

розміщення в активних сайтах. Похідну 4-гекс-1-ніл-5,6,7,8-тетрагідробензотієно[2,3-d]піримідину обрано для подальшого синтезу та дослідження на антимікробну активність в *in vitro* експерименті.

ВЗАЄМОДІЯ ГРИПУ ТА SARS-COV-2 З ЕНДОТЕЛІЄМ ЛЕГЕНЬ

Сенюк І.В., Кравченко В.М., Філімонова Н.І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

citochrom@gmail.com

Вступ. Підтримка ендотеліального бар'єру є важливою для функціонування органу. За нормальних умов цілісність бар'єру суворо регулюється, що забезпечує контрольований обмін рідин, макромолекул і клітин між системою кровообігу та тканинами. Однак багато сигнальних молекул, токсинів і патогенів можуть індукувати ендотеліальну дисфункцію, викликаючи підвищену проникність, прозапальні та протромботичні середовища, окислювальний стрес і зміни в проліферації та загибелі клітин. Отриманий компроміс цілісності ендотеліального бар'єру пов'язаний з кількома гострими та хронічними патологічними станами. Це особливо драматично в легенях, де альвеолярно-капілярна мембрана оптимізована для газообміну, але вразлива до підвищеної проникності. Важкі інфекції, викликані грипом людини або коронавірусом важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), характеризуються підвищеною негерметичністю альвеолярно-капілярної мембрани, що призводить до альвеолярного затоплення та дихальної недостатності. Останній синдром клінічно відомий як гострий респіраторний дистрес-синдром. Роль мікросудинного ендотелію легень під час респіраторних інфекцій зазвичай затьмарюється акцентом на респіраторному епітелії, клітині-мішені для багатьох респіраторних патогенів. Порівняно мало відомо про ендотелій, хоча він рівноправний гравець в альвеолі. Дисфункція ендотелію – незалежно від того, що проявляється у вигляді втрати цілісності бар'єру або неналежної активації – може бути катастрофічною

Матеріали та методи. Проведений аналіз літературних даних здійснювався у базах наукових публікацій Google Scholar, PubMed, Scopus та Web of Science, згідно тематики роботи.

Результати та обговорення. Ключовим питанням для обох вірусів є частота та патологічне значення інфекції легеневого ендотелію. Як α -2,6, так і α -2,3-пов'язані залишки сіалової кислоти, рецептори для людського та пташиного грипу відповідно, експресуються ендотеліальними клітинами легень людини. Таким чином, як зазвичай циркулюючі віруси грипу, так і високопатогенні віруси пташиного грипу можуть інфікувати та розмножуватися в ендотеліальних клітинах людини. Вважається, що поширення грипозної інфекції з верхніх до нижніх дихальних шляхів сприяє розвитку тяжкого захворювання. У легенях

людини α -2,3-зв'язані залишки сіалової кислоти переважно експресуються у нижніх дихальних шляхах. Це може пояснити, чому H5N1 часто вражає нижні дихальні шляхи, викликаючи важку пневмонію та негативний прогноз.

На відміну від невизначеності з багатьма штамами вірусу грипу, ендотеліальні клітини всередині та поза легеньми можуть бути інфіковані SARS-CoV-2. Субодиноця S1 спайкового білка SARS-CoV-2 містить домен зв'язування рецепторів і відповідає за зв'язування вірусу з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (ACE2), який експресується на поверхні клітини-господаря.

Крім апоптозу, клітини можуть гинути через піроптоз, залежний від каспази-1 шлях загибелі запальних клітин. Інфламмасому NLRP3 можна активувати вірусною інфекцією, що призводить до активації каспази 1, утворення пор у плазматичній мембрані та подальшої втрати іонних градієнтів, що призводить до набухання та розриву клітин. Це супроводжується вивільненням прозапального вмісту, такого як IL-1 β , і загибеллю клітин.

Хоча очевидно, що ендотеліальні клітини легенів можуть бути інфіковані SARS-CoV-2, як і при грипі, вплив відкритої інфекції ендотеліальних клітин під час COVID-19 залишається невстановленим. У той час як інфекція ендотелію альвеолярних капілярів може сприяти набряку легенів і венозній тромбоемболії, інші механізми, такі як індукована цитокінами ендотеліальна активація або загибель клітин, ймовірно, будуть залучені. Крім того, в даний час вважається, що загибель легеневих епітеліальних клітин відіграє важливу роль в індукції судинного витоку в альвеолах

Поточні можливості лікування як грипу, так і SARS-CoV-2 залишаються обмеженими. Для лікування грипу в даний час використовуються противірусні засоби, такі як інгібітори нейрамінідази (озельтамівір) і інгібітор кеп-залежної ендонуклеази (балоксавір марбоксил). Обидва препарати діють шляхом прямого інгібування вірусних білків. Таким чином, ці методи лікування чинять вибірковий тиск на вірус, що в поєднанні з високим рівнем мутацій грипу призводить до швидкої появи противірусних резистентних штамів.

Варіанти лікування SARS-CoV-2 також вкрай обмежені. Найперспективнішим противірусним засобом проти SARS-CoV-2 є ремдесивір, аналог нуклеозиду, який перешкоджає РНК-залежній РНК-полімеразі вірусу, діючи як термінатор уповільненого ланцюга. Було показано, що він знижує титр вірусу *in vitro*. У доклінічних дослідженнях було показано, що Ремдесивір знижує вірусне навантаження, захворюваність і патологію легенів у мишей, інфікованих SARS-CoV, при введенні відразу після інфікування або з профілактичною метою. З тих пір було показано, що він є корисним при введенні рано після інфікування макак-резус MERS-CoV або SARS-CoV-2, що підтверджується зниженням вірусного навантаження в легенях або бронхоальвеолярним лаважем, зменшенням ознак респіраторного захворювання та зменшенням пошкодження легенів. Однак кілька

груп дослідників повідомили, що Ремдесивір не приносить користі госпіталізованим пацієнтам з COVID-19.

Висновки. Незважаючи на важливі відмінності, чітка спільність, яка впливає з вивчення важких інфекцій грипу та Sars-CoV-2, полягає в важливості відповіді господаря у визначенні виживання. В обох інфекціях модуляція відповіді господаря виявляється корисною стратегією для покращення результату без ризику сприяння антимікробній резистентності. Крім того, величезна кількість літератури, опублікованої за останні місяці пандемії COVID-19, підкреслює важливість ендотелію легень для гострого ураження легень. Ця критична тканина, якою часто нехтують у вивченні патогенно-індукованого ураження легенів, тепер має бути в центрі потенційної терапії.

Нарешті, враховуючи важливість легеневого ендотелію та аномальної імунної відповіді при обох інфекціях, цілком можливо, що агенти, ефективні проти спричиненого вірусом ураження легенів, продемонструють широку користь проти ураження легень з інших причин, незалежно від того, спричинене респіраторними патогенами (тобто наступна пандемія) або навіть позалегенові інсульти.

СПІВІСНУВАННЯ ВІРУСІВ ГРИПУ ТА КОРОНАВІРУСУ

Сенюк І.В., Кравченко В.М.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
citochrom@gmail.com

Вступ. З 20- го століття в історії задокументовано п'ять пандемій . Перші чотири пандемії були спричинені підтипами вірусу грипу А (IAV) H1N1 (у 1918 і 2009 роках), H2N2 (1957) і H3N2 (1968), що призвело до значних економічних втрат і серйозної соціальної паніки. Після пандемій IAV підтипів H1N1 і H3N2 стали сезонними вірусами грипу і в даний час викликають щорічні епідемії серед людей. Примітно, що віруси пташиного грипу (AIVs) внесли генні сегменти в генез збудників кожної пандемії грипу. Крім того, також повідомлялося про спорадичні випадки зараження людей ВГП, включаючи підтипи H3, H5, H7, H9 і H10. Сезонні епідемії грипу та випадкові зоонозні інфекції грипу серед людей стали значним тягарем захворювань, що викликає серйозне занепокоєння в усьому світі.

Етіологічні збудники, відповідальні за минулі пандемії, можуть продовжувати мучити людей навіть після оголошення про закінчення пандемії. З огляду на екологію IAV та CoV вірус-хазяїн, кілька підтипів грипу та CoV можуть одночасно циркулювати серед тварин і людей і навіть одночасно інфікувати одного господаря. Необхідність опису екології вірусу-хазяїна та діапазон хазяїв для IAV та CoV, а також підкреслення неминучого співіснування та коінфекцію кількох IAV