



АННОТАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение генетических детерминант индивидуальной физиологической устойчивости организма человека к повреждающему действию вируса SARS-CoV-2 для ранней диагностики предрасположенности и эффективного лечения COVID-19

COVID-19 – заболевание, вызываемое вирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).¹ В течение года после обнаружения первого случая заболевания в мире зарегистрировано почти 2 миллиона смертельных случаев от COVID-19.² Клиническая картина болезни варьируется от бессимптомного носительства до пневмонии с рентгенологическими признаками «матового стекла», которая может прогрессировать в угрожающие жизни осложнения, включая острый респираторный дистресс-синдром и полиорганную недостаточность.³ Пожилые пациенты, а также лица с сопутствующими респираторными, сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями подвержены наибольшему риску смертельных осложнений.⁴

SARS-CoV-2 генетически идентичен другим вирусам SARS-CoV на 80%, но отличается от них удлинённым гликопротеином S.⁵ Рецептором для SARS-CoV-2 является мембранный белок - ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2).⁶ При инфицировании вирусами SARS-CoV в экспериментальных условиях *in vivo* показано значительное подавление экспрессии АПФ2 в легких мышей с развитием тяжелой острой легочной патологии, что позволило предположить ключевую роль АПФ2 в патогенезе SARS-CoV-индуцируемых повреждений легких.⁷ Вирусы SARS-CoV подавляют АПФ2 *напрямую* путем присоединения вируса к рецептору и(или)

опосредованно вследствие лизиса клетки, таким образом устраняя подавляющее влияние АПФ2 на ангиотензин II.⁸

Длительное кумулятивное ингибирующее воздействие вирусных частиц на АПФ2 и повышение концентрации ангиотензина II в паренхиме легкого может вызывать легочную вазоконстрикцию, окислительно-восстановительный дисбаланс и нарушение метаболического гомеостаза в клетках дистальных отделов дыхательных путей. Кроме того, при инфузионном введении ангиотензина II *in vivo* методом геномного транскрипционного анализа выявлено повышение экспрессии генов, участвующих в метаболизме и путях ионного транспорта, снижение экспрессии генов, защищающих от оксидативного стресса, включая глутатионсинтетазу и митохондриальную супероксиддисмутазу 2.⁹

Согласно структурным, биохимическим и модельным результатам исследований SARS-CoV-2 может распознавать АПФ2 с многократно большей аффинностью, чем другие вирусы SARS-CoV.^{10,11} Это позволяет предположить следующее: 1) значительно более выраженное влияние SARS-CoV-2 на физиологические функции, связанные с АПФ2 в легочной ткани, что приводит к тяжелым клиническим проявлениям острой легочной патологии; 2) проявление SARS-CoV-2-индуцированных нарушений физиологических функций легочной ткани, а также возможность их направленной коррекции, учитывая уровень экспрессии генов, участвующих в регуляции окислительно-восстановительных процессов, метаболизма и ионного транспорта в клетках воздухопроводящих путей.

Целью данного исследования является изучение профиля экспрессии генетических маркеров, отвечающих за поддержание физиологических функций легких при заражении вирусом SARS-CoV-2, для оценки индивидуальной устойчивости или предрасположенности к угрожающим клиническим проявлениям COVID-19, а также для направленного патогенетического лечения и профилактики этого заболевания.

Задачи исследования будут включать выявление и количественный анализ экспрессии генов, регулирующих поддержание физиологических функций легких человека, в группе здоровых лиц, не имевших и не имеющих клинико-лабораторных признаков COVID-19 при подтвержденном длительном контакте с носителями вируса SARS-CoV-2, в сравнении с соответствующими данными в группе лиц, перенесших заболевание в тяжелой форме.

Материал: 1) мазки, полученные со слизистой носоглотки и/или ротоглотки, для выделения геномной РНК/ДНК и иммуоцитохимического анализа; 2) венозная кровь для клинического, биохимического и иммунологического анализа; 3) данные результатов предыдущих клинико-лабораторных исследований.

Методы исследования должны обеспечивать высокоточный количественный анализ транскрипции РНК в единичных клетках с подтверждением факта и уровня экспрессии избранных генов биохимическими, микроскопическими и клинико-лабораторными методами.

Критерии включения в исследование здоровых добровольцев:

1. Возраст от 18 лет.
2. Подтвержденный контакт с носителем вируса SARS-CoV-2 (по результатам положительного ПЦР-анализа) в амбулаторных условиях, например, при совместном проживании в квартире, общей длительностью не менее 72 часов, в период от 3 дней и более.
3. Подтвержденное отсутствие лабораторных и клинических признаков заражения или заболевания новой коронавирусной инфекцией с начала пандемии COVID-19, включая период не менее 30 дней от даты прямого контакта с носителем вируса SARS-CoV-2.
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Список цитируемой литературы

1. 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.
2. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation reports. **WHO.** December 31, 2020. (<http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>)
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med.** 2020;382:1708-1720.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med.** 2020;180:1-11.
5. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet.** 2020;395:565-574.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell.** 2020;181:271-280.
7. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. **Nat Med.** 2005;11:875-879.
8. Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. **Autoimmun Rev.** 2020;19:102536.
9. Makhanova NA, Crowley SD, Griffiths RC, and Coffman TM. Gene expression profiles linked to AT1 angiotensin receptors in the kidney. **Physiol Genomics.** 2010;42A:211-218.
10. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature.** 2020;581:221-224.
11. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science.** 2020;367:1260.