

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ SARS-COV-2 В КОНТЕКСТЕ ВЛИЯНИЯ ВИРУСА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

GENETIC ASPECTS OF SARS-COV-2 IN THE CONTEXT OF INFLUENCE OF THE VIRUS ON THE COURSE OF PREGNANCY AND BIRTH

**N. Stefanyan
T. Khashaeva
Z. Abusueva
S. Mamaeva
A. Medzhidova
R. Zakarigaeva**

Summary. Everyone knows that the world is escalated by viruses due to two fundamental properties inherent in them: the speed of replication and the high level of mutagenicity. At the same time, viruses achieve their goal through the ultimate simplification of their own mechanisms of life and their own structure, however, with their own unique characteristics. This can be understood at least from a comparison of the human genome and the SARS-CoV-2 genome, which actively entered into interspecies struggle in 2020: 3 billion base pairs against 29 thousand. The meaning of the existence of viruses is the maximum capture of target cells and the synthesis of the maximum possible amount viral particles, which, in turn, will continue to infect the living. This article describes in detail the pathomorphological and genomic structure of SARS-CoV-2, its standard and alternative ways of entering the cell, as well as the impact of the virus on the course of pregnancy and childbirth.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, genome.

Стефанян Натэлла Амлетовна

Доцент, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала
nstefanyan@inbox.ru

Хашаева Тамара Хаджи-Мурадовна

Доцент, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Абусуева Зухра Абусуевна

Главный акушер гинеколог, ФГБОУ ВО «Дагестанский
государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Махачкала
zuhraabusueva@mail.ru

Мамаева Салидат Магдиевна.

Ассистент, ФГБОУ ВО «Дагестанский
государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Махачкала
mamaeva.salidat@mail.ru

Меджидова Айшат Меджидовна

К.м.н., ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала
Asholya2012@yandex.ru

Закаригаева Разият Магомедэминовна

К.м.н., врач гинеколог, ФГБОУ ВО «Дагестанский
государственный медицинский университет» МЗ РФ,
Махачкала

Аннотация. Всем известно, что мир эскалирован вирусами благодаря двум фундаментальным свойствам, присущим им: скорости репликации и высоким уровнем мутагенности. При этом вирусы достигают своей цели за счет предельного упрощения собственных механизмов жизнедеятельности и собственного устройства, правда, с собственными уникальными характеристиками. Это можно понять хотя бы из сравнения генома человека и генома SARS-CoV-2, которые активно вступили в межвидовую борьбу в 2020 году: 3 млрд. пар нуклеотидов против 29 тыс. Смысл существования вирусов — максимальный захват клеток-мишеней и синтез предельно возможного количества вирусных частиц, которые, в свою очередь, будут инфицировать живое и дальше. В этой статье подробно описано патоморфологическое и геномное строение SARS-CoV-2, его стандартный и альтернативный пути проникновения в клетку, а также влияние вируса на течение беременности и родов.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, геном.

Патоморфологические и генетические аспекты SARS-CoV-2

Частица SARS-CoV-2, известная как вирус коронавирусной инфекции, является сферой, ограниченной в липидную мембрану около 93–95 нм без учета наружных тримеров спайк-протеина, или S-белка, — пепломеров (с ними общая площадь вирусной частицы составляет от 120 до 135 нм). С помощью S-белка вирус соединяется с рецепторами клеток-мишеней. В связывании участвует S1-фрагмент S-белка. Непосредственно с рецептором клетки-мишени взаимодействует RBD-домен, который очень точно прилегает к клеточным рецепторам. Меньшие по размеру пепломеры состоят из структурного мембранного протеина (M-белка). Помимо этого, вирус содержит оболочечный E-белок, который почти совсем не выдается за пределы сферы. Фактически SARS-CoV-2 представляет собой пузырек, стенка которого образована липидными молекулами с вкраплениями белков. Причем мембрана у вируса не является нативной. Она позаимствована у предыдущего хозяина, так как синтез липидов — сложный многостадийный процесс, требующий множества ферментов, гены которых у паразита отсутствуют [1].

Внутри вируса компактно упакована геномная рибонуклеиновая кислота (далее РНК) позитивной полярности, спиралевидно обхватывающая каркас из так называемого N-протеина нуклеокапсида. Как известно, коронавирусы (Coronaviridae) — это многочисленное семейство РНК-содержащих вирусов, но известный SARS-CoV-2 значительно отличается от других человеческих коронавирусов — различия в геномах ближайшего родственника SARS составляет более 20%. Зато с одним из коронавирусов летучих мышей (RaTG13) он схож на 96% [2–4]. Вполне возможно, что ученым удастся найти среди отряда рукокрылых еще более близкие вирусы, от которых мог произойти SARS-CoV-2.

Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время составляет больше 1000 различных генетических линий, причем большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2, насколько известно, не имеют функционального значения. Только отдельные линии имеют выраженное эпидемическое значение. Как выше было сказано, геном коронавирусов записан в молекуле РНК, причем среди прочих вирусов представители данной группы являются очень объемными: в среднем у них около 29 тыс. нуклеотидов, которые кодируют всего 16 генов. В основном это гены, обеспечивающие синтез собственных вирусных белков, остальные же нужны для того, чтобы перепрограммировать геном клетки-мишени, заставив ее работать в режиме «вирусной

фабрики», а также для обмана клеточных защитных систем. Несмотря на элементарное устройство, вирусная частица SARS-CoV-2 эффективно проникает в клетки организма-хозяина [5].

Главными воротами, через которые вирус попадает внутрь, являются рецепторы ангиотензин-превращающий фермента 2 (АПФ2). Вместе с ангиотензин-превращающим ферментом 1 (АПФ1) АПФ2 входит в состав гормональной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (далее РААС), которая является основным регулятором кровяного давления. Ученые считают, АПФ2 стал мишенью SARS-CoV-2 в ходе многочисленных циклов адаптации. Рецепторы АПФ2 — трансмембранные белки [6], которые расположены на клетках респираторного тракта, кишечника, эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов, пищевода, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других органов [7]. Потенциально это означает, что SARS-CoV-2 способен проникать во все ткани и системы органов, где имеются рецепторы АПФ2. В действительности было установлено, что вирус SARS-CoV-2 внедряется в клетки кишечника и яичек [1,8], но с меньшим потенциалом размножения, т.е. вирус не вызывает развития серьезных патологических процессов в данных локациях. Зато клетки респираторного тракта, и особенно в клетках легких, SARS-CoV-2 производит серьезную эскалацию. Основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (AT2), что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения, поэтому наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией, а у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (далее ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоземболиями, возможно развитие сепсиса и септического шока. Патологические трансформации иммунокомпетентных органов изучены недостаточно, обсуждается возможность поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (которая лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении), синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов.

На основании способности коронавирусной инфекции поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо АПФ2. И такой действительно был найден в марте 2020 года, когда ученые обнаружили, что SARS-CoV-2 связывает рецепторы CD147, который не встречается на поверхности клеток респираторного тракта, но которые в большом количе-

стве имеются на иммунных клетках. В некоторые из них, как было показано группой исследователей из Китая и США, вирус способен проникать [9–11].

Сама возможность поражения коронавирусом иммунных клеток вызывает серьезную настороженность, потому что именно дисбаланс иммунного ответа является основной причиной летальных исходов от SARS-CoV-2, ведь критическая форма вирусной инфекции является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза или синдрома активации макрофагов. При критическом течении SARS-CoV-2 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета [12], причем доказано, что детерминанты тяжести SARS-CoV-2 почти полностью зависят от количества и качественного порядка факторов хозяина, а не от самого вируса [13].

Крайне тяжелое течение SARS-CoV-2 связано как минимум с двумя биологическими механизмами: врожденной противовирусной защитой, которая особенно важна на ранней стадии заболевания и воспалительным поражением легких — ключевым механизмом поздней фазы SARS-CoV-2.

Особенности течения беременности и родов при SARS-CoV-2

Беременные пациентки с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции являются самой уязвленной и незащищенной группой больных среди всех остальных в силу нескольких веских причин: беременность вносит множество изменений в физиологические процессы женщины для адаптации организма к росту и развитию плода [14]. Иммуносупрессия и другие физиологические изменения во время беременности способствуют высокой восприимчивости организма женщины к патогенам. Как известно, концентрации гормонов и уровень иммунокомпетентности значительно варьируют на протяжении всей беременности. Ранняя беременность более подвержена риску развития различных осложнений вследствие адаптивных изменений, которые являются ответом на появление в организме женщины антигенов плода, поэтому первый триместр беременности является критическим периодом развития органов плода, иммунная система особенно чувствительна на этой стадии, что, безусловно, влияет на течение инфекции [15–17].

Известно, что для беременности характерен своего рода модулирующий эффект в отношении иммунной системы. Хорионический гонадотропин человека

и прогестерон ингибируют Th1-провоспалительный путь активации посредством снижения уровня ФНО- α [18]. Есть мнение, что подобные изменения функции иммунной системы в значительной степени защищают беременную от синдрома цитокинового шторма и связанных с ним осложнений, и летальности [19].

В настоящее время в научной литературе представлен ряд исследований особенностей инфекции SARS-CoV-2 у беременных. Совместное исследование специалистов ВОЗ и Китая, в которое были включены 147 беременных женщин из КНР (64 подтвержденных и 82 подозреваемых случая SARS-CoV-2, одна бессимптомная пациентка), показало, что у 8% женщин была тяжелая форма заболевания, у 1% — критическое течение заболевания. Был сделан вывод о том, что для беременных с SARS-CoV-2 не характерен высокий риск развития тяжелой формы инфекции [20]. В настоящее время отсутствуют исследования по описанию акушерских осложнений при тяжелом течении SARS-CoV-2 в течение первого триместра беременности. При инфекциях, вызываемых другими коронавирусами, в частности, атипичной пневмонией и MERS, корреляции частоты инфицирования с частотой выявления пороков развития у плода и новорожденного [22].

К настоящему времени появляющиеся сообщения, в которых отмечается, что клинические характеристики беременных с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 аналогичны таковым у небеременных женщин с пневмонией SARS-CoV-2. Доказательств вертикальной передачи SARS-CoV-2 на поздних сроках беременности не выявлено ни в одном исследовании из представленных в научных порталах, хотя некоторые специалисты не отрицают потенциально такую передачу возможной [23]. Как сообщает *Elshafeey F. Et al.* В одном из исследований, у четырех новорожденных с подтвержденной инфекцией пробы, взятые из крови пуповины и амниотической жидкости, были отрицательными. Однако доказательства того, что описанные случаи явились результатом вертикальной передачи, отсутствуют. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения особенностей эпидемиологии и патогенеза инфекции SARS-CoV-2 во время беременности, включая такие аспекты, как срок инфицирования матери, гестационный возраст, сопутствующая патология, частота неблагоприятных исходов [24–26].

Заключение

Анализ новых литературных данных относительно генетических аспектов SARS-CoV-2 расширяет понимание патогенетических механизмов инфекции, которое поможет предотвратить развитие осложнений у бе-

ременных пациенток с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, и проложит путь к новым стратегиям терапии и профилактики в такой сложной группе больных. Эпидемиологические данные об особенностях течения инфекции SARS-CoV-2 при беременности свидетельствуют о минимизированном риске для матери и плода. Течение болезни после заражения вирусом у беременных женщин не отличается от тако-

вого у женщин аналогичных возрастных групп, однако врачам следует строго следить за биохимическими параметрами крови в целях недопущения развития тромбозов и вытекающих из него последствий. В связи с этим ведение беременных пациенток следует строго индивидуализировать на основе учета акушерских показаний и состояния здоровья беременной женщины и плода.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Yakutenko I. The virus that broke the planet. Why SARS-CoV-2 IS SO SPECIAL and what should we do with it / Irina Yakutenko. — Moscow: Alpina non-fiction, 2021. — 400 p
2. Dos Santos LA, de Góis Filho PG, Fantini Silva AM, et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *J Infect.* 2021;82(3):399–406. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.020
3. Drosten C., Gunther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1967–1976.
4. Elshafeey F., Magdi R., Hindi N. et al., A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth // *Int J. Gynaecol. Obstet.* — 2020. doi: 10.1002/ijgo.13182. [Epub ahead of print]
5. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 390–397. DOI: 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66
6. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // *Mil. Med. Res.* — 2020. — Vol. 7. — P. 11. DOI:10.1186/s40779-020-00240-0
7. Hellewell J., Abbott S., Gimma A. et al. Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases C-WG, 2020.
8. Hui D.S., E I.A., Madani T.A. et al. The continuing 2019- nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // *Int. J. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 91. — P. 264–266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
9. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 451–458. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0
10. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1638–1643. DOI: 10.3201/eid1211.060152
11. Khan S., Siddique R., Shereen M. et al. The emergence of a novel coronavirus (SARSCoV-2), their biology and therapeutic options // *J. Clin. Microbiol.* — 2020. [Epub ahead of print] DOI: 10.1128/JCM.00187-20
12. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S. et al. SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1953–1966.
13. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 1199–207.
14. Liu J., Zheng X., Tong Q. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019- nCoV // *J. Med. Virol.* — 2020. — Vol. 92. — P. 491–494. DOI: 10.1002/jmv.25709
15. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395. — P. 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
16. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, et al. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science.* 2021;371(6534):1139–1142. doi: 10.1126/science.abf6950
17. Monteleone P.A., Nakano M., Lazar V. et al. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments // *JBRA Assist. Reprod.* — 2020. — Vol.24 (2). — P. 219–225. doi: 10.5935/1518-0557.20200030.
18. Pisanti S, Deelen J, Gallina AM, et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):352. doi: 10.1186/s12967-020-02515-5
19. Rothe C., Schunk M., Sothmann P. et al. Transmission of 2019- nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 970–971. DOI:10.1056/NEJMc2001468
20. Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevic T, et al. Association of HLA class I genotypes with severity of Coronavirus Disease-19. *Front Immunol.* 2021;12:641900. doi: 10.3389/fimmu.2021.641900
21. Sun P., Lu X., Xu C. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence // *J. Med. Virol.* — 2020. — [Epub ahead of print] DOI:10.1002/jmv.25722
22. WHO — World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 41. 2020a. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2.
23. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // *Am.J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191. — P. 292–297. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.11.019

24. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. — 2020. — [Epub ahead of print] DOI: 10.1001/jama.2020.2648
25. 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. — Vol. 367. — P. 1814–1820.
26. Zhao S., Lin Q., Ran J. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak // Int. J. Infect. Dis. — 2020. — Vol. 92. — P. 214–217.

© Стефанян Натэлла Амлетовна (nstefanyan@inbox.ru), Хашаева Тамара Хаджи-Мурадовна, Абусуева Зухра Абусуевна (zuhraabusueva@mail.ru), Мамаева Салидат Магдиевна (mamaeva.salidat@mail.ru), Меджидова Айшат Меджидовна (Asholya2012@yandex.ru), Закаригаева Разият Магомедэминовна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дагестанский государственный медицинский университет