Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын эмгэг жам

Б. Гомбосүрэн

Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль
budbazargombosuren@yahoo.com

ТОВЧ УТГА

2019 онд Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгуулагаас цар тахал гэж тодорхойлсон COVID-19-ын эмгэг жамын онцлогийг сүүлийн үеийн хэвлэлийн эх сурвалжинд үндэслэж бичсэн энэ нийтлэлд SARS-CoV-2-ын липидэн бүрхүүл ба эерэг утгатай геномын онцлог, S_1 уургийн рецептор холбогч домен (RBD) хэсгээрээ ангиотензин хувиргагч фермент 2 (ACE2)-ийн катализын идэвхтэй N доментэй холбогдон амьд эсэд халдварлан тархахдаа өөртөө байхгүй бодисын солилцооны зохицуулгыг нь ашиглан амьдралын мөчлөгөө явуулах байдал, бие махбодын зүгээс төрөлхийн ба дасан зохицлын дархлааны тогтолцоонууд өөр хоорондоо нарийн уялдаатай идэвхжин хэсэг газрын болон системын үрэвслийн хариу урвал өдөөгдөх механизм, бай эрхтний эд, эсэд гарах эмгэг өөрчлөлтийн эмгэг физиологийн зарим үр дагаварын онцлогийг тусгасан болно.

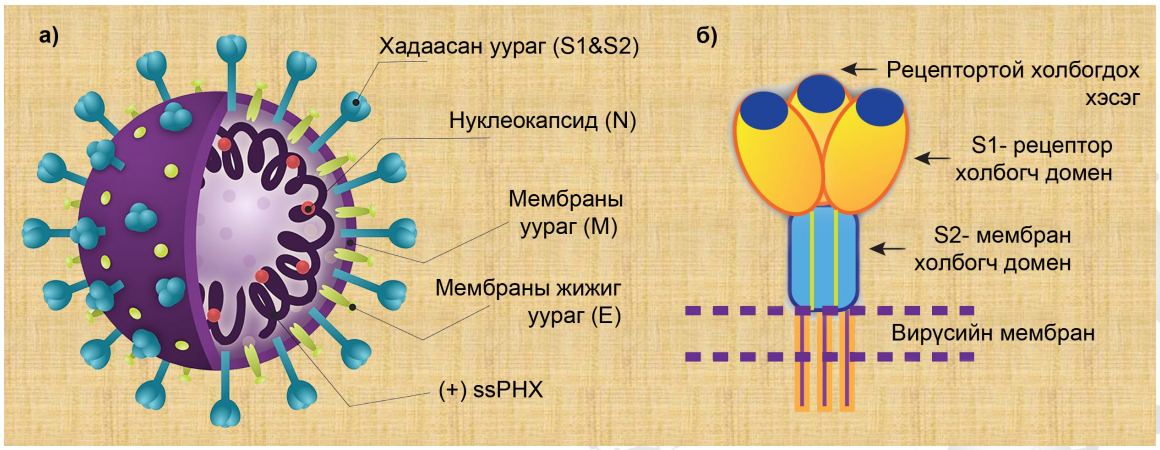
Keywords: Коронавирүсийн (SARS-CoV-2) халдвар; ангиотензин хувиргагч фермент 2 (ACE2); дархлааны хариу урвал; инфламмасом уураг; цитокины шуурга.

Вирүсийн тодорхойлолт

Гадна гадаргуудаа эсрэгтөрөгчийн шинжийг илэрхийлэх сэртэнт уургууд агуулсан липидэн бүрхүүлтэй, түүний дотор удмын мэдээллийг хатгалсан ДНХ ба РНХ нуклеины хүчлүүдийн аль нэг байрладаг, зөвхөн эзэн эсэд мэдээллээ дамжуулах замаар өөртөө байхгүй бодисын солилцооны зохицуулгыг ашиглан амьдралын мөчлөг нь явагдан өсч үрждэг, энгийн бүтэцтэй, нанометрээр хэмжигдэх маш жижиг учраас бактерийн шүүрээр чөлөөтэй нэвтрэх чадвартай, халдварт өвчин үүсгэж эд, эсийг гэмтээдэг нэн хортой амьд ба амьгүй биесийн завсрын шимэгч *(parasite between living and nonliving)* биецрийг вирүс гэж үздэг[1,2,3,4,5].

SARS-CoV-2

Коронавирүсийн халдвар *(COVID)* үүсгэдэг эмгэг төрүүлэгч болох *SARS-CoV-2* нь бүтцийн хувьд гадна талын липидэн бүрхүүлд шигдэж байрласан 3 *(S,B,E)* уурагтайгаас гадна гадаргуудаа нэмэлт гемагглютинин-эстераза *(HE)* гликопротейн агуулсан, төвдөө бүтцийн ба бүтцийн бус уургуудын нийлэгжилт буюу өөрийгөө хувилан олшруулах үйл ажиллагааг хариуцах 29903 нуклеотидээс тогтсон эерэг утгатай дан гинжит РНХ *(positive-sense (+) single-stranded RNA, +ssRNA)*-ийн шугаман геном, түүнтэй нягт холбогдсон нуклеокапсидын фосфопротейн (*N*-уураг) зэргээс тогтох бөгөөд, гадна гадаргууд байрласан *S*–уураг нь нар хэртэх үеийн нарны титэмтэй төстэй байдгаас үүдэн “титэм вирүс” гэж нэрлэх болсон[6,7,8,9,10] **(зураг .1а)**.



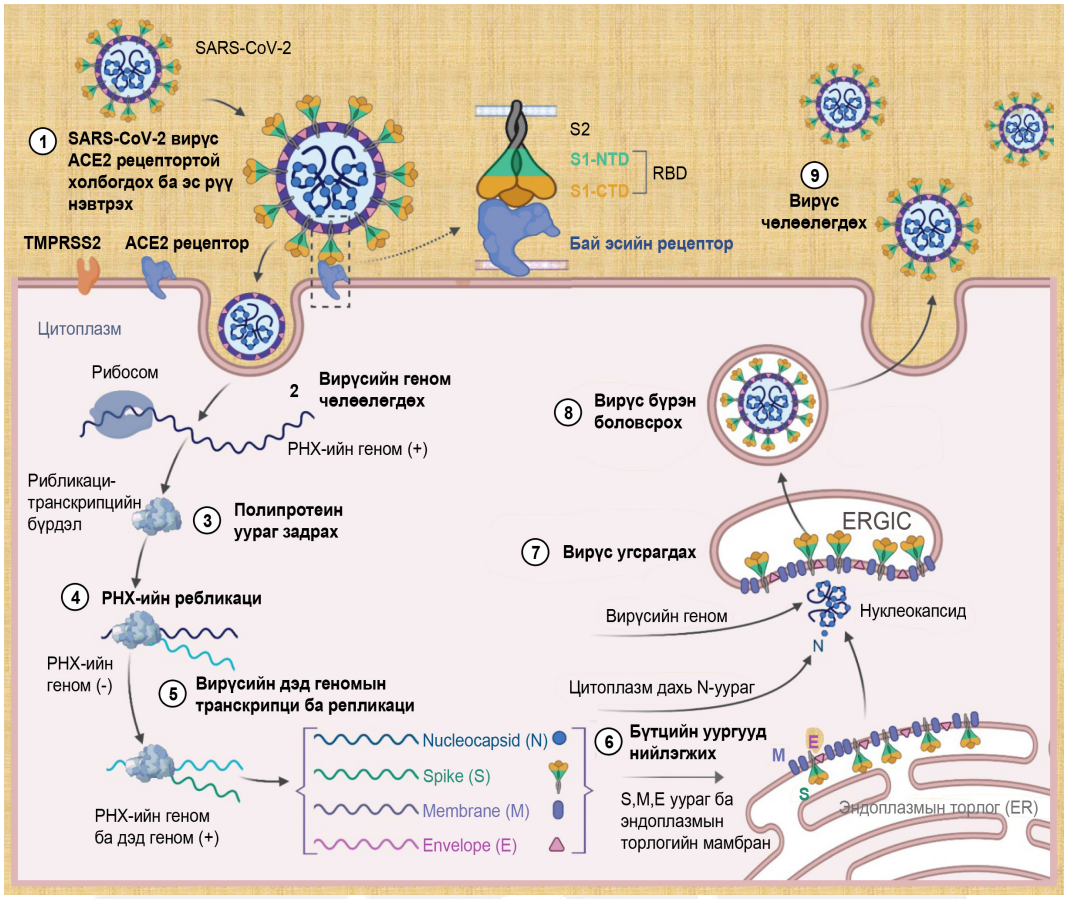
Зураг 1. SARS-CoV-2 вирүсийн бүтцийн загвар

Биологийн илүү ач холбогдолтой *S* уураг нь үйл ажиллагааны онцлогоороо рецептор холбогч S_1, мембран холбогч S_2 гэсэн хэсгээс тогтох ба S_1-ийн төгсгөлийн *C* домен агуулсан хэсгийг рецептор холбогч домен *(receptor binding domain, RBD)* гэж нэрэлдэг **(зураг.1б)**. *SARS-CoV-2* нь S_1 уургийн рецептор холбогч домен хэсгээрээ ангиотензин хувиргагч фермент 2 *(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)*-ийн катализын идэвхтэй *N* доментэй амархан холбогддог нь *RBD*-ний уян гогцоонд фенилаланин F^{486}-ийн үлдэгдэл байдагтай холбоотой гэж үздэг[11,12]. *N*-уураг нь вирүсийн РНХ-ийн геномтой холбогдон "утсан ороомог дээрх сувд" *(beads-on-a-string)* шиг тархан рибонуклеокаспидыг үүсгэн РНХ-ийн орон зайн байрлалыг тогтоож, улмаар вирүсийн репликаци, транскрипци, трансляцид чухал үүрэгтэй оролцохын дээр итнерферон *(IFNα, IFNβ)*-ы дохио дамжилтыг саармагжуулах *(antagonist)* үйлчилгээ үзүүлдэг бол *E* ба *M*-уургууд нь харилцан хамааралтайгаар вирион угсрагдан багцлагдахад илүү үүрэгтэй оролцоно.

РНХ-агуулсан 43 төрлийн вирүсийг багтаасан коронавирид *(coronaviridae)* омгийн ортокоронавириний *(orthocoronavirinae)* дэд омогт багтдах үндсэн 7 коронавирүсийн дөрөв *(CoV229E$_\alpha$, CoVNL63$_\alpha$, CoVOC43$_\beta$, CoVHKU1$_\beta$)*-ын халдвар нь ердийн ханиадны шинж тэмдгээр илэрдэг бол үлдсэн гурав *(SARS-CoV$_\beta$, MERS-CoV$_\beta$, SARS-CoV$_\beta$-2)* нь халдварлах чадамж өндөртэй, эмнэлзүйд амьсгалын цочмог халтай хам шинжээр илэрдэг хүний амь насанд аюултай вирүсүүд юм[13]. *SARS-CoV-2*-ын нуклеотидын дараалал нь *SARS-CoV-1*-тэй 80%, сарьсан багваахайн короновирүс *(RaTG13)*-тэй 96,2% адил төстэй байдаг.

SARS-CoV-2-ын репликаци

SARS-CoV-2 нь эсийн нарийн бүтэц байхгүй учраас бие даан өсч үржих ямар ч боломжгүй, зөвхөн бай эсэд нэвтрэн орж удмын мэдээллээ дамжуулах замаар өөртөө байхгүй бодисын солилцооны зохицуулгыг ашиглан амьдралын мөчлөг нь явагдах бөгөөд энэ үйл ажиллагаа нь холбогдох *(attachment)*, нэвтрэх *(penetration)*, бүрхүүлээсээ салах *(uncoating)*, репликаци явагдах *(replication)*, угсрагдан хэлбэржих *(assembly)*, чөлөөлөгдөх *(release)* гэх мэт тодорхой үе шатуудыг дамжин тархаж халдварт өвчнийг үүсгэнэ[14,15]. *SARS-CoV-2* нь S_1 уургийн рецептор холбогч домен хэсгээрээ гуурсан хоолойн салст бүрхүүлийн хучуур эсийн гадаргууд байрлах өөрийн рецептор ангиотензин хувиргагч фермент 2 *(ACE2)*-ийн катализын идэвхтэй *N* доментэй холбогдоно[16]. Энэ үйл ажиллагаанд бай эсийн мембран холбогч серины уураг 2 *(transmembrane protease serine 2,TMPRSS2)* татагдан орж *S* уургийг идэвхжүүлэн холбогдох нөхцлийг хөнгөвчилсөнөөр S_1 уургийн *C* домен нь *ACE2*-ийн *N* доментой бат бэх холбогдоно [17,18]. Эсийн гадаргуугийн рецептортой *S* уургаараа холбогдсон *SARS-CoV-2* нь плазмын мембранд цэврүү үүсгэх буюу эндоцитозын замаар цитоплазмд ороод геном нь уурган бүрхүүлээсээ салж нүцгэрэн *(stiptease virus)* рибосомын жижиг хэсэгт танигдсанаар вирүсийн генийн экспресс эрчимжинэ[19]. Эерэг утгатай РНХ-ийн геном *(+ssRNA)*-ын *5'UTR* төгсгөлийн хэсэгт бүтцийн бус 16 *(nsp1-nsp16)* уургийг кодолдог *ORF1a* ба *ORF1b* гэсэн хоёр том ген агуулагдах бөгөөд тэдгээрийн экспресс эрчимжин трансляци өдөөгдсөнөөр рибосом дээр *pp1a (nsp 1-10) pp1ab (nsp10, nsp12-16)* гэсэн хоёр полипротеин үүсч, цаашдаа уураг задлагч ферментийн үйлчлэлээр бүтцийн бус 16 уураг болж задарна[20,21]. *SARS-CoV-2*-ын геномоос үлдсэн бүтцийн бус уургуудын оролцсон репликаци-транскрипцийн бүрдэл *(replication-transcription complex, RTC)* үүсч, цаашид эерэг утгатай РНХ-ийн геномын загвар болж ашиглагдах ба үүнд РНХ-хамааралтай РНХ-полимераза *(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)* фермент транскрипцийг өдөөхөд гол үүргийг гүйцэтгэнэ. Вирүс цаашид үржихийн тулд геномынхоо олон хуулбар бий болгох шаардлагатай бөгөөд трансляцийн үр дүнгээр үүссэн бүтцийн бус уургуудтай дээрх загвараас РНХ-ийн эх хувийг сонгон хуулбарлаж эхлэхдээ +РНХ-ийн дан гинж нь -РНХ-ийн хуулбарыг хийж, энэ нь шинэ +РНХ үүсэх загвар болдог. Транскрипцийн үр дүнгээр вирүсийн удамын геном болох шинэ РНХ үүсч, түүний мэдээллээр трансляци явагдан рибосом дээр бүтцийн уургууд нийлэгжин эндоплазмын торлогийн дотор гадаргуугийн уургуудаар хүрээлэгдэж, улмаар вирүсийн геном ба нуклеокапсидын фосфопротейн уурагтай угсрагдан багцлагдаж Гольжийн аппрат ба эндоплазмын торлог хоорондын таславч *(endoplasmic-reticulum–Golgi intermediate compartment, ERGIC)*-аар дамжин зөөгдөж хэлбэржсэн вирион эсийн мембранаар экзоцитозын замаар нахиалах байдлаар халдвар авсан эсээс гадагшлан уушиг, хоол боловсруулах эрхтэн, зүрх, бөөр, төв мэдрэлийн тогтолцоо зэрэг бай эрхтнүүдэд тархан халдварлаж, бие махбодын зүгээс хэсэг газрын болон системын үрэвслийн хариу урвалыг өдөөдөг.[22,23] **(зураг. 2)**.

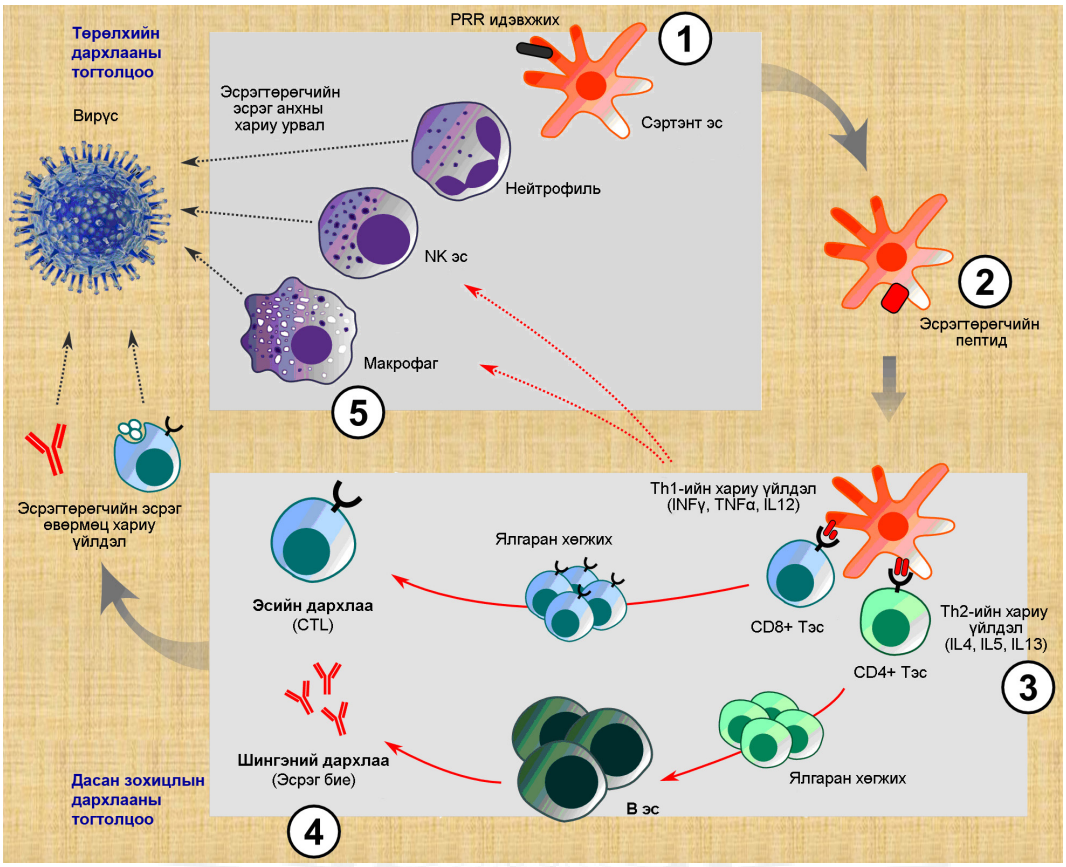


Зураг 2. *+ssRNA* шугаман геномтой *SARS-CoV-2*-ын репликацийн загвар

Дархлааны хариу урвал

SARS-CoV-2-ын халдвараас үүдэлтэй эсийн эмгэгшил, эвдрэл, гэмтлийн үед бие махбодын хамгаалах тогтолцоо боломжийн дээд хэмжээгээр ажиллах бөгөөд вирүс эсийн гадаргууд өөрийн өвөрмөц рецептортой холбогдох үеэс эхлэн дархлааны тогтолцоо дэс дараалалтайгаар идэвхжиж, хамгаалалтын тэргүүн шугамд төрөлхийн дархлааны хариу урвал эрчимжин амьсгал дамжуулах замын намираа эс дээр илрэх вирүсийн эмгэгтөрөгчтэй холбоотой молекул бүтцийг *(pathogen-associated molecular patterns-PAMP)* таних рецепторууд *(pattern recognition receptors-PRR),* тухайлбал *Toll*-төст рецептор *(Toll-like receptor,TLR)*, *NOD*-төст рецептор *[nucleotide oligpnerization domain (NOD)-like receptor,NLR],* *RIG*-төст рецептор *[retinoic acid inducible gene-(RIG)-like receptor,NLR],* лектины *C*-рецептор *(C-type lectin receptors, Clrs)* зэрэг рецепторынхоо тусламжтайгаар вирүсийн эсрэгтөрөгчийг илчлэн идэвхжиж, энэ үйл ажиллагаанд залгиур эсүүд (моноцит, макрофаг, нейтофиль), сэртэнт эс, *NK (Natural killer)* эс болон уусмал молекулууд (интерферон, хавсрага, цочмог үеийн уураг, нянгийн эсрэг пептитүүд), туслах эсүүд (эозинофиль, базофиль, шигүү мөхлөгт эс) татагдан оролцдог[24,25,26] бол дасан зохицлын дархлаа идэвхжихэд тодорхой эсрэгтөрөгчид чиглэсэн, дархлааны ой санамж үүсгэдэг мэргэжлийн B, T эсүүд ба *APC* оролцсон шингэний ба эсийн дархлааны тогтолцооны хариу урвал өдөөгдөж, энэ хоёр (төрөлхийн ба дасан зохицлын) тогтолцооны харилцан зөв үйлчлэлээс хамгаалалтын үр дүн ихээхэн шалтгаална[27,28,29] **(зураг. 3)**.

Зургаас харахад вирүсийн эсрэгтөрөгчийг *APC* (сэртэнт эс) (1) эсүүд таньж фагоцитозын замаар өөрийн цитоплазмдаа оруулан лизосомын хүчиллэг ферментүүдийн үйлчлэлээр пептид болтол нь задлан, өөрийн гадаргуу дээрээ *MHCII* молекултай холбон илчилж (2), улмаар *CD8⁺T* ба *CD4⁺T*-ийн *TRC*-тэй холбогдон (3) эффектор эсүүдийн идэвхжүүлэхийн (5) дээр хам эрчимжүүлэгч молекулын оролцоотойгоор *CD4⁺T-Th2 B*-эсийг идэвхжүүлэн эсрэгбиеийн ялгаралтыг ихэсгэх (4) зэргээр эсийн ба шингэний дархлааны тогтолцоо хамтдаа бие биенийгээ дэмжин оролцож байна.



Зураг 3. Вирүсийн эсрэг төрөлхийн ба дасан зохицлын (эсийн ба шингэний) дархлааны тогтолцооны идэвхжил

Төрөлхийн дархлааны хариу урвал

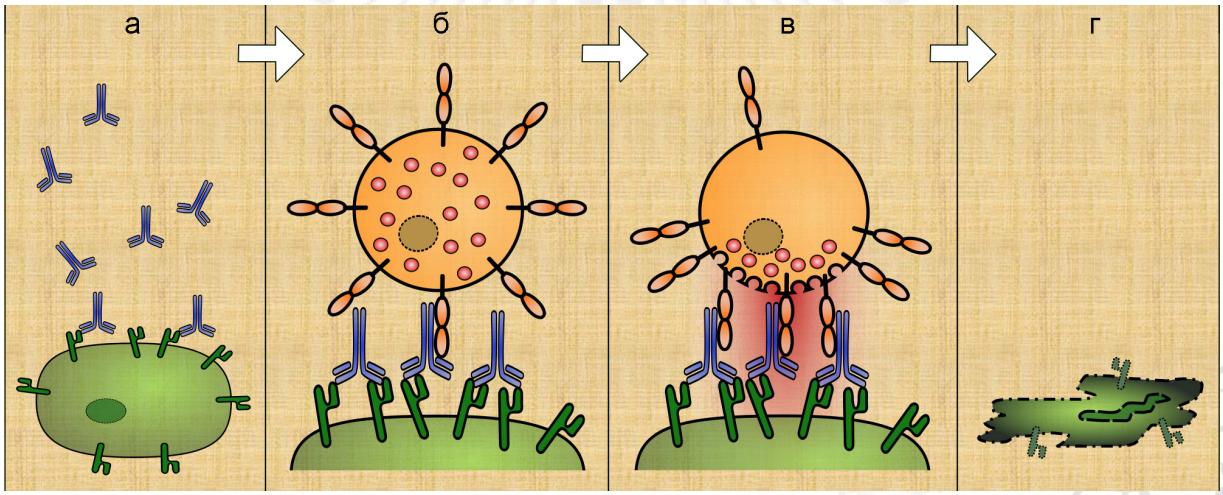
SARS-CoV-2-ын халдварын үед *PAMPs* өөрийн *PRRs*-той бай эсийн гадна *TLR2, TLR4,* лизосомын дотор *TLR3, TLR7, TLR8, TLR9,* цитоплазмд *RIG, NLR* гэх мэт рецепторуудын аль нэгтэй холбогдож вирүсийн эсрэг шаталсан урвал өдөөгдсөний үр дүнгээр интерферон, цитокин, химокин болон төрөлхийн дархлааны бусад олон бодисууд үүснэ [30,31]. *Toll*-рецепторын цитоплазмын хэсэгт байрлах *Toll-IL1*-рецепторын домен *(Toll-IL1 receptor)* нь зөвхөн өөртөө тохирох адаптортой харилцан үйлчилдэг учраас ямар адаптор ууриг оролцсоноос нь хамаарч *TLR*-ээр *MyD88 (Myeloid differentiation primary response protein 88)*-хамааралтай ба *TRIF (TIR domain-containing adaptor-inducing IFN-γ)*-хамааралтай гэсэн хоёр замаар эсийн бөөмд дохио дамжина. *MyD88*-хамааралтай замаар *TLR3*-аас бусад ихэнх *Toll*-рецепторуудын дохио дамжих боломжтой бөгөөд идэвхжсэн *Toll*-рецептор нь *TLR*-доменаараа дамжиж *MyD88* адаптор уургатай холбогдон *TLR* ба анхдагч дохионы *IRAK4 (IL-1R-associated kinases-4)*-ын хооронд «бяцхан гүүр» үүсч, *IRAKs* уургуудыг өдөөснөөр бөөмийн хүчин зүйл каппа В *(Nuclear factor kB,NF-kB)* ба идэвхжүүлэгч ууриг-1*(Activator protein-1, AP-1)* зэрэг транскрипцийн хүчин зүйлүүд идэвхждэг бол *TRIF*-хамааралтай буюу *MyD88*-хамааралгүй замаар зөвхөн *TLR3* ба *TLR4*-ын мэдээлэл дамжих ба эдгээр рецепторууд нь *TRIF*-тэй холбогдон идэвхжүүлж дараалсан гурван дохиог эхлүүнэ[31,32]. *TRIF* нь *TLR4*-ээр харилцан үйлчилж транскрипцийн хүчин зүйл *IRF-3 (interferon regulatory factor 3)*-ыг идэвхжүүлэх замаар *IFN-β*-ийн экспрессийг эрчимжүүлдэг бол хоёр дахь дохиогоор *RIP1 (receptor-interacting protein1)* уургатай харилцан үйлчлэх замаар *NF-kB* идэвхжүүлэх, гурав дахь дохионы зам нь апоптозыг өдөөдөг байна[33,34]. Аль ч зам идэвхжсэний эцсийн үр дүн нь транскрипцийн хүчин зүйл *NF-kB* чөлөөлөгдөн эсийн бөөм рүү шилжиж үрэвслийг идэвхжүүлэгч генийн экспрессийг эрчимжүүлснээр *IL1β, IL6, IL12, IL18, IL23, TNFα*, химокинууд гэх мэт төрөлхийн дархлааны бусад бүрэлдэхүүн хэсгүүдийн ялгаралтыг ихэсгэнэ.

Макрофаг. Эрүүл хүмүүсийн цулцангийн макрофаг эсүүд *SARS-CoV-2*-ыг таньдагүй учраас энэ төрлийн дархлааны эсүүд интерферoны хариу үйлдэл үзүүлдэгүй болохыг туршлагаар *in vitro* тогтоосон нь *COVID-19*-ийн эхний шатанд шинж тэмдэг илрээгүй шалтгаан байж болох юм[35]. Харин *COVID-19*-ын хүнд хэлбэрийн

үед цулцангийн макрофаг нь хамгаалалтын тэргүүн шугамд зогсож шууд ба шууд бус хоёр замаар идэвхжин, эхний тохиолдолд вирүсийн репликацад шууд нөлөөлдөг бол дараагийн тохиолдолд халдварлагдсан ба халдварлагдаагүй эсүүдийг ялган таньсны үндсэн дээр эсийн гаднаас вирүст нөлөөлөх замаар зэргэлдээх эсүүдэд репликац явагдахыг зогсооно. Идэвхжсэн макрофаг эс *IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, CSF* зэрэг үрэвслийг эрчимжүүлэх цитокинүүд ялгаруулах, хэт идэвхжсэн үедээ O_2-ийн хэрэглээ эрс нэмэгдсэнээр эсийн дотор *NADPH* ихээр үүсч мембран холбогч *NADPH*–оксидаза ферментийн оролцоотойгоор залгиур эсийн гадаргуу дээр O_2-ийн идэвхтэй хэлбэрүүд ихээр (ХИХ) үүсэх, түүнтэй зэрэгцэн залгиур эсийн дотор тирозинкиназа фермент идэвхжин бөөмийн хүчин зүйл *(NF-kB)*-ийн транскрипцид нөлөөлснөөр *i-NOS (inducible nitric oxide synthase)* уураг нийлэгжиж *L*-аргининаас аминхүчил цитруллин ба *NO* үүсч супероксидын анион радикалтай урвалдан переоксинитрит хэмээх эс хордуулах үйлчилгээтэй нэгдлийг үүсгэдэг нь эсийн мембранд өөхний хэт исэлдэлт өдөөгдөх нөхцөлийг бүрдүүлнэ. Макрофаг эсийн хэт идэвхжлийн үед эсийн гадна *TLR*, цитоплазмд *NLR* рецепторууд идэвхжин ХИХ-тэй хослон транскрипцийн хүчин зүйлийг *(NF-kB)* идэвхжүүлэх замаар залгиур эсийн дотор пирины домен 3 агуулсан *NLR (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)*, идэвхгүй каспаза 1 *(pro-caspase 1),* апаптозтой холбоотой *CARD* домен агуулсан зохицуулгын уураг *ASC (associated speck-like protein containing a CARD)* гэсэн 3 хэсгээс бүрдсэн инфламмасом уургийн иж бүрдлийг үүсгэж идэвхжүүлснээр идэвхгүй *(pro-IL-1β, pro-IL-18)* интерлейкинүүдээс идэвхтэй *IL-1β* ба *IL-18* үүсч өөрийн рецептортой холбогдсноор уураг задлах, үрэвслийг идэвхжүүлэх үйлчилгээ үзүүлэхийн зэрэгцээ пироптоз өдөөгдөн эсийн мембраны бүрэн бүтэн байдлыг алдагдуулна[36,37,38].

NK (Natural killer) эс. NK-эс буюу дархлааны тогтолцооны эс хордуулах том мөхлөгт лимфоцит нь *SARS-CoV-2*-ыг халдварын хоёр дахь хоногоос эхлэн макрофаг ба сэртэнт эсүүдээс ялгарах *IFN I (IFNα, IFNβ), IL-12, IL-15, IL-18* цитокинүүдийн нөлөөгөөр идэвхжин өөрийн өвөрмөц рецепторoор халдварлагдсан эсийг таньж, түүний мембранд нүх үүсгэх перфорин уураг ба уураг задлагч гранзим ферментийг өөрөөсөө ялгаруулан эсийн доторх каспазуудыг шатлан идэвхжүүлснээр эсийг устгана. *NK*-эс нь *IFNγ, TNF, GM-CSF, IL-5, IL-8* цитокинүүдийн экспрессээр идэвх нь зохицуулагдаж *LAK (lymphokine-activated killer)*-эстэй төстэй бай эсээ устгах, нөгөө тохиолдолд өөрт нь *T*-эстэй адил *TCR* рецептор байхгүй, *MHC I* молекултай холбогдох чадвартай ч рецептор нь идэвхждэггүй, өөрөөр хэлбэл *MHC* молекулд илчлэгдсэн пептидыг таньдаггүй учраас, энэ тохиолдолд түүнтэй холбогдсон эсрэгбиеийг *CD16(FcγRIII)* рецептороор дамжин таньж бай эсийг устгана[39,40] **(зураг. 4).**

Сэртэнт эс. Сэртэнт эс нь вирүсийн пептидыг олзлох, боловсруулах, илчлэх байдлаар төрөлхийн ба дасан зохицлын дархлааны хариу урвалд анхдагчаар оролцдог, гарал үүслээр нь миелопоэзийн урьдал эсээс гаралтай *(mDC)*, лимфоцитын урьдал эсээс гаралтай *(pDC),* моноцитээс үүссэн *(moDC)*, Лангергансийн эс



Зураг 4. NK-эсийн эсрэгбиеэр дамжин вирүсээр халдварлагдсан эсийг устгах механизм
а-бай эсийн гадаргууд эсрэгтөрөгчтэй эсрэгбие холбогдох; б- NK-эс CD16(FcγRIII) рецептороор дамжин бай эсийг таних; в- NK-эс перфорин ба гранзим ялгаруулан мембранд нүх үүсгэх бай эсийн дотор оруулах; г-халдварлагдсан эс задарч мөхөх

(LC) гэж ангилдагаас *COVID-19*-ын үед илүү ач холбогдолтой нь эхний хоёр хэлбэр юм[41,42]. *pDC* нь эсийн *PPP (TLR7, TLR9, RIG-1)* рецепторуудыг идэвхжүүлэн *SARS-CoV-2*-ын нуклеины хүчлийг илрүүлсэнээр *IFNI, IFNIII* их хэмжээгээр ялгаруулах байдлаар вирүсийн халдварыг хязгаарладаг бол *mDC* нь үрэвслийг идэвхжүүлэгч цитолкинууд, тухайлбал өргөн хүрээний үйлчилгээтэй *IL-6*-ны ялгаралтыг ихэсгэснээр цочмог үеийн үрэвслийн уургийн нийлэгжилт болон халварын голомт руу лейкоцит эсийн нүүн шилжилтийг идэвхжүүлнэ[43,44].

Түүнээс гадна *mDC*-ийн ялгаруулсан химокинтэй төстэй уураг нь *IFNα*-ны нийлэгжилтийг нэмэгдүүлэх чадавартай боловч $CD8^+T$-эсийн идэвхжилийг хязгаарлах байдлаар вирүсийн клиренсийг доройтуулдаг.

Хучуур эс. SARS-CoV-2-ын халдварын үед амьсгал дамжуулах замын хучуур эсүүд нь *IL-6, TNF-α, CXCL8 (IL-8),* мөхлөгт лейкоцит *(granulocyte colony-stimulating factor-G-CSF)* ба мөхлөгт лейкоцит-макрофагын цуваа идэвхжүүлэгч хүчин зүйлүүд *(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)* гэх мэт олон тооны цитокин, хемокин, нянгийн эсрэг пептидүүд болон бусад хүчин зүйлүүдийг ялгаруулна. Эдгээр цуваа идэвхжүүлэгч хүчин зүйлүүд нь миелоид гаралтай эсийн ялгарлыг өдөөдөг, тухайлбал *G-CSF* нь нейтрофиль эсийн үржил, хуваагдлыг, *GM-CSF* нь дархлааны төрөл бүрийн урьдал эсүүдийн үржил, хуваагдлыг тус тус идэвхжүүлнэ. Уушигны эдэд *GM-CSF* нь уушигины сэртэнт эс ба макрофагуудын үржил, идэвхжлийг өдөөх бөгөөд түүний дутагдалтай хулгануул амьсгалын замын вирүст өндөр мэдрэмжтэй болдог. Химокин *CXCL8* нь уушигны голомтод өөрчлөлтөнд нейтрофилийг зориудаар татан оролцуулна[45,46].

Нейтрофиль эс.COVID-19-ын үед цитокин *(IL-1β)* ба химокин *(CXCL8)* хэт их хэмжээгээр ялгарч, түүний нөлөөлөлд өртсөн уушигны эд эсэд нейтрофиль эсүүд үржин олширч, тэдгээрээс ялгарах олон тооны медиатор бодисууд нь нейтрофилийн химоаттрактатууд байдаг тул бусад нейтрофилуудыг татан оролцуулах боломжтой болдог. Нейтрофиль эсийн мөхлөгт хангалттай агуулагдах өргөн хүрээний үйлчилгээтэй ферментүүд нь эсийн гаднах орон зайд ялгаран эд эсийг гэмтээж устгах *(destruction)* ба захын цусанд нейтрофиль эсийн тоо олширох нь *COVID-19*-эй өвчтний тавилан муу байгааг илтгэдэг [47,48]. Коронавирусын халдвар авсан эдэд нейтрофиль эсүүд байгаа хэдий ч *SARS-CoV-2*-ыг клиренсэд тэдний үүрэг тодорхойгүй байна.[SEP]*Шигүү мөхлөгт эс.* Коронавирус (төрлөөс үл хамааран) нь юуны өмнө дархлааны эсүүд, тэр дундаа амьсгалын замын салстын доорх давхараанд байрлах шигүү мөхлөгт эсийг илүүтэй гэмтээдэг. *SARS-CoV-2*-оор идэвхжсэн шигүү мөхлөгт (ШМЭ) эсүүд нь өвчний эхэн үед гистамин ба уураг задлагч триптаза ба химаза ферментүүд , хожуу үед *IL-1β, IL-6, IL-33* зэрэг үрэвслийг өдөөгч бодис ялгаруулдаг учраас ШМЭ нь *COVID-19*-ийн хожуу үед гэмтсэн эдийн үрэвслийг дэмжиж өгдөг[49].

Интерферон. Амьсгалын замд нэвтэр орсон вирүсийн эсрэг хамгаалалтанд нэн чухал үүрэгтэй интерферон *(IFN)*-ийг вирүсээр өдөөгдөх *IFNI*, дархлааны *IFNII, IFNIII* гэж ангилах ба *SARS-CoV-2*-ын цочмог халдварын үед илүү ач холбогдолтой нь *IFNI* юм[50]. *SARS-CoV-2*-ын халдварын үед бай эсийн дотор дамжих дохиогоор бөөмд *NF-kB* ба *AP-1* идэвхжихэд *IFNI* хэлбэрийн *IFN-β* ихээр ялгаран өөрийн *(autocrine)* буюу зэргэлдээх *(paracrine)* эрүүл эсийн гадаргууд байрлах өөрийн рецептор *IFNAR2*-той харилцан үйлчилж эсийн доторх *ISGF-3 (IFN stimulared gene factor-3)* бүрдлийг идэвхжүүлснээр транскрипцийн хүчин зүйл *IRF-3 (interferon regulatory factor 3)*-ийн экспресс эрчимжиж цитоплазмаас эсийн бөөмд шилжин бай-гентэй холбогдон *IFN-α* ялгарах нөхцөлийг бүрдүүлнэ[51,52].

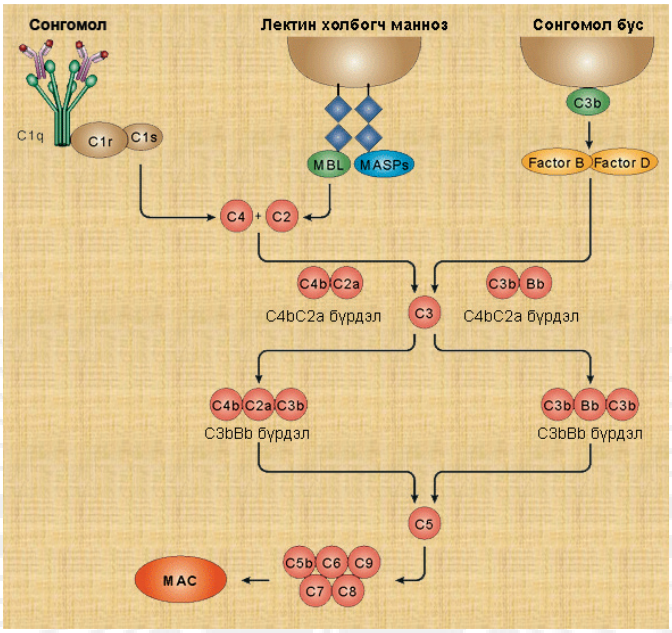
IFNI (IFNα, IFNβ) нь *ISG (IFN-stimulated gene)*-ийн транскрипцийг өөрчилөх замаар вирүсийн репликацийг дарангуйлах, *MHCI* ба *MHCII* экспрессийг эрчимжүүлэх, *CTL, APC, NK*-эсүүдийн идэвхийг дээшлүүлэх зэргээр *SARS-CoV-2*-ын эсрэг үйлчлэх дархлааны механизмын идэвхийн түвшин нь тодорхойлогдох ба уг вирүсийн *3b, 6, 9b* зэрэг бүтцийн бус уургууд нь *IFN*-ий үйлчилгээний эсрэг дарангуйлах нөлөө үзүүлнэ[53].

IFNII-ын төлөөлөгч γ-интерферон *(IFN-γ)* нь вирүсийн халдварын үед *IFNI, IL-18, IL-12* өдөөлтөөр *NK,* CD^+Th1*, CTL* эсүүд нийлэгжих бөгөөд интерферон идэвхжүүлэгч эсийн өөрмөц рецептор дээр *IFN-α*-тай харилцан үйлчлэх үедээ 1000 орчим *ISF* генийн транскрипцийг зохицуулснаар халдвараас хамгаалах дархлааны хариу урвалыг эрчимжүүлэх, эсийн үржил ба апаптозыг өдөөх гэх мэт олон механизмын зохицуулгад оролцдог бол *IFNIII* буюу *IFN-λ* нь амьсгалын замын вирүсийн халдварыг хянаж хязгаарлахад тэргүүлэх үүрэгтэй оролцоно[54,55].

Хавсарга. Ийлдсийн 30 гаруй уургаас тогтсон төрөлхийн дархлааны тогтолцооны

чухал бүрэлдэхүүн хэсэг болох хавсарга нь вирүсийг хучиж залгих, судасны нэвчүүлэмтгий чанарыг ихэсгэх байдлаар үрэвслийг өдөөх, липидэн бүрхүүлийг цоолох гэсэн үндсэн 3 үйл ажиллагааг гүйцэтгэж, сонгомол, сонгомол бус, лектины замуудаар идэвхжин вирүсийн липидэн бүрхүүлийг задалж устгана[56,57] **(зураг. 5)**.

Зургаас харахад сонгомол замаар *C1* уураг эсрэгтөрөгч ба эсрэгбиеийн нэгдэлтэй, лектины замаар лектин холбогч манноз *(MBL-mannose binding lectin)* маннозын үлдэгдэлтэй тус тус холбогдсоноор *C1, C2, C4* уургуудыг дараалан идэвхжүүлж *C4bC2a* бүрдлийг; сонгомол бус замаар эсрэгбиеийн оролцоогүй вирүсийн хорны нөлөөгөөр *C3* уураг гидролизд орож, түүний *C3b* хэсэг нь *Bb* уурагтай холбогдон *C3bBb* бүрдлийг тус тус үүсгэсний үр дүнгээр хавсаргын төгсгөлийн *C5 (C5b), C6, C7, C8, C9* уургуудтай холбогдож эсийн осмос задралыг нөхцөлдүүлэгч мембран гэмтээгч бүрдлийг (*MAC-membrane attack complex)* үүсгэн бай эсийг устгаж байна.



Зураг 5. Хавсарга сонгомол, сонгомол бус, лектины замуудаар идэвхжин *MAC* үүсгэх загвар

Коронавирүсийн халдварын үед төрлөхийн дархлааны тогтолцооны дээр дурьдсан хүчин зүйлүүдээс гадна хучуур эс ба макрофагийн ялгаруулах катионы пептид дефензин-*α* ба *β* нь вирүсийн липидэн бүрхүүлийг задлах; *TNF-α, IL-6, IL-1* зэрэг цитокинүүдээр зохицуулагдах *цочмог үеийн уураг (CRP, SAA, SAP, AGP, MBL, α-2MG, α-1AT* гэх мэт*)* нь хавсаргыг идэвхжүүлэх, залгиур эсүүдийн үйл ажиллагааг дээшлүүлэх зэргээр вирүсийн эсрэг хамгаалах үйлчилгээ үзүүлнэ.

Цитокины шуурга. Цитокины шуурга *(Cytokine storm)* гэсэн нэр томьёоны яг нарийн тодорхойлолт байдагүй бөгөөд өргөн утгаар нь авч үзвэл *T*-эс, *NK*-эс, макрофаг зэрэг эсүүд богино хугацаанд үржин олширох хэт идэвжин, тэдгээрээс ялгарах үрэвслийн цитокинүүд ба химийн медиатор бодисуудын цусанд агуулагдах хэмжээ огцом өсдөг хэт эрчимтэй дархлааны урвалаар тодорхойлогдох бөгөөд бие махбодид үүсэх эмгэг өөрчлөлтийн дийлэнх нь эмгэг төрүүлэгчийн эс хордуулах шууд нөлөөллөөс илүүтэй дархлааны эсүүд эрүүл эд, эсийг гэмтээснээс болдог. Их хэмжээгээр үүссэн үрэвслийн медиатор бодисууд нь дархлааны эсүүдийг идэвхжүүлсэнээр дахин шинээр медиатор бодисууд бий болж, тэдгээрийн хооронд хянах боломжгүй эерэг эргэх холбоо *(uncontrolled positive feedback)* үүснэ. Эргэх холбоо нь үрэвслийн голомт дахь эдийг гэмтээгээд зогсохгүй зэргэлдээ эд, эрхтэнд тархаж, улмаар бие махбодыг бүхэлд нь хамарсанаар олон эрхтний дутагдал, фирритины хэмжээ ихсэх *(hyperferritinemia)* зэргээр хүдэрч болохын дээр үхлээр төгсөх магадлалыг ихэсгэдэг [58,59,60].

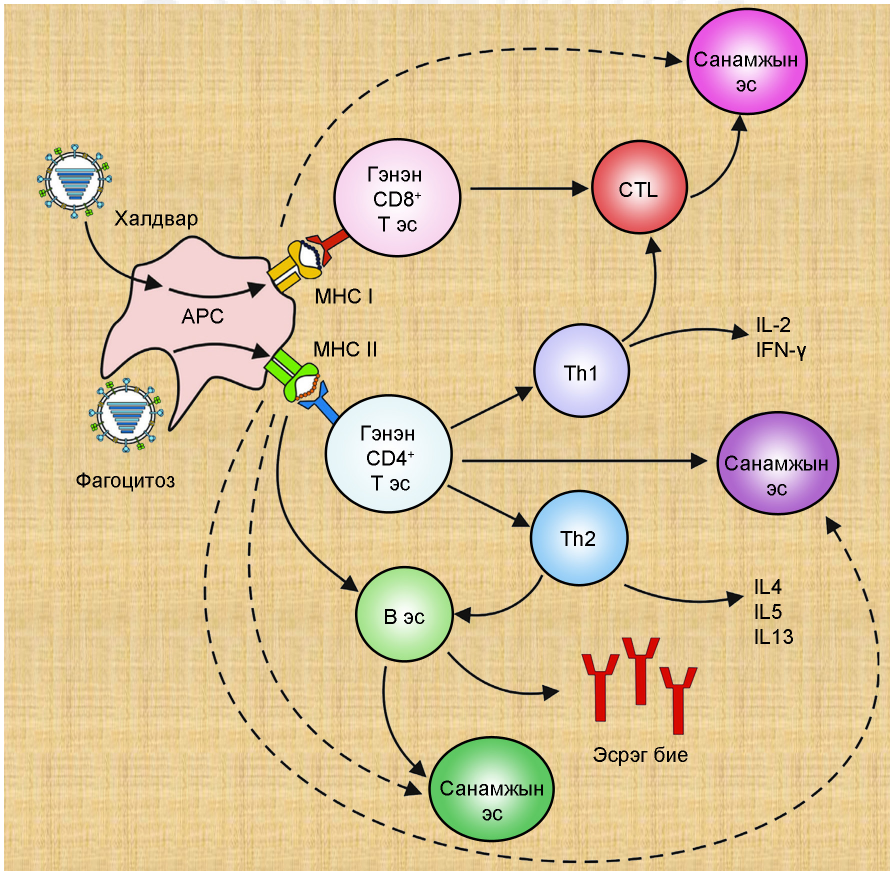
COVID-19-ын үед үрэвслийг идэвхжүүлэгч *IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-α, GM-CSF* гэх мэт цитокинүүд ба *CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10* гэх мэт хемокинүүд маш ихээр ялгаран "цитокины шуурга" үүсэх нь уушигны цочмог гэмтлийн хам шинж *(acute respiratory distress syndrome-ARDS),* олон эрхтний дутагдал болон нас баралтын үндсэн шалтгаан болдог. Хүнд явцтай *COVID-19*-ын үед цусны сийвэнд агуулагдах *IL-1β, IL-6,*

TNF-α, CXCL8 цитокинүүдийн хэмжээ эрс ихсэх ба нас барах эрсдэл нь *IL-6*-ын өсөлттэй илүү холбоотой болох нь тогтоогдоод байна[61].

Дасан зохицлын дархлааны хариу урвал

SARS-CoV-2-ын халдвараас хамгаалах хоёрдугаар шугам дээр дасан зохицлын дархлааны тогтолцоо оролцож, түүний вирүсийн эсрэг хариу урвал нь оновчтой, эхний тохиолдлоор санамжийн эсүүд үүсч хоёр дахь халдвар орж ирэхэд түргэн хугацаанд эффектор эс болон идэвхжиж илүү эрчимтэй хариу урвал өдөөгдөх ба энэ онцгой чанарт үндэслэн вакциныг бүтээдэг. Дасан зохицлын дархлааны хариу урвал нь шингэний (вирүст өвөрмөц эсрэгбие үүсэх) ба эсийн (вирүст өвөрмөц *CD4+* ба *CD8+* эсүүд үүсэх) гэсэн хоёр хэлбэрээр илэрч, энэ үйл ажиллагаанд оролцох В ба Т эсүүд өөр хоорондоо хамааралтайгаар ялгаран хөгжиж эффектор эсүүд болж вирүсийн эсрэг үйлчилгээ үзүүлнэ[62] **(зураг. 6).**

Зургаас харахад *SARS-CoV-2*-ын эсрэгтөрөгчийг сэртэнт эс таньж цитоплазмдаа оруулан задалж, өөрийн гадаргуу дээрээ *MHCI* ба *MHCII* молекултай холбон эсрэгтөрөгчийг илчлэн гэнэн $CD8^+T$ ба $CD4^+T$-ийн *TRC*-тэй холбогдож идэвхжүүлснээр зарим эффектор эсүүд санамжийн эсийн хамт ялгаран хөгжих нөхцөл бүрэлддэг бол *B* ба *CTL* эсүүдийн цаашдын хөгжил, идэвхжил нь *Th1* ба *Th2*-ээс ялгарах цитокинүүдээс хамааралтай болж байна. Харин давтан буюу хоёрдогч халдварын үед дээрх зам давтагдахгүйгээр санамжийн эсүүд шууд эффектор эс болон идэвхжиж байна[63].



Зураг 6. Вирүсийн халдварын үед шингэний ба эсийн дархлааны тогтолцоо идэвхжих загвар
Тасархайгүй сум-вирүсийн анхдагч халдварын үед дархлааны хариу урвал өдөөгдөх;
Тасархайтай сум-вирүсийн хоёрдогч халдварын үед дархлааны хариу урвал өдөөгдөх

SARS-CoV-2-ын халдварын эсрэг В эсийн хариу үйлдэл нь эсрэгтөрөгчийг саармагжуулах буюу амьсгалын замын салт бүрхүүл дээр эсрэгтөрөгчтэй холбогдон түүний тархалтыг хязгаарлан репликацийг сааруулах, сэртэнт эстэй адилхан *APC*-эсийн шугамаар шаталсан урвалууд өдөөсний эцэст үүсэх идэвхжсэн $CD4^+T$ эсээс ялгарах *IL-4, IL-5, IL-6, IL-13* цитокинүүдийн үйлчлэлээр эсрэгбие ялгаруулах сийвэнт ба санамжийн эс болон ялгаран хөгжиж вирүсийн халдвар ба тархалтыг хязгаарлах, хавсаргын оролцоотойгоор халдварласан эсийг устгах зэрэгт гол үүрэг гүйцэтгэнэ[64].

SARS-CoV-2-ын халдварын эсрэг $CD4^+T$

эсийн хариу үйлдэл нь шингэний дархлааны тогтолцоог оновчтой идэвхжүүлэх, өөрөөр хэлбэл ямар эсрэгбие (*IgM* буюу *IgG*) нийлэгжихийг тодорхойлох, эс хордуулагч Т-лимфоцит *(CTL-cytotoxic T cell)* ба бүх төрлийн санамжийн эсийг үүсгэж дархлааны хариу урвалын хурд, үр нөлөөг дээшлүүлэх зэрэг дасан зохицлын дархлааны тогтолцооны идэвхжилд шийдвэрлэх үүрэг гүйцэтгэх буюу дархлааны чадамжтай бүх эсийн үйл ажиллагаа $CD4^+T$ эсээс хамааралтай байдаг. Гэвч *COVID-19*-тэй өвчтнүүдийн ойролцоогоор 80%-д лимфоцитын тоо мэдэгдэм буурч $CD8^+T$ эсийн тоо нь С-реактив ууураг *(CRP),* улаан эсийн тунах хурд *(ESR)* зэрэг үрэвслийг илтгэх үзүүлэлтүүдийн өсөлттэй хүчтэй хамааралтай болдог учраас Т эсийн өсөлт ба бууралт нь эмчилгээний үр дүнг хянах боломжийн маркер юм[65,66,67].

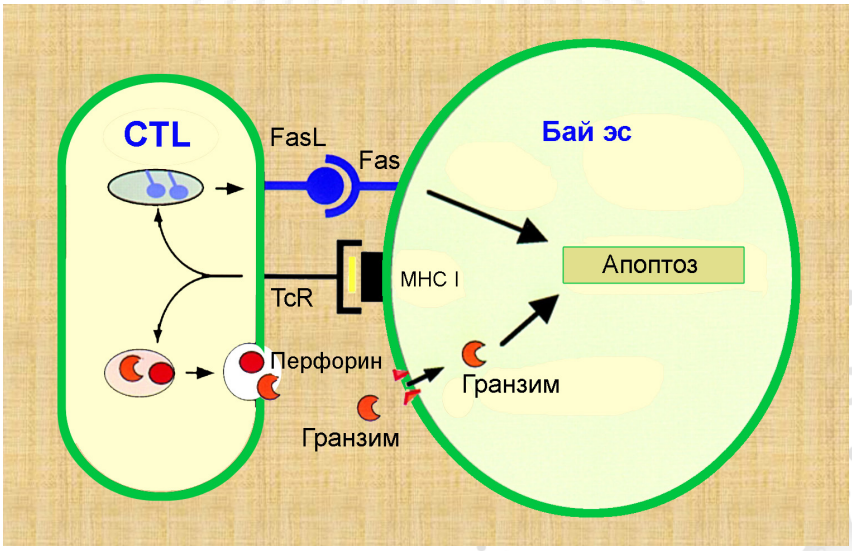
CTL-эс нь вирүсээр халдварлагдсан эсийн гадаргууд өөрийн *TCR* рецептор ба *MHCI* молекулийн тусламжтайгаар холбогдон идэвхжиж бай эсийг дараах хоёр замаар устгана [68,69] **(зураг. 7)**

NK-эстэй адилхан эсийн мембранд нүх үүсгэх перфорин ууураг ба ууураг задлагч гранзим ферментийг өөрөөсөө ялгаруулан эсийг хайлуулж устгах;

CTL-эсийн *Fas* лиганд *(FasL)* бай эсийн *Fas* уурагтай харилцан үйлчилж *Fas-FasL* тогтолцоог идэвхжүүсэнээр бай эсийг апоптозын замаар устгах.

Вирүсийн халдварын үед төрөлхийн ба дасан зохицлын дархлааны тогтолцоонууд өөр хоорондоо нарийн уялдаатай идэвхжсэний үр дүнд л эд, эсийн гэмтлийг тодорхой түвшинд хязгаарлах буюу гэмтэхээс урьдчилан хамгаалдаг. Жишээ нь *COVID-19*-тэй өвчнүүдийн >90% илрэх халуурах шинж тэмдэг[70] нь "хамгаалах" урвал бөгөөд гадны пироген бодисууд (вирүс)-ын нөлөөгөөр төрөлхийн ба дасан зохицлын дархлааны тогтолцоонууд хамтдаа идэвхжин макрофаг/моноцит эсээс *IL-1, IL-6, TNF-α, T* эсээс *TNF-β, INF-γ* зэрэг дотоод пироген бодисууд буюу цитокинүүд ихээр үүсч простагландин *(PGE_2, $PGF_{2\alpha}$)*-ы нийлэгжилтийг эрчимжүүлж, түүний нөлөөгөөр бие махбодын халууныг зохицуулдаг харааны доод товгорын мэдрэлийн эсүүд идэвхжин дулаан ялгаралтыг ихэсгэж, дамжуулалтыг нь бууруулан биеийн халууныг ихэсгэнэ. Халууралт бол бие махбодын дотор үүсэх пироген бодисуудыг нийлэгжүүлэх замаар вирүсийн эсрэг хариу урвал, энэ урвал хэдий чинээ эрчимтэй байна төдий чинээ үргэлжлэх хугацаа нь богино байдгийг бодолцон өвчтний амь насанд аюул учруулах хэмжээнд биш бол халуун бууруулах гаж нөлөө ихтэй эмийг хамаагүй хэрэглэх нь учир дутагдалтай, өөрөөр хэлбэл бие махбодын хамгаалах урвалын эсрэг ацетилсалицилын хүчил агуулсан бэлдмэл хэрэглэдэг, энэ тохиолдолд эсийн митохондрид өөхний хүчлийн *β*-исэлдэлт хямарч исэлдэн-фосфоржих үзэгдэл дарангуйлагдсанаар Реягийн хам шинж үүсдэг нь хамгаалалтын эсрэг зориудын хориг үүсгэсэнтэй холбоотой байж болох талтай[71,72].

Вирүсийн халдвараас эд, эсийг хамгаалах төрөлхийн ба дасан зохицлын дархлааны хамгаалалт нь зарим тохиолдолд илт үр дүнгүй болдог нь дархлааны чадамжтай эсүүдийн довтолгооноос вирүс бултан зайлах чадвартай



Зураг 7. *CTL*-эсийн вирүсээр халдварлагдсан эсийг устгах замын бүдүүвч загвар

холбоотой, өөрөөр хэлбэл мутацийн улмаас ямар нэг хэмжээгээр хувьсан өөрчлөгдсөн вирүсийн эсрэгтөрөгчийн бүтцийг эсрэгбие ба Т эс танихгүй болох, эсвэл эпигенетик зохицуулгын механизм алдагдсанаас *MHC*-ны экспресс буурах[73,74] зэргээс болж өвчин эрчимтэй тархан богино хугацаанд олон хүнийг өвчлүүлэх бөгөөд түүний тодорхой жишээ бол *COVID-19*-ын цар тахал юм.

SARS-CoV-2 ба бай эсийн хооронд явагдаж буй биологийн дайны уршгаар бай эрхтний эд, эсэд гарах эмгэг өөрчлөлтийн эмгэг физиологийн үр дагавар нь амьсгал дамжуулах зам ба цулцангийн хучуур эд туушдаа гэмтэн эсийн мембраны нэвчүүлэмтгий байдал ихэссэнээс цулцангийн хөндийд шингэн хуралдаж, уушигны завсрын эдэд хаван үүсэхэд цулцан хялгасан судасны мембран (ЦХСМ)-аар хийн нэвчих үйл ажиллагаа эрс хямарч хүнд явцтай амьсгалын дутагдал (АД) үүсэх эхлэл тавигдана. Энэ байдал нь хоёрдогчоор нян үржих таатай нөхцлийг бүрдүүлснээр эмгэг өөрчлөлт улам лавшран хялгасан судасны дотор давхарга ба цулцангийн хучуур эсүүд гэмтэж, улмаар судасны нэвчүүлэмтгий чанарыг ихэсгэх, сурфактантын нийлэгжилтийг бууруулах, бичил хялгасан судсыг агчаан доторх даралтыг нэмэгдүүлэх, цусны бүлэгнэлт хямарч бүлэн үүсгэх зэрэг эмгэг өөрчлөлтүүд өдөөгдсөнөөр уушиг хавагнаж бичил авчил *(atelectais)* үүснэ. Цулцангийн хөндийд их хэмжээний шингэн хуралдахад уушигны эдийн сунамхай чанар *(compliance, C)* буурч амьсгал авах үеийн агаарын эсэргүүцэл *(Raw)* ихсэх; уушигны агааржуулалт ба цусны гүйдлийн харьцаа *(V/Q)* буурах; баруунаас зүүн тал руу тархмал шүнт *(Qs/Qt)* үүсэх; цулцан ба артерийн судасны O_2-ийн парциаль даралтын ялгаа *(AaDo$_2$)* ихсэх зэрэг эмгэг өөрчлөлтүүд бий болдог нь эцэстээ хийн солилцоо хямран O_2 ба CO_2-ийн нэвчилт эрс буурсанаар хүнд явцтай АД үүсч өвчтний амь насанд аюул занал учруулна[75]. Цулцангийн хөндийд хуралдсан хавангийн шингэн эргэн шимэгдэх үйл ажиллагаа нь цулцангийн бага эс *(smal pneumocyte, type-SPI)* ба цулцангийн том эс *(large pneumocyte, type-LPII)* эсүүдийн оролцоотойгоор буюу их төлөв *SPI*-эсийн хананд байрлах усны сувгийг бий болгогч аквапорин-1 *(aquaporin-1, AQP1)* уураг, *LPII*-эсийн оройд байрлах Na^+ ионы суваг *(epithelial sodium channel, ENaC),* хажуу доод хэсэгт байрлах $3Na^+/2K^+$-АТФаза зэргийн идэвхжлийн үр дүнгээр зохицуулагддаг бол хучуур эсийн нөхөн төлжилт нь элэгний эсийн *(hypatocyte growth factor, HGF)* ба кератиноцитын *(keratinocyte growth factor, KGF)* өсөлтийн хүчин зүйлүүдийн оролцоотойгоор явагдана. Эсрэг тохиолдолд буюу үрэвслийг идэвхжүүлэх ба үрэвслийн эсрэг медиатор бодисуудын тэнцвэртэй байдал алдагдахад үрэвсэл даамжиран хэсэг газрын шинж чанараа алдаснаар судасны дотор давхарга тархмалаар гэмтээж бүтцийн өөрчлөлтөнд орох, цулцангийн хучуур эдийн *SPI, LPII* эсүүдийн тоо хэт цөөрөх, цусны бүлэгнэлт эрчимжих ба саарах үе шатууд солигдон явагдах судсан дахь түгмэл цус бүлэгнэлттйн *(disseminated intravascular coagulation, DIC)* хам шинж өдөөгдөх байдлаар олон эрхтний дутагдал үүсэх нөхцөл бүрддэг[76,77].

SARS-CoV-2-ын халдвар авсаны дараа *ACE2* уургийн нийлэгжилт эрс дарангуйлагдхад ангиотензин II ба брадикинин ихээр үүсч уушигны цочмог гэмтлийн хам шинж *(ARDS),* уушигны хаван, зүрхний булчингийн үрэвсэл өдөөгдөх магадлалыг ихэсгэдэг[78,79].

COVID-19-ын цочмог үеийн төгсгөлд фиброгенезын эффектор эсүүд (фибробласт/миофибробласт)-ийн идэвхжилээс үүдэлтэй эсийн гаднах матриксд их хэмжээний хуримтлал бий болсон тохиолдолд ЦХСМ холбогч эдээр солигдон хий нэвчүүлэх чадвар нь эрс доройтсоноос тогтвортой, давшингуй явцтай O_2-ийн дутагдал үүснэ.

SARS-CoV-2 цусаар түгэх үед вирүсийн гаралтай мэдрэл хордуулах *(neurotoxin)*, үхжүүлэх *(necrotoxin)* ба эзэн эсийн гаралтай *(autotoxin)* хорнуудын нөлөөгөөр амьсгал, зүрх-судас, мэрэл, бөөр гэх мэт амьдралын чухал эрхтнүүдийн талаас хүндрэл гарч[80,81,82,83] болох ба нянгийн халдвартай хавсарсан тохиолдолд өвчний явцыг улам хүндрүүлнэ.

ДҮГНЭЛТ

Хүний янз бүрийн эсүүд *SARS-CoV-2*-той харилцан үйлчилэхэд бие махбодын зүгээс үзүүлэх төрөлхийн ба дасан зохицлын дархлааны хариу урвал хэрхэн сэдээгдэж байгаа өвөрмөц онцлог болон вирүсийн геномын түвшингийн өөрчлөлт нь генийн мутацийн, эсвэл эпигенетикийн зохицуулга алдагдсан эсэхийг зааглан ялгах зэрэг асуудлуудын молекул механизмыг гүнзгийрүүлэн судлаж тогтоох нь *COVID-19*-өөс өндөр үр дүнтэй урьдчилан сэргийлэх болон шинэ эм гаргаж авах замаар эмчилгээг илүү оновчтой болгох ажилд ахиц дэвшил гарч цитокины шуурга, уушигны цочмог гэмтлийн хам шинж гэх мэт огцом гарах хүндрэлүүдээс сэргийлхэд чухал ач холбогдолтой юм.

The pathogenesis of COVID-19

Gombosuren.B

Mongolian National University of Medical Sciences
budbazargombosuren@yahoo.com

The pathogenesis of COVID-19, described by the World Health Organization as a pandemic in 2019, is based on the latest press sources. This paper uses the absent metabolic regulation of SARS-CoV-2 lipid envelopes and positive genome specificity, the S1 protein receptor binding domain (RBD), and the N-domain catalyzed by the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). The life cycle, the body's innate and adaptive immune systems, and the mechanisms by which local and systemic inflammatory responses are activated, as well as some of the pathophysiological consequences of pathological changes in target tissues and cells, are described.

Key word. coronavirus (SARS-CoV-2) infection; angiotensin converting enzyme 2 (ACE2); immune response; inflammasom protein; cytokine storm.

НОМ ЗҮЙ

1. Wang-Shick Ryu. Molecular virology of human pathogenic viruses. London, UK ; San Diego, CA : Academic Press; 2017.
2. Wu, Katherine J. (15 April 2020). "There are more viruses than stars in the universe. Why do only some infect us? – More than a quadrillion quadrillion individual viruses exist on Earth, but most are not poised to hop into humans. Can we find the ones that are?". National Geographic Society. Retrieved 18 May 2020.
3. Koonin EV, Starokadomskyy P (October 2016). "Are viruses alive? The replicator paradigm sheds decisive light on an old but misguided question". Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences. 59: 125-34.
4. Wimmer E, Mueller S, Tumpey TM, Taubenberger JK (December 2009). "Synthetic viruses: a new opportunity to understand and prevent viral disease". Nature Biotechnology. 27 (12): 1163-72.
5. *B. Gombosuren. RESPIROLOGY. -Additional second edition: Ulaanbaatar: 'Admon Print' publishing company, 2015. -832p.*
6. *Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV): interim guidance v1, January 2020 (Report).*
7. *Jump "Healthcare Professionals: Frequently Asked Questions and Answers". United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 11 February 2020.*
8. *"About Novel Coronavirus (2019-nCoV)". United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 11 February 2020. Archived from the original on 11 February 2020.*
9. *Harmon A (4 March 2020). "We Spoke to Six Americans with Coronavirus". The New York Times. Archived from the original on 13 March 2020.*
10. *Hoffman M, Kliene-Weber H, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, et al. (16 April 2020). "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor". Cell. 181 (2): 271-280.*
11. *Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb 17.*

12. *Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020;94(7):e00127-20.*
13. *Leung, Daniel. "Coronaviruses (including SARS)". Infectious Disease Advisor. Decision Support in Medicine, LLC. Retrieved 1 August 2020.*
14. *Du L. et al. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic development. Nat. Rev. Microbiol. 2009; 7: 226-236*
15. *Du L. et al. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. Expert Opin. Ther. Targets. 2017; 21: 131-143.*
16. *Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444-1448.*
17. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARSCoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Mar 4.*
18. *Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. The Lancet. 2020 Mar 2.*
19. *Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. Nephron. 2020;1-9.*
20. *Sola, I., Almazán, F., Zúñiga, S. & Enjuanes, L. Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. Annu. Rev. Virol. 2, 265-288 (2015).*
21. *Lai, M. M. & Stohlman, S. A. Comparative analysis of RNA genomes of mouse hepatitis viruses. J. Virol. 38, 661–670 (1981).*
22. *Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020 Mar 5.*
23. *Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-271.*
24. *KloseCSN, ArtisD . Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. Cell Research. 2020;30(6):475-91.*
25. *KawaiT, AkiraS . Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. Immunity. 2011;34(5):637-50.*
26. *SonnenbergGF, ArtisD . Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. Nat Med. 2020;130:698-708.*
27. *IwasakiA, MedzhitovR . Control of adaptive immunity by the innate immune system. Nat Immunol. 2015;16(4):343–53.*
28. *RiveraA, SiracusaMC, YapGS, GauseWC . Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity. Nat Immunol. 2016;17(4):356-63.*
29. *GasteigerG, RudenskyAY . Interactions between innate and adaptive lymphocytes. Nat Rev Immunol. 2014;14(9):631-39.*
30. *Abaturov AE, Volosovets AP, Yulish EI. Initsiatsiia vospalitel'nogo protsessa pri virusnykh i bakterial'nykh zabolevaniiakh, vozmozhnosti i perspektivy medikamentoznogo upravleniia [The initiation of the inflammatory process in viral and bacterial diseases, the possibilities and prospects of drug management]. Kharkov: LLC S.A.M.; 2011. 392 p. (in Russian).*
31. *Arumugam T. V., Okun E., Tang S. et al. Tolllike receptors in ischemia reperfusion injury. Shock 2009; 32 (1): 4-16. 14.*
32. *Хаитов Р. М., Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. Имму нология 2009; 1: 66-76.*
33. *Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-432.*
34. *Liu R, Miller J. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. Available from: https://www. reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-roche-hldgidUSKBN20R0LF. Accessed: 2020 Mar 4.*
35. *Louise Dalskov, et al. // SARS-CoV-2 evades immune detection in alveolar macrophages. // EMBO Reports (2020).*
36. *Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung*

inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(2):1.

37. *Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. (англ.) // Molecular Cell. -2002.- August (vol. 10, no. 2).- P. 417-426.*
38. *Fink S. L., Cookson B. T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. (англ.) // Infection And Immunity.- 2005.-April (vol. 73, no. 4). - P. 1907-1916.*
39. *Janeway C (2001). "Appendix II. CD antigens". Immunobiology (5 ed.). New York: Garland. ISBN 978-0-8153-3642-6.*
40. *Zhang Y, Boesen CC, Radaev S, Brooks AG, Fridman WH, Sautes-Fridman C, Sun PD (September 2000). "Crystal structure of the extracellular domain of a human FcγRIII". Immunity. 13 (3): 387–95*
41. *J. Banchereau, R.M. Steinman. Dendritic cells and the control of immunity.Naure., 392 (1998), pp. 245-252*
42. *M. Collin, V. Bigley. Human dendritic cell subsets: an update.Immunology., 154 (2018), pp. 3-20*
43. *N.J. Megjugorac, G.E. Gallagher, G.E. Gallagher. Modulation of human plasmacytoid DC function by IFN- λ1 (IL-29). J. Leukoc. Biol., 86 (2009), pp. 1359-1363*
44. *A. Kelly, M.W. Robinson, G. Roche, C.A. Biron, C. O'Farrelly, E.J. Ryan. Immune cell profiling of IFN-λ response shows pDCs express highest level of IFN-λR1 and are directly responsive via the JAK-STAT pathway. J Interferon Cytokine Res., 36 (2016), pp. 671-680*
45. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. J Pathol. 2015;235(2):185–195.
46. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. Semin Immunopathol. 2016;38(4):471– 482.
47. Genschmer KR, Russell DW, Lal C, et al. Activated PMN Exosomes: Pathogenic Entities Causing Matrix Destruction and Disease in the Lung. Cell. 2019;176(1-2):113-126.e15
48. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 2020;63(3):364-374.
49. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(1):10.23812/20-Editorial-Kritas.
50. Pestka S., Krause C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. Immunol. Rev. 2004; 202: 8-32.
51. E.K.O. Ng, P.C. Ng, E.K.L. Hon, et al. Quantitation analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome. Clin. Chem., 49 (2003), pp. 1976-1980
52. C. Odendall, E. Dixit, F. Stavru, et al. Diverse intracellular pathogens activate Type III Interferon expression from peroxisomes. Nat Immunol., 15 (2014), pp. 717-726
53. I.E. Galani, V. Triantafyllia, E.E. Eleminiadou, et al. Interferon-lambda Mediates Non-redundant Front-Line Antiviral Protection against Influenza Virus Infection without Compromising Host Fitness. Immunity., 46 (2017), pp. 875-890
54. E. Andreakos, I. Ivan Zanoni, I.E. Galani. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. Curr Opin Immunol., 56 (2019), pp. 67-75
55. M. Lin, H.K. Tseng, J.A. Trejaut, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection.BMC Med Genet.,4 (2003), pp. 9.
56. Shen B, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. Cell. 2020;182(1):59-72.e15.
57. Li Y, et al. Urine proteome of COVID-19 patients. medRxiv. Published May 6,2020. Accessed June 29, 2020.
58. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798):270-273.
59. Huang K., Su I.-J., Theron M. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J Med Virol. 2005;75(2):185-194.
60. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan,

China. Clin. Infect. Dis. 2020 Mar 12:ciaa248.
61. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;1–3.
62. Newton AH, CardaniA, BracialeTJ . The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. Semin Immunopathol. 2016;38(4):471–82.
63. Pancer Z., Cooper M.D. The evolution of adaptive immunity.//Annual Review Of Immunology. -2006. –Vol. 24. –P. 497-518.
64. Parker D. C. T cell-dependent B cell activation. (англ.) // Annual Review Of Immunology. - 1993. - Vol. 11.- P. 331-360.
65. Channappanavar R, ZhaoJ, PerlmanS . T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. Immunol Res. 2002;4:118–28.
66. Liu Z., Long W., Tu M., Chen S., Huang Y., Wang S., Zhou W., Chen D., Zhou L., Wang M., et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. J. Infect. 2020
67. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. J. Infect. Dis. 2020:jiaa150.
68. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S, Noelle RJ. Cutting edge: contact-mediated suppression by $CD4^+CD25^+$ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. J. Immunol. 2005;174:1783–86.
69. Grossman WJ, Verbsky JW, Tollefsen BL, Kemper C, Atkinson JP, Ley TJ. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells. Blood. 2004;104:2840-48.
70. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New Engl J Med. 2020 PubMed PMID: 32109013.
71. Glasgow JF and Middleton B. Reye syndrome-insights on causation and prognosis. Arch Dis Child 2001;85:351-3.
72. Meert KL, Kauffman RE, Deshmukh DR et al. Impaired oxidative metabolism of salicylate in Reye's syndrome. Dev Pharmacol Ther 1990;15:57-60.
73. Josset L, Menachery VD, Gralinski LE, Agnihothram S, Sova P, Carter VS, et al. . Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predicts potential antivirals and important differences with SARS coronavirus. MBio. (2013).
74. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Eisfeld AJ, Walters KB, et al. . MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. Proc Natl Acad Sci USA. (2018).
75. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-422.
76. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020; 46(5): 846–848.
77. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054–1062
78. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. Eur Heart J. 2020;ehaa235..
79. Wevers BA, van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. Future Virol. 2010;5(2):145-161.
80. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.25728.
81. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counterregulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2020;17(2):116-129.
82. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. Nephron. 2020;1-9.
83. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. Lancet. 2020 Mar 13.