

МЕХАНИЗМ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ COVID-19

Зарецкая Д.О., Маглыш С.С.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Быстрое распространение и острое протекание синдрома коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 обусловлено широким диапазоном агрессивных инвазивных механизмов вируса. Коронавирус использует многоуровневую стратегию, чтобы избежать иммунного ответа. Считается, что тяжелое течение COVID-19 во многих случаях приводит к летальному исходу.

Патоген COVID-19, официально обозначенный как SARS-CoV-2, представляет собой β -коронавирусную РНК диаметром 60-140 нм. С генетической точки зрения, SARS-CoV-2 имеет сходство с SARS-CoV в пределах 79%. Из вирусных белков (S, M, E1, E2) структурный белок S имеет первостепенное значение в связи с функцией связывания фермента превращения ангиотензиногена в ангиотензин II и ролью рецептора для проникновения в клетку-хозяина. Коронавирусы проникают в клетку за счет рецепторного эндоцитоза и опосредованного рецептором слияния мембран при участии поверхностных гликопротеинов S и HE. Геном проникает в цитоплазму и, являясь мРНК, направляет синтез неструктурных белков, включая вирусную обратную транскриптазу, которая осуществляет синтез полноразмерного антигена [2]. Входные ворота новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2, это эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус проникает через клетки-мишени, которые имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Данные рецепторы находятся в цитоплазматической мембране альвеолярных клеток II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов [7].

Секрет успеха коронавируса кроется в применении многовекторной тактики обхода иммунитета. Вирус подавляет способность клетки производить необходимые белки, активно разрушает мРНК и мешает экспорту информационных РНК из ядра в цитоплазму клетки [3].

Коронавирусы изменяют работу ангиотензинпревращающего фермента в различных органах. Этот фермент представляет собой рецептор и точку входа для некоторых коронавирусов, в том числе SARS и SARS-CoV-2. Он присутствует практически во всех тканях организма человека, однако большое его количество локализуется в эндокринной части поджелудочной железы [1].

Цель. Изучить механизм нарушений метаболизма при COVID-19 на основе анализа научной литературы.

Результаты и обсуждение. Коронавирус использует фолатный и глюкозный метаболизм клетки для построения своей РНК. Было показано, что у

инфицированных клеток истощаются запасы глюкозы и фолата на фоне активации глюкозного и фолатного метаболических путей. Гликолиз дает АТФ и строительные блоки для синтеза нуклеотидов. Фолатный метаболизм также служит источником одноуглеродных фрагментов для нуклеотидного синтеза. Если же в среде культивирования клеток перед заражением глюкоза заменялась на галактозу, производство РНК и белков коронавируса сильно нарушалось. В совокупности это говорит о том, что SARS-CoV-2 перенаправляет глюкозный и фолатный обмен клетки на сборку пуриновых оснований для собственной РНК. Ученые предположили, что ингибирование фолатного метаболизма может снизить продукцию вирионов в инфицированных клетках. Они провели эксперимент с метотрексатом — широко используемым аналогом фолата, блокирующим фолатный путь и синтез нуклеотидов. Действительно, метотрексат уменьшал количество заразных вирионов, выделяемых клетками. Похожие результаты были получены в опытах с человеческими клетками A549, экспрессирующими рецептор коронавируса ACE2. В настоящее время метотрексат используется для лечения аутоиммунных расстройств. Авторы исследования считают, что его можно рассматривать в качестве кандидатного препарата против COVID-19. При этом необходимо подобрать такую стратегию терапии, чтобы увеличить противовирусные свойства метотрексата с учетом его иммуносупрессорных свойств [14].

Как известно, жировая ткань экспрессирует больше АПФ2, чем легкие [8]. Люди с ожирением имеют увеличенный объем жировой ткани и, следовательно, повышенное содержание АПФ2, что приводит к увеличению их восприимчивости к COVID-19. Ожирение способно вызывать гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: адипоциты потенцируют выработку циркулирующего в крови ангиотензиногена, под действием ренина и АПФ2 превращающегося в ангиотензин II (АТ II), который в свою очередь оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов: АТ1 и АТ2. Преимущественно АТ II связывается с АТ1-рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам и, в целом, к развитию склеротических изменений тканей и сосудов [4, 6].

С ожирением тесно связан сахарный диабет (СД) 2-го типа, ключевым признаком которого является гипергликемия. В ряде исследований доказано, что повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови значительно увеличивает смертность от COVID-19 [15], прямо или косвенно нарушает функцию иммунных клеток через образование прооксидантов и продуктов гликирования [11]. Пациенты с СД 2-го типа чаще имеют серьезные осложнения, больше госпитализаций в отделения интенсивной терапии, более длительный срок пребывания в стационаре и более высокий риск смертности от COVID-19. Известно также, что связь между СД и COVID-19 является двунаправленной. Поскольку экспрессия АПФ2 на β -клетках поджелудочной железы может оказывать прямое влияние на их функцию, ученые предполагают, что не только СД может быть фактором риска тяжелой формы COVID-19, но и что инфекция может потенцировать дебют СД [13].

В результате данной вирусной инфекции отмечаются нарушения липидного обмена [5]. У пациентов с дислипидемией зачастую снижен уровень ЛПВП, которые участвуют в регуляции врожденного иммунного ответа через взаимодействие с транспортером ABCA1 или ABCG1, оказывая негативную регуляцию на активацию Т-клеток и экспрессию воспалительных медиаторов в макрофагах и дендритных клетках. По данным некоторых исследований, между содержанием СРБ и ЛПВП существует обратная корреляция [9]. Таким образом, уменьшение концентрации ЛПВП потенцирует развитие дисрегуляции врожденного иммунного ответа [10]. Также установлено, что индекс AIP (соотношение содержания триглицеридов и холестерина ЛПВП), связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонией, увеличен у пациентов с COVID-19 с пневмонией, а также нуждающихся в интенсивной терапии, проводимой с интубацией, и среди лиц с летальным исходом [12].

Выводы. По многочисленным исследованиям последних лет установлено, что ожирение, сахарный диабет и гипергликемия, увеличивают восприимчивость к заражению новой коронавирусной инфекцией и могут способствовать возникновению метаболических нарушений углеводного и липидного обменов, приводящих к осложнениям и негативным исходам у пациентов с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коленцова, О. Несладкая жизнь: COVID-2019 может вызвать отсроченный диабет / О. Коленцова, А. Урманцева. – 2020. [Accesat 12.04.2021] Disponibil: <https://iz.ru/1010423/olga-kolentcova-anna-urmantceva/nesladkaia-zhizn-covid-19-mozhet-vyzvat-otsrochennyidiabet>.
2. Новикова, Н.А. Молекулярные аспекты взаимодействия вирусов с клеткой: Учебное пособие / Н.А. Новикова // Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского. – 2020. 87 с.
3. Ученые выяснили, как SARS-CoV-2 обманывает иммунитет пациентов. Disponibil: <https://www.interfax.ru/world/765760> (Accesat la 30.10.2021).
4. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / Шестакова М.В. // Сах. диабет. – 2010;13(3):14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481.
5. Abu-Farha, M. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target / M. Abu-Farha, et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2020;21(10):3544. doi: 10.3390/ijms21103544.
6. Cabandugama, P.K. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome / P.K. Cabandugama, M.J. Gardner, J.R. Sowers // Med. Clin. North. Am. – 2017;101(1):129 – 137. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009.
7. Chai, X. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / X. Chai, et al. // bioRxiv. – 2020.02.03.931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.

8. Jia X. Two things about COVID-19 might need attention / X. Jia, et al. // Preprints. – 2020:2020020315. doi: 10.20944/preprints202002.0315.v1.
9. Kaji, H. High-density lipoproteins and the immune system / H. Kaji // J. Lipids. – 2013;2013:684903. doi: 10.1155/2013/684903.
10. McKechnie, J.L. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? / J.L. McKechnie, C.A. Blish // Cell Host Microbe. – 2020;27(6):863– 869. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.009.
11. Sheetz, M.J. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications / M.J. Sheetz, G.L. King // JAMA. – 2002;288(20):2579–2588. doi: 10.1001/jama.288.20.2579.
12. Turgay Yıldırım, Ö. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19 / Ö. Turgay Yıldırım, Ş. Kaya // Heart Lung. – 2021;50(2):329–333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016.
13. Yang, J.K. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J.K. Yang, et al. // Acta Diabetol. – 2010;47(3):193– 199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
14. Zhang, Y. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication / Y. Zhang, et al. // Nature Communications, v. 12, article number: 1676. – 2021; DOI: [10.1038/s41467-021-21903-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21903-z).
15. Zhu, L. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L Zhu, et al. // Cell Metab. – 2020;31(6):1068–1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

ЭКСПРЕССИЯ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СОЛЕЙ ЛИТИЯ В ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ *IN VITRO*

Зубрицкая Г.П., Слобожанина Е.И.

*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Известно, что лекарственные средства, содержащие литий обладают «пороговым» эффектом воздействия, т.е. ниже определенной концентрации они не влияют на патологический процесс, а при накоплении высокой концентрации в организме проявляют токсический эффект. Механизмы токсического действия ионов лития на клетки крови и в частности на лимфоциты не выяснены. Так как клетки экспрессируют мембранные белки-транспортеры с помощью энергии АТФ, которые выводят их из цитоплазмы в наружную среду, нами предположено, что токсическое действие ионов лития на лимфоциты могут быть связаны с изменением функциональной активности мембранных белков-транспортеров (важнейшим переносчиком ксенобиотиков для лимфоцитов является Р-гликопротеин (Pgp)). Влияние лития в токсических дозах на экспрессию белка – транспортера Р-гр в лимфоцитах до наших исследований было не изучено.