-7.
50. McCallum M., De Marco A., Lempp F.A. et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184:2332–2347.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.028.
51. Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69:635–664. DOI: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.
52. Nieto-Torres J.L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 2015;485:330–339. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.010.
53. Finkel Y., Mizrahi O., Nachshon A. et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;589(7840):125–130. DOI: 10.1101/2020.05.07.082909.
54. Knoops K., Swett-Tapia C., van den Worm S.H. et al. Integrity of the early secretory pathway promotes, but is not required for, severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA synthesis and virus-induced remodeling of endoplasmic reticulum membranes. *J Virol*. 2010;84:833–846. DOI: 10.1128/JVI.01826-09.
55. Zhang L., Zhang Z.P., Zhang X.E. et al. Quantitative proteomics analysis reveals BAG3 as a potential target to suppress severe acute respiratory syndrome coronavirus replication. *J Virol*. 2010;84:6050–6059. DOI: 10.1128/JVI.00213-10.
56. De Wilde A.H., Wansee K.F., Scholte F.E. et al. A kinome-wide small interfering RNA screen identifies proviral and antiviral host factors in severe acute respiratory syndrome coronavirus replication, including double-stranded RNA-activated protein kinase and early secretory pathway proteins. *J Virol*. 2015;89:8318–8333. DOI: 10.1128/JVI.01029-15.
57. Lu X., Pan J., Tao J., Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes*. 2011;42:37–45. DOI: 10.1007/s11262-010-0544-x.
58. Mu J., Xu J., Zhang L. et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. *Sci China Life Sci*. 2020;63:1413–1416. DOI: 10.1007/s11427-020-1692-1.
59. Hou Y.J., Okuda K., Edwards C.E. et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*. 2020;182:429–446. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.042.
60. Sungnak W., Huang N., Bécavin C. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6.
61. Wang Y., Wang Y., Luo W. et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci*. 2020;17:1522–1531. DOI: 10.7150/ijms.46695.
62. Zou X., Chen K., Zou J. et al. 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;14:185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
63. Ahn J.H., Kim J., Hong S.P. et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in early stage of COVID-19. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e148517. DOI: 10.1172/JCI148517.
64. Ye M., Wysocki J., Naaz P. et al. Increased ACE 2 and decreased ACE protein in renal tubules from diabetic mice — a renoprotective combination? *Hypertension*. 2004;43:1120–1125. DOI: 10.1161/01.HYP.0000126192.27644.76.
65. Zhuang M.W., Cheng Y., Zhang J. et al. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection. *J Med Virol*. 2020;92:2693–2701. DOI: 10.1002/jmv.26139.
66. Smith J.C., Sausville E.L., Girish V. et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell*. 2020;53:514–529. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.05.012.
67. Le Bon A., Tough D.F. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr Opin Immunol*. 2002;14:432–436. DOI: 10.1016/S0952-7915(02)00354-0.
68. Thiel V., Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19:121–132. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.001.
69. Tan Y.J., Goh P.Y., Fielding B.C. et al. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:362–371. DOI: 10.1128/CDLI.11.2.362-371.2004.
70. Meyer B., Drosten C., Müller M.A. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res*. 2014;194:175–183. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.03.018.
71. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
72. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*. 2008;133:13–19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
73. Wong C.K., Lam C.W.K., Wu A.K.L. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136:95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
74. Lau S.K.P., Lau C.C.Y., Chan K.H. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94:2679–2690. DOI: 10.1099/vir.0.055533-0.
75. Ng D.L., Hosani F., Keating M.K. et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol*. 2016;186:652–658. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.10.024.
76. Hertzog P.J., O'Neill L.A., Hamilton J.A. The interferon in TLR signaling: more than just antiviral. *Trends Immunol*. 2003;24:534–539. DOI: 10.1016/j.it.2003.08.006.
77. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–1820. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.
78. Yang Y., Zhang L., Geng H. et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell*. 2013;4:951–961. DOI: 10.1007/s13238-013-3096-8.
79. Signaling N.-B., Frieman M., Ratia K. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of J Virol. 2009;83:6689–6705. DOI: 10.1128/JVI.02220-08.
80. Blanco-melo D., Nilsson-payat B.E., Liu W. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181:1036–1045. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
81. Zheng H., Zhang M., Yang C.-X. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3.
82. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71:762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
83. Volz E., Hill V., McCrone J.T. et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2021;184:64–75.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.020.
84. Tracking SARS-CoV-2 variants: World Health Organization. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (access date: 01.04.2023).
85. Lipsitch M., Krammer F., Regev-Yochay G. et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:57–65. DOI: 10.1038/s41577-021-00662-4.
86. Kamble P., Daulatabad V., Patil R. et al. Omicron variant in COVID-19 current pandemic: a reason for apprehension. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;44(1):89–96. DOI: 10.1515/hmbci-2022-0010.
87. Rao S., Singh M. The newly detected B.1.1.529 (Omicron) Variant of SARS-CoV-2 With Multiple Mutations Implications for transmission, diagnostics, therapeutics, and immune evasion. *DHR Proc*. 2021;1:7–10. DOI: 10.47488/dhrp.v1i1.5.35.
88. Karim S.S.A., Karim Q.A. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398:2126–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6.
89. Greaney A.J., Starr T.N., Gilchuk P. et al. Complete mapping of mutations in the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. *Cell Host Microbe*. 2021;29:44–57.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2020.11.007.
90. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:409–424. DOI: 10.1038/s41579-021-00573-0.
91. Setiabudi D., Sribudiani Y., Hermawan K. et al. The Omicron variant of concern: The genomics, diagnostics, and clinical characteristics in children. *Front Pediatr*. 2022;10:898463. DOI: 10.3389/fped.2022.898463.
92. Peacock T.P., Brown J.C., Zhou J. et al. The altered entry pathway and antigenic distance of the SARS-CoV-2 Omicron variant map to separate domains of spike protein. *Barclay bioRxiv*. Jan 2022. DOI: 10.1101/2021.12.31.474653.
93. Lewnard J.A., Hong V.X., Patel M.M. et al. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California. *Nat Med*. 2022;28:1933–1943. DOI: 10.1038/s41591-022-01887-z.
94. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Almulaiky Y.Q. et al. Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of COVID-19: the enigmatic entity. *Eur J Pharmacol*. 2021;5(904):174196. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174196.
95. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M. et al. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type ii diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. *Front Med*. 2021;19(8):110. DOI: 10.3389/fmed.2021.644295.
96. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusti S. et al. COVID-19-induced dysautonomia: a menace of sympathetic storm. *ASN Neuro*. 2021;13:17590914211057635. DOI: 10.1177/17590914211057635.
97. Gupta M., Gupta N., Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022;24(2):21r03218. DOI: 10.4088/PCC.21r03218.
98. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:862–874. DOI: 10.1038/nri3552.

99. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V. et al. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol.* 2016;7:160. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00160.
100. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020;1(145):110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345.
101. Kim M.M., Murthy S., Goldman R.D. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Can Fam Physician.* 2021;67(8):594–596. DOI: 10.46747/cfp.6708594.
102. Nakajima Y., Ogai A., Furukawa K. et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):387–389. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.12.001.
103. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4):502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4.
104. Kouo T., Chaisawangwong W. SARS-CoV-2 as a superantigen in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Investig.* 2021;131(10):e149327. DOI: 10.1172/JCI149327.
105. Novak P., Mukerji S.S., Alabsi H.S. et al. Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19. *Ann Neurol.* 2022;91(3):367–379. DOI: 10.1002/ana.26286.
106. Schofield J.R. Persistent Antiphospholipid Antibodies, Mast Cell Activation Syndrome, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome and Post-COVID Syndrome: 1 Year On. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(3):002378. DOI: 10.12890/2021_002378.
107. Assar S., Pournazari M., Soufivand P., Mohamadzadeh D. Systemic lupus erythematosus after coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection: case-based review. *Egypt Rheumatol.* 2022;44(2):145–149. DOI: 10.1016/j.ejr.2021.08.013.
108. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. COVID-19-ALC research post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82:378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
109. Varghese J., Sandmann S., Ochs K. et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-021-91270-8.
110. Batiha G.E., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Welson N.N. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology.* 2022;19(1):158. DOI: 10.1186/s12985-022-01891-2.
111. Moloney L.D., Finucane C., McCarthy K. et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS One.* 2021;16:e0247280. DOI: 10.1371/journal.pone.0247280.
112. Townsend L., Moloney D., Finucane C. et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS One.* 2021;16:e0247280. DOI: 10.1371/journal.pone.0247280.
113. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What role for autoimmunity, neuroinflammation, and small fiber neuropathy in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and adverse events after human papillomavirus vaccination? *Int J Mol Sci.* 2019;20:5164. DOI: 10.3390/ijms20205164.
114. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and Depression in COVID-19 Survivors: Role of Inflammatory and Clinical Predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
115. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
116. Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
117. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0002-5869-2893.

Романова Анастасия Андреевна — ассистент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-5946-4801.

Савватеева Ольга Александровна — к.м.н., врач ЛДО Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-4919-9332.

Тяжева Алена Александровна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-8552-1662.

Горелов Александр Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Печкуров Дмитрий Владимирович, e-mail: dmpchukurov@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.07.2023.

Поступила после рецензирования 27.07.2023.

Принята в печать 21.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitriy V. Pechkurov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5869-2893.

Anastasiya A. Romanova — assistant of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5946-4801.

Olga A. Savvateeva — C. Sc. (Med.), Diagnostic and Treatment Department of the Sechenov Center for Motherhood and Childhood, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4919-9332.

Alena A. Tyazheva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8552-1662.

Aleksandr V. Gorelov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician RAS, Deputy Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Dmitriy V. Pechkurov, e-mail: dmpchukurov@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 05.07.2023.

Revised 27.07.2023.

Accepted 21.08.2023.