

Ученые ГрГМУ выиграли три гранта на исследование COVID-19



Победителями конкурса проектов «Наука «COVID-19» — 2021» Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований стали 22 работы. Гродненский медуниверситет получил сразу три гранта на научные исследования, связанные с коронавирусом. Корреспондент «Медвестника» узнал у руководителей научных проектов, на что пойдут гранты.

Заведующий научно-исследовательской лабораторией ГрГМУ, кандидат мед. наук **Михаил Курбат** будет исследовать влияние генетики и гормональной системы на течение коронавирусной инфекции. Планируется разработать алгоритм прогнозирования риска осложнений COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом.



Михаил Курбат: «Прогностическая значимость дипептидилпептидазы-4 и полиморфных вариантов гена TCF7L2 в развитии осложнений COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа».

COVID-19 значительно тяжелее протекает у пациентов с СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническими болезнями легких. В настоящее время доказано, что связывание и проникновение коронавируса в клетку происходит с участием ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2).

Кроме того, моделирование структуры гликопротеина SARS-CoV-2 предсказывает, что он может взаимодействовать с дипептидилпептидазой-4 (DPP4, CD 26) в дополнение к ACE2. DPP4 — это повсеместная мембраносвязанная аминопептидаза, циркулирующая в плазме и играющая ключевую роль в гомеостазе глюкозы и в воспалительных реакциях, учитывая ее неферментативные иммуномодулирующие эффекты.

Важность DPP4 была подчеркнута одобрением ингибиторов DPP4 для лечения СД 2-го типа. Повышенная активность DPP4 может быть определяющим фактором тяжести заболевания COVID-19. Полиморфизм гена TCF7L2 также ассоциирован с риском развития СД 2-го типа посредством участия в Wnt-сигнальном пути. Данная ассоциация может оказывать влияние как на эффективность инкретиновой терапии, так и на индивидуальный уровень активности DPP4 и являться прогностическим фактором тяжести течения СД и возникновения его осложнений на фоне COVID-19.

Однако на сегодняшний день отсутствуют комплексные научные исследования по данному направлению, и необходимо проведение углубленного изучения вклада DPP4 и полиморфных вариантов гена TCF7L2 для раскрытия патогенетических звеньев течения осложнений инфекции, вызванной COVID-19, для последующего внедрения в лечебную практику.

В проекте заведующего 2-й кафедрой внутренних болезней, кандидата мед. наук **Виталия Шишко** будет изучаться роль мелатонина в развитии коронавирусной пневмонии. Есть предположение, что от уровня этого гормона в организме зависит течение заболевания.



Виталий Шишко: «Роль мелатонина в патогенезе пневмонии при COVID-19».

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2. Внедрение коронавируса и взаимодействие его с толл-подобными рецепторами индуцируют чрезмерную, неконтролируемую реакцию врожденного иммунитета с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) и вызывают повреждение тканей, включая легкие и сосуды. В сыворотке крови пациентов выявляется повышенное содержание провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, которые вырабатываются и регулируются различными клетками, включая CD8 и CD4 T-лимфоциты.

Местная воспалительная реакция в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 приводит к необратимому повреждению легких, развитию тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. На моделях респираторных расстройств, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, неоднократно демонстрировалось, что мелатонин обладает непрямым противовирусным действием благодаря противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствам.

Эти данные свидетельствуют о том, что изменение уровня мелатонина у пациентов с COVID-19 может рассматриваться в качестве предиктора более тяжелого течения заболевания. Кроме того, мелатонин может быть полезен в комплексном лечении COVID-19, для облегчения симптомов, для профилактики заболевания у лиц с высоким риском инфицирования и реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции.

Команда ученых ГрГМУ под началом заведующей кафедрой инфекционных болезней, доктора мед. наук **Нatalьи Матиевской** изучит рецепторы, связанные с артериальной гипертензией и то, как они влияют на риск возникновения коронавирусной инфекции и тяжесть течения заболевания.



Нatalья Матиевская: «Фармакологические и генетические аспекты, обусловленные ролью ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе инфекций, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2».

Необходимо четкое понимание того, как фармакотерапия болезней системы кровообращения влияет на течение и исход COVID-19. Актуальным аспектом является выявление аллелей и генотипов, сопряженных с повышенным риском тяжелого течения коронавирусной инфекции.

В настоящее время известно, что для проникновения SARS-CoV-2 в клетки необходимо связывание с АПФ-2, который экспрессируется в альвеолоцитах 1-го типа (alveolar epithelial type I cells — АЕС I), и особенно АЕС 2-го типа (у 83 % АЕС 2-го типа), кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря.

Альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии АПФ-2, что связано с преимущественным поражением нижних дыхательных путей при COVID-19, а также возникновением у части пациентов абдоминального и диспептического синдромов.

Данные о влиянии ингибиторов РАС на течение и исход коронавирусной инфекции немногочисленны и противоречивы. К примеру, в центральном госпитале Уханя (Китай) был проведен анализ влияния ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов на тяжесть течения COVID-19 и смертность пациентов с сопутствующей АГ. Показано отсутствие различий как по смертности, так и по вероятности тяжелого течения у пациентов, принимавших и не принимавших ингибиторы РАС. Сходные результаты были получены в Нью-Йорке: Reynolds с соавт. не выявили различий как по степени тяжести COVID-19, так и по вероятности возникновения инфекции у пациентов, получающих ингибиторы РАС и другие антигипертензивные средства.

В то же время Zhang и соавт. в ретроспективном многоцентровом исследовании выявили сниженную смертность среди пациентов, страдающих COVID-19 и АГ, которые получали ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, в сравнении с пациентами, лечившимися другими группами антигипертензивных средств.

В Великобритании исследовали 8,3 млн человек, из которых почти 20 тысяч заразились COVID-19. Оценивался риск возникновения инфекции и риск тяжелых форм, требующих ИВЛ. Отмечено, что в целом по популяции ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов уменьшали риск возникновения инфекции и не увеличивали риск перевода на ИВЛ.

В Беларуси и соседних странах исследования влияния ингибиторов РАС на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не проводились.

Учитывая роль различных компонентов РАС в механизмах COVID-19, можно предположить, что определенные варианты генов, определяющих компоненты РАС (АПФ, АПФ-2, ангиотензиновые АТ1-рецепторы и др.), могут быть сопряжены с повышенным риском развития тяжелых форм инфекции.

Светлана Хорсун, «МВ». Фото Александра Минько.