


COVID-19 და თანდაყოლილი იმუნიტეტი

თეიმურაზ თავხელიძე 

სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114, საქართველო

ელ. ფოსტა: teimuraz.tavkhelidze@geomedi.edu.ge

DOI: [10.56580/GEOMEDI0004](https://doi.org/10.56580/GEOMEDI0004)

რეზიუმე

ორგანიზმი გარემოში არსებულ მრავალ პათოგენებს სხვადასხვა მეთოდებით ებრძვის. მათ შორის ერთ-ერთი იმუნიტეტია. არსებობს თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნიტეტი. თანდაყოლილი იმუნიტეტის დანიშნულებაა სხეულს შეუწარმუნოს საკუთარი და ბიოლოგიური ინდივიდუალობა, უცხო ნივთიერებებისა და უჯრედების (მათ შორის პათოგენური ბაქტერიების და ვირუსების, აგრეთვე საკუთარ ორგანიზმში აღმოცენებული სიმსივნური უჯრედების) ამოცნობა და განადგურება. ორგანიზმი ამას ახორციელებს მიელოიდური რიგის უჯრედების საშუალებით, რომლებსაც არ გააჩნიათ ანტიგენების მიმართ მკაცრი სპეციფიურობა, არ იწვევენ კლონურ პასუხს, არ გააჩნიათ უცხო აგენტთან პირველადი კონტაქტის მიმართ მახსოვრობა. შეძენილი იმუნიტეტს აქვს უნარი ამოიცნოს და უპასუხოს ინდივიდუალურ ანტიგენებს, ახასიათებს კლონური პასუხი, რომელშიც ასევე მონაწილეობენ ლიმფოციდური უჯრედები. მას აქვს იმუნოლოგიური მეხსიერება.

COVID-19 -ის შეჭრაზე ორგანიზმი პასუხობს, როგორც თანდაყოლილი, ისე შეძენილი იმუნიტეტით. წინამდებარე სტატიაში მიმოხილულია თანდაყოლილი იმუნიტეტის რეაქცია ორგანიზმში COVID-19 -ის შეჭრაზე.

საკვანძო სიტყვები

COVID-19, ინტერფერონი, ციტოკინები, კორონავირუსი, იმუნიტეტი, რნმ, PAMP, DAMP.

შესავალი

ორგანიზმში იმუნიტეტის განხორციელებაზე პასუხისმგებელია იმუნური სისტემა, რომელიც არსებობს ხერხემლიანებში და აერთიანებს ორგანოებსა და ქსოვილებს,

რომლებიც ორგანიზმს იცავენ დაავადებებისგან, ახდენს პათოგენების (ვირუსებიდან პარაზიტულ ჭიებამდე), აგრეთვე სიმსივნური უჯრედების იდენტიფიცირებას და განადგურებას. თუმცა, ზოგჯერ პათოგენების ამოცნობა გართულებულია მასპინძელ ორგანიზმში მათი ადაპტაციისა და ევოლუციური განვითარების გამო.

განვითარებული ორგანიზმების იმუნურ სისტემაში უცხო აგენტების გამოვლენისა და მოცილების (ელიმინაციის) მრავალი გზა არსებობს. ამ პროცესს ეწოდება იმუნური რეაქცია. იმუნური რეაქციის ყველა ფორმა შეიძლება გაიყოს თანდაყოლილ და შეძენილ რეაქციებად. თანდაყოლილი იმუნიტეტის დანიშნულებაა სხეულს შეუნარჩუნოს საკუთარი და ბიოლოგიური ინდივიდუალობა, უცხო ნივთიერებებისა და უჯრედების (მათ შორის პათოგენური ბაქტერიების და ვირუსების, აგრეთვე საკუთარ ორგანიზმში აღმოცენებული სიმსივნური უჯრედების) ამოცნობა და განადგურება. ორგანიზმი ამას ახორციელებს მიელოიდური რიგის უჯრედების საშუალებით, რომლებსაც არ გააჩნიათ ანტიგენების მიმართ მკაცრი სპეციფიკურობა, არ იწვევენ კლონურ პასუხს, არ გააჩნიათ უცხო აგენტთან პირველადი კონტაქტის მიმართ მახსოვრობა. შეძენილ იმუნიტეტს კი აქვს უნარი ამოიცნოს და უპასუხოს ინდივიდუალურ ანტიგენებს, ახასიათებს კლონური პასუხი, რომელშიც ასევე მონაწილეობენ ლიმფოციდური უჯრედები. მას აქვს იმუნოლოგიური მეხსიერება. მათ შორის მთავარი განსხვავება ისაა, რომ შეძენილი იმუნიტეტი უაღრესად სპეციფიურია ანტიგენების კონკრეტული ტიპის მიმართ და საშუალება აქვს სწრაფად და ეფექტურად განადგუროს ისინი განმეორებითი შეხვედრისას.

ანტიგენი

იმუნურ რეაქციას იწვევს ნივთიერება, რომელსაც ეწოდება ანტიგენი. მაგალითად, ადამიანებს, რომლებსაც გადატანილი აქვთ ჩუტყვავილა, წითელა, დიფტერია, ამ დაავადებების მიმართ აქვთ იმუნიტეტი მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ეს ხორციელდება იმუნური ანტისხეულების და ლიმფოციტების საშუალებით, მათი ურთიერთობით ანტიგენტან, შემდგომში მისი ინაქტივაციით და ელიმინაციით (მოშორებით).

წარმოშობის მიხედვით ანტიგენები იყოფიან ეგზოგენურებად და ენდოგენურებად.

ეგზოგენური ანტიგენები, რომლებიც შეადგენენ ანტიგენების უმეტეს ნაწილს არიან:

- ინფექციურ-პარაზიტული წარმოშობის ანტიგენები (ვირუსები, რიკეტსიები, ბაქტერიები, პარაზიტები);

- არაინფექციური წარმოშობის ანტიგენები (უცხო წარმოშობის ცილები და ცილის შემცველი ნაერთები, ჰაპტენები, რომლებიც არიან მტვერის, საკვები პროდუქტების, ყვავილების მტვერის, ზოგი სამკურნალო ნივთიერების შემადგენლობაში).

ენდოგენური ანტიგენებია:

- ინფექციური და/ან პარაზიტული ანტიგენები (ნუშურებში, ნაწლავებში, პირის ღრუს ლორწოვანში, სასუნთქ გზებში „ჩასახლებული“ მიკრობების ცილოვანი კომპონენტები);
- არაინფექციური ანტიგენები, რომლებიც წარმოიქმნებიან ორგანიზმის საკუთარი ცილების დაზიანებისას, სიმსივნეები.

თანდაყოლილი იმუნური სისტემა

იმუნური სისტემა ხერხემლიანებში (მაგალითად, ადამიანებში) შედგება მრავალი სახის ცილებისგან, უჯრედებისგან, ორგანოებისგან და ქსოვილებისგან, რომელთა შორის ურთიერთობა რთული და დინამიურია. ასეთი დახვეწილი იმუნური რეაქციის წყალობით, ხერხემლიანთა იმუნური სისტემა დროთა განმავლობაში ადაპტირდება და კონკრეტული უცხო ნივთიერებების ან უჯრედების ამოცნობა უფრო უადვილდება. ადაპტაციის პროცესში იქმნება იმუნოლოგიური მეხსიერება, რაც საშუალებას იძლევა უფრო ეფექტურად იყოს დაცული ორგანიზმი ამ პათოგენებთან განმეორებითი შეხვედრისას. შექმნილი იმუნიტეტის სწორედ ეს ტიპი წარმოადგენს ვაქცინაციის მეთოდის საფუძველს.

თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემა ევოლუციურად ბევრად უფრო ძველია ვიდრე შექმნილი იმუნიტეტის სისტემა და წარმოდგენილია მცენარეებისა და ცხოველების ყველა სახეობაში [1]. შექმნილი იმუნიტეტის სისტემასთან შედარებით, თანდაყოლილი იმუნიტეტის სისტემა პათოგენის პირველი გამოჩენისას აქტიურდება უფრო სწრაფად, მაგრამ პათოგენს ამოიცნობს ნაკლები სიზუსტით. ის რეაგირებს არა კონკრეტულ სპეციფიკურ ანტიგენებზე, არამედ პათოგენური ანტიგენების გარკვეულ კლასებზე, რომლებიც ახასიათებთ პათოგენურ ორგანიზმებს (ბაქტერიული უჯრედის კედლის პოლისაქარიდები, ზოგიერთი ვირუსის ორჯაჭვიანი რნმ და სხვ.).

თანდაყოლილ იმუნიტეტს აქვს უჯრედული (ბუნებრივი კილერები, ფაგოციტები, გრანულოციტები, T და B ლიმფოციტების მინორული სუბპოპულაციები) და ჰუმორული (ლიზოციმი, ინტერფერონები, კომპლემენტის სისტემა, ანთების მედიატორები) კომპონენტები. ადგილობრივ არასპეციფიკურ იმუნურ პასუხს სხვაგვარად ანთებას უწოდებენ.

ხერხემლიანებში თანდაყოლილი იმუნური სისტემის ძირითადი ფუნქციებია:

- იმუნური სისტემის უჯრედების მოზიდვა პათოგენის შეღწევის უბანში ქიმიური ფაქტორების პროდუცირებით, მათ შორის სპეციფიკური ქიმიური მედიატორების, ციტოკინების ჩათვლით;
- კომპლემენტის სისტემის კომპონენტების გააქტიურება;
- ლეიკოციტების საშუალებით ორგანოებსა და ქსოვილებს უცხო სხეულების გამოვლენა და განადგურება;
- შეძენილი იმუნიტეტის სისტემის გააქტიურება ანტიგენის პრეზენტაციის პროცესში.

ადამიანის და სხვა ხერხემლიანთა იმუნური სისტემა არის ორგანოებისა და უჯრედების კომპლექსი, რომელსაც შეუძლია განახორციელონ იმუნოლოგიური ფუნქციები. უპირველეს ყოვლისა, იმუნური პასუხი ხორციელდება ლეიკოციტების მიერ. იმუნური სისტემის უჯრედების უმეტესობის წარმოშობა ხდება სისხლმზად ქსოვილებში. მოზრდილებში, ამ უჯრედების უმეტესი ნაწილის განვითარება იწყება ძვლის ტვინში. მხოლოდ T-ლიმფოციტები დიფერენცირდებიან თიმუსში (მკერდუკანა ჯირკვალში). მომწიფებული უჯრედები სახლდებიან ლიმფოიდურ ორგანოებში და ორგანიზმის გარემოს საზღვრებთან, კანთან ახლოს ან ლორწოვან გარსებში.

იმუნური სისტემა ინფექციისგან სხეულს რამდენიმე დონეზე იცავს, ამასთან დაცვის სპეციფიურობა თითოეულ დონეზე მატულობს. ეს დონეებია:

- პირველი დონე - ფიზიკური ბარიერები, რომლებიც ხელს უშლიან ინფექციის გამომოწვევების (ბაქტერიების და ვირუსების) ორგანიზმში შეღწევას. თუ პათოგენი გადალახავს ამ ბარიერებს, მაშინ მასზე ზემოქმედებას გახორციელებს შემდეგი დონე;
- მეორე დონე თანდაყოლილი იმუნური სისტემაა. ის გვხვდება ყველა მცენარეში და ცხოველში. იმ შემთხვევაში, როდესაც პათოგენები გადალახავენ თანდაყოლილ იმუნურ მექანიზმებსაც, ხერხემლიანებში ჩაერთვება დაცვის შემდეგი დონე;
- მესამე დონე შეძენილი იმუნური სისტემაა. იმუნური სისტემის ეს ნაწილი თავისი რეაქციის ადაპტაციას ახდენს ინფექციურ პროცესში, უცხო ბიოლოგიური მასალის ამოცნობის გასაუმჯობესებლად. ასეთი გაუმჯობესებული პასუხი შენარჩუნებულია პათოგენის განადგურების შემდეგაც იმუნოლოგიური მეხსიერების ფორმით. ეს საშუალებას აძლევს შეძენილი იმუნიტეტის მექანიზმებს უფრო სწრაფი და ძლიერი რეაგირება მოახდინონ იგივე პათოგენის ყოველი შემდგომი გამოჩენისას.

იმუნურ მოქმედებებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კომპლემენტის სისტემა. ის წარმოადგენს ბიოქიმიურ კასკადს, რომელიც უტევს უცხო წარმოშობის უჯრედების მემბრანას. კომპლემენტი მოიცავს 20-ზე მეტ სხვადასხვა ცილას. ის არის თანდაყოლილი იმუნური პასუხის ძირითადი ჰუმორული კომპონენტი. კომპლემენტის სისტემა ბევრ სახეობას გააჩნია, მათ შორის მრავალ უხერხემლოსაც.

ადამიანებში, ეს მექანიზმი აქტიურდება მიკრობული უჯრედების ზედაპირზე არსებულ ნახშირწყლებზე ან ამ მიკრობებზე დამაგრებულ ანტისხეულებზე კომპლემენტის ცილების მიერთებით (მეორე შემთხვევა ასახავს ურთიერთკავშირს თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნიტეტების მექანიზმებს შორის). უჯრედის მემბრანაზე მიმაგრებული კომპლემენტიდან გამოსული სიგნალი იწვევს სწრაფ რეაქციებს, რომლებიც მიმართულია ამ უჯრედის განადგურებაზე. ამგვარი რეაქციების სიჩქარე განპირობებულია კომპლემენტის მოლეკულების თანმიმდევრული პროტეოლიზური გაძლიერებით, რომლებიც თავისთავად პროტეაზებს (ჰიდროლაზების კლასის პროტეოლიზურ ფერმენტებს) წარმოადგენენ. მას შემდეგ, რაც კომპლემენტის ცილები მიუერთდებიან მიკროორგანიზმს, გაიშვება მათი პროტეოლიზური მოქმედება, რაც, თავის მხრივ, ააქტიურებს კომპლემენტის სისტემის სხვა პროტეაზებს და ა.შ. ამრიგად, წარმოიშობა კასკადური რეაქცია, რომელიც აძლიერებს საწყის სიგნალს მართვადი დადებითი უკუკავშირის საშუალებით. კასკადის შედეგად წარმოიქმნება პეპტიდები, რომლებიც იზიდავენ იმუნურ უჯრედებს, აძლიერებენ სისხლძარღვთა ჟონვადობას და ახდენენ უჯრედების ზედაპირის ოპსონიზაციას (ანტისხეულების და კომპლემენტის ფაქტორის ადსორბციას), რაც ფაქტიურად მათი მონიშვნაა გასადგურებლად. გარდა ამისა, უჯრედის ზედაპირზე კომპლემენტის ფაქტორების არსებობა, ციტოპლაზმული მემბრანის დაშლის შედეგად იწვევს მის განადგურებას.

იმუნურ სისტემაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სისხლის ფორმიანი ელემენტები.

ლეიკოციტები წარმოადგენენ ძირითად უჯრედებს, როგორც თანდაყოლილ (გრანულოციტები და მაკროფაგები), ისე შეძენილ (პირველ რიგში, ლიმფოციტები) იმუნიტეტში. ამასთანავე, მათი მოქმედებები მჭიდრო კავშირშია ერთმანეთთან.

ნატურალური კილერები დიდი ლიმფოციტებია, რომლებსაც გააჩნია ციტოტოქსიურობა სიმსივნური და ვირუსებული უჯრედებისადმი. დღეისათვის ამ უჯრედებს განიხილავენ, როგორც ლიმფოციტების ცალკე ჯგუფს. ისინი ფორმირდებიან ლიმფობლასტების დიფერენცირების შედეგად ძვლის ტვინში. მათი გარდაქმნა კილერებად ხდება სხვადასხვა ქსოვილებში და ორგანოებში (ლიმფური კვანძები, ელენთა, ღვიძლი, ნაწლავები, თიმუსი, საშვილოსნო და სხვა),

სადაც ისინი გადიქცევიან სხვადასხვა ვარიანტის ნატურალურ კილერებად. ნატურალურ კილერებს მათ ასე უწოდებენ, იმის გამო, რომ ისინი T-ლიმფოციტ-კილერებისგან განსხვავებით, მზად არიან მკვლელობისთვის უცხო უჯრედის შესწავლის გარეშე, დაუყოვნებლად. ნატურალური კილერების მოქმედების მექანიზმი იგივეა, რაც T-კილერების: ორივე კილერი თავის თავში ატარებს ერთი და იგივე გრანულებს, რომლებშიც მოთავსებულია ტოქსიკური ნივთიერება. NK-უჯრედი მჭიდროდ ეკონტაქტება სამსხვერპლო უჯრედს და შეუშვებს მასში ტოქსიკურ ნივთიერებას, რომელიც მას კლავს. ნატურალური კილერები კი ამ მხამისგან დაცულია.

უჯრედებს, რომლებიც განასახიერებენ თანდაყოლილ იმუნურ პასუხს, მიეკუთვნებიან ფაგოციტები (მაკროფაგები, ნეიტროფილები და დენდრიტული უჯრედები), პოხიერი უჯრედები, ბაზოფილები, ეოზინოფილები და ბუნებრივი კილერები. ეს უჯრედები ამოიცნობენ და ანადგურებენ უცხო ნაწილაკებს ფაგოციტოზის გზით (შთანთქმა და უჯრედშიდა მონელება). გარდა ამისა, თანდაყოლილი იმუნიტეტის განმახორციელებელი უჯრედები მნიშვნელოვანი შუამავლებია შეძენილი იმუნიტეტის მექანიზმების გააქტიურების პროცესში.

COVID-19

რამდენიმე წელია, რაც ძალიან აქტუალური გახდა პათოგენური ვირუსების ერთ-ერთი სახეობა - კორონავირუსები. მათ წინააღმდეგ ბრძოლა საკმაოდ რთული აღმოჩნდა. ამ ვირუსებმა შეიმუშავეს მრავალი სტრატეგია მასპინძელი ანტივირუსული იმუნიტეტის თავიდან ასაცილებლად. მიუხედავად იმისა, რომ კორონავირუსები ვეტერინარიაში აღიარებულია, როგორც უაღრესად ვირულენტული პათოგენები, ისინი განიხილებოდნენ, როგორც მსუბუქი ინფექციური აგენტები, რომლებიც ადამიანებში იწვევენ მსუბუქ სეზონურ გაცივებას და რესპირატორულ დაავადებებს. თუმცა, ზოონოზური წარმოშობის კორონავირუსის ზოგიერთმა შტამმა, როგორცაა მწვავე რესპირატორულ სინდრომთან ასოცირებული კორონავირუსი (SARS-CoV), ახლო აღმოსავლეთის რესპირატორული სინდრომის კორონავირუსი (MERS-CoV) და ახალმა კორონავირუსმა (SARS-CoV-2), გამოიწვიეს პერიოდული აფეთქებები, რომლებიც აავადებენ ადამიანებს და ემუქრებიან ადამიანის ჯანმრთელობას მისი (SARS-CoV) პირველი აფეთქებიდან 2003 წელს. ეს კორონავირუსები არღვევენ მასპინძლის თავდაცვით პროგრამას მრავალი თანდაყოლილი ანტივირუსული პასუხების დარღვევით, რომლებსაც უნდა გაენადგურებიათ ვირუსები. შედეგად კი ხდება ვირუსების წარმატებული გადაცემა და ადაპტაცია ადამიან-მასპინძელზე [2].

კორონავირუსული დაავადება-2019 (Coronavirus disease-2019 - COVID-19) არის უაღრესად გადამდები სერიოზული რესპირატორული დაავადება, რომელსაც

იწვევს SARS-CoV-2 და რომელიც პირველად გამოვლინდა ჩინეთში, ქალაქ ვუჰანში, 2019 წლის დეკემბერში. SARS-CoV-2 სწრაფად გავრცელდა მთელს მსოფლიოში და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ 2020 წლის 11 მარტს გამოაცხადა პანდემია SARS-CoV-2-ზე [3]. COVID-19 პანდემიამ მკვეთრად შეცვალა ადამიანების ცხოვრების წესი, დიდი ზეწოლა მოახდინა სამედიცინო მომსახურების არსებულ სისტემაზე და გახდა უზარმაზარი სოციალური და ეკონომიკური ტვირთი. მრავალი კორონავირუსის არსებობა ღამურებში, მათ შორის SARS-თან დაკავშირებულ CoV-ებში და კორონავირუსების სპორადული გადაკვეთა ადამიანის სახეობრივ ბარიერზე, იძლევა საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ შესაძლოა შემდგომშიც მოხდეს ზოონოზური გადაცემების შემთხვევები. ამიტომ, საჭიროა სასწრაფოდ მოიძებნოს გამოსავალი COVID-19 პანდემიის კონტროლის, ისევე როგორც პოტენციური მსგავსი პანდემიებისა მომავალში, განსაკუთრებით ვირუსული გავრცელების პრევენციისა და ვირუსით გამოწვეული დაავადებების სამკურნალოდ. კორონავირუსის მასპინძელთან ურთიერთქმედების მექანიზმების გაცნობიერება უმნიშვნელოვანესია ეფექტური ვაქცინებისა და თერაპიული საშუალებების შემუშავებისთვის [2].

კორონავირუსები ეკუთვნის კორონავირინების ოჯახის ორთოკორონავირინების ქვეოჯახს. ორთოკორონავირინების ქვეოჯახის ვირუსები შეიძლება დაიყოს ოთხ გვარეობად: ალფა-კორონავირუსი, ბეტა-კორონავირუსი, გამა-კორონავირუსი და დელტა-კორონავირუსი [3]. ცნობილია, რომ ამ ვირუსებს შორის ალფა- და ბეტა-კორონავირუსების შვიდი შტამიდან ოთხი (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) ადამიანებში იწვევს ზედა სასუნთქი გზების მსუბუქ სიმპტომებს, რომლებიც ჩვეულებრივ აღიარებულია როგორც სეზონური გაციება [3]. ამის საპირისპიროდ, დანარჩენმა სამმა შტამმა (SARS-CoV, MERS-CoV და SARS-CoV-2), რომლებიც გადაეცემა ზოონოზური გადაცემით, შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე რესპირატორული სიმპტომები უნიკალური პათოგენებით, მათ შორის მძიმე ლიმფოპენიითა და ვრცელი პნევმონიით, რომელიც გამოწვეულია მასპინძლის აბერანტული (გაუკუღმართებული) ანტივირუსული რეაქციებით [4].

კორონავირუსები რნმ-გარსიანი ვირუსებია, რომლებსაც გააჩნიათ ყველაზე დიდი ვირუსული რნმ. კორონავირუსით დაინფიცირებისთანავე, ვირუსის სასიცოცხლო ციკლი იწყება ვირუსის ეკლისებური პროტეინის (virus spike protein - S) შეკავშირებით სამიზნე უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორებთან, რაც იწვევს ვირუსის შერწყმას სამიზნე უჯრედთან [5]. უჯრედშიდა ვირუსული სასიცოცხლო ციკლის განმავლობაში, კორონავირუსის გენომური რნმ არ იფარება ნუკლეოკაფსიდური (N) ცილით, რაც იწვევს ორი წასაკითხი ღია ჩარჩოს ტრანსლაციას. ტრანსლირებული ღია ჩარჩოები (open reading frames - ORFs) აწარმოებენ ორ დიდ პოლიპროტეინს, pp1a-ს და pp1ab-ს, რომლებიც შემდგომ

იმლება ვირუსული პროტეაზებით, რომლებიც კოდირებული არიან არასტრუქციული პროტეინ 3-ით (Nsp3) - პაპაინის მსგავსი პროტეაზით და Nsp5-ით (3C-ს მსგავსი პროტეაზას) გენებით, რათა წარმოქმნან ფუნქციური არაკონსტრუქციული პროტეინები (Nsp1-Nsp16) [6]. Nsp2-Nsp16-ით წარმოქმნილი ვირუსული რეპლიკაციისა და ტრანსკრიპციის კომპლექსი (RTC) დამატებით ხელს უწყობს ვირუსული გენომური რნმ-ის რეპლიკაციას და სუბგენომური mRNA-ს ტრანსკრიპციას. ამ ცილებს შორის, Nsp3, Nsp4 და Nsp6 მონაწილეობენ ორმაგი მემბრანული ვეზიკულების (double-membrane vesicle - DMV) წარმოქმნაში, ვირუსის ორგანელების ორ სხვა რეპლიკაციასთან ერთად, კერძოდ, დაგრეხილ მემბრანებთან (convoluted membranes - CMs) და მცირე ღია ორმაგ მემბრანებთან (DMS) ერთად, რომლებიც უზრუნველყოფენ დამცავ მიკროგარემოს ვირუსული გენომური რნმ-ის და სუბგენომური მრნმ-ის რეპლიკაციას [7]. Nsp7 და Nsp8 არის რნმ – ზე დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას (RdRp) ორი კოფაქტორი, რომლებიც არიან Nsp12-ში [8] და Nsp13-Nsp16-ში არსებულ რნმ-მოდულირებულ ფერმენტებთან ერთად, ისინი ხელს უწყობენ ვირუსული რნმ-ის სინთეზს და მოდიფიკაციას [9]. აღსანიშნავია, რომ Nsp14- ში არსებული 3' –5' ' ეგზონუკლეაზა ასრულებს რნმ-ის შემოწმების ფუნქციას რნმ-ის სინთეზის დროს [10]. ვირუსულ სასიცოცხლო ციკლში რნმ-ის დამცავ მექანიზმს ქმნიან Nsp10 (კოფაქტორი), Nsp13 (RNA 5' ტრიფოსფატაზას აქტივობა), Nsp14 (N7-მეთილტრანსფერაზას აქტივობა) და Nsp16 (2'-O-მეთილტრანსფერაზას აქტივობა). თუმცა მათი მექანიზმი ჯერ კიდევ გასარკვევია [11,12,13].

დაუყოვნებელი უჯრედული რეაქცია პათოგენების შეჭრაზე გადამწყვეტია უჯრედის ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად და ცოცხალი ორგანიზმის გადარჩენად. მასპინძლის პასუხები ჩაერთვებიან ჩანასახოვანი ხაზით კოდირებული უჯრედული რეცეპტორებით, რომლებიც ცნობილია როგორც "ნიმუშის ამოცნობის რეცეპტორები" (pattern recognition receptors - PRRs), რომლებიც ამოიცნობენ "არა-თავის" და "უცხო" მოლეკულების სპეციფიკურ ნიმუშებს, რომლებსაც ეწოდება "პათოგენთან დაკავშირებული მოლეკულური ნიმუშები" (pathogen-associated molecular patterns - PAMPs) და "საფრთხესთან დაკავშირებული მოლეკულური ნიმუშები" (danger-associated molecular patterns - DAMPs). ძუძუმწოვრებში, PRR- ების გააქტიურება PAMP- ების ან DAMP- ების გააქტიურებით ჩაერთვება თანდაყოლილი იმუნური პასუხები და ქმნის მრავალ IFN-ს და ანთების წინარე ციტოკინებს. ბოლო ათწლეულების განმავლობაში გაჩნდნენ სხვადასხვა PRR-ები, როგორცაა Toll-ის მსგავსი რეცეპტორები (Toll-like receptors - TLRs), ნუკლეოტიდ-დამაკავშირებელი ოლიგომერიზაციის მსგავსი დომენების (nucleotide-binding oligomerization domain - NOD) რეცეპტორები (NLR), C-ტიპის ლექტინის (CLR), AIM2-ის მსგავსი რეცეპტორები (ALR), ციკლური GMP-AMP სინთეზის (cGAS) და რეტინოიდმჟავით გამოწვეული გენ I-ის (RIG-I) მსგავსი

რეცეპტორები (RLRs) [14,15,16,17,18]. ამ რეცეპტორებს შორის, TLR და RLR არის ორი ძირითადი რეცეპტორი, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან RNA ვირუსის ინფექციის ამოცნობაზე და ინტერფერონის ანტივირუსული პროგრამების გაშვებაზე [1].

მასპინძლის თანდაყოლილი იმუნური სისტემის მიერ ვირუსების ამოცნობით სწრაფად იწყება ინტერფერონის წარმოება, რაც იწვევს ასობით იმუნური შრატის გლობულინის (immune serum globulin-ის - ISG) ექსპრესიას (გამოხატვას) და შემდგომ ანტივირუსულ პასუხებს. შემდგომში, წარმოებული ინტერფერონები და ციტოკინები კოორდინაციას უწევენ დროულ და დაბალანსებულ ადრეულ იმუნურ პასუხებს, რაც შემდგომ პროვოცირებას უკეთებს მასპინძლის იმუნურ პასუხებს, რომლებიც დამატებით იწვევენ მასპინძლის ანტივირუსულ თავდაცვით პროგრამებს, ვირუსული ინფექციის ადგილებზე რამოდენიმე ტიპის იმუნური უჯრედის მოზიდვით [19].

აღნიშნულია, რომ ინტერფერონ-ინდუცირებული ტრანსმემბრანული (IFITM) ცილები ბლოკავენ ვირუსების გარსის შერწყმას უჯრედის მემბრანებთან [20] ან თრგუნავენ ვირუსის შემავალი ნაწილაკების უჯრედშიდა ტრანსპორტს [21,22].

დასკვნა

კორონავირუსული პანდემია ძალზე მნიშვნელოვანია. ამ კორონავირუსებს გააჩნია მკაფიო მახასიათებლები, რომლებიც დაკავშირებულია მათ ვირულენტობასთან და პათოგენურობასთან. ჯერ ერთი სამივე უაღრესად პათოგენური კორონავირუსი არის ზოონოზური და წარმოშობილია ღამურებისგან ან ხვლიკებისგან [23]. ამრიგად, ჩვენი იმუნური სისტემა არის „გულუბრყვილო“ და არ არის მომზადებული „არასოდეს ნანახი“ ოკუპანტისადმი. მეორე, როგორც ჩვენ განვიხილეთ, კორონავირუსებს გააჩნია მრავალი მექანიზმი, რომლებიც მიმართულია სხვადასხვა თანდაყოლილ იმუნურ პასუხზე, რათა თავი აარიდოს მასპინძლის ანტივირუსულ თავდაცვის პროგრამებს. არადროული და არაშესაბამისი თანდაყოლილი იმუნიტეტის გააქტიურებამ შეიძლება გამოიწვიოს ვირუსების გამრავლება, რაც პირდაპირ კავშირშია დაავადების სიმძიმესა და სიკვდილიანობასთან. და ბოლოს, კორონავირუსებმა შეიძლება გამოიწვიოს ცირკულირებადი ანთების წინარე ციტოკინებისა და ქემოკინების დონის მომატება მასპინძლის უკონტროლო იმუნური პასუხებით ე.წ. „ციტოკინური ქარიშხლით“ [1].

კორონავირუს 2-ს (SARS-CoV-2) ახასიათებს მძიმე რესპირატორული სინდრომი, რომელიც გამოწვეულია მასპინძელი ორგანიზმის მნიშვნელოვანი ეფექტური იმუნური პასუხით და იმუნური დისრეგულაციის დამანგრეველი ეფექტით. წარმოიქმნა ტერმინი "ციტოკინების გამოთავისუფლების სინდრომი".

ციტოკინური ქარიშხალი და ციტოკინების გამოთავისუფლების სინდრომი სიცოცხლისათვის საშიში სისტემური ანთებითი სინდრომებია, რომლებიც მოიცავენ ციტოკინების მომატებულ დონეს და იმუნური უჯრედების ჰიპერაქტივაციას, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდებით, პათოგენებით, სიმსივნით, აუტოიმუნური და მონოგენური მდგომარეობებით.

ციტოკინურ ქარიშხალს ადრე უწოდებდნენ გრიპის მსგავს სინდრომს, რომელიც წარმოიქმნებოდა სისტემური ინფექციების შემდეგ, როგორცაა სეფსისი, აგრეთვე იმუნოთერაპიის შემდეგ რაც აიძულებს ალვეოლურ მაკროფაგებს ციტოკინების გადაჭარბებული რაოდენობის წარმოქმნას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ციტოკინური ქარიშხალი. ფიქრობენ, რომ მომეტებულმა იმუნურმა პასუხმა გამოიწვია 1918-1919 წლების პანდემიის გაზრდილი ლეტალობა.

ციტოკინური ქარიშხლის მკურნალობის ერთ-ერთი ყველაზე ადრეული მიზანმიმართული მეთოდია მონოკლონური ანტისხეულის გამოყენება ინტერლეიკინ-6 ტოცილიზუმბის რეცეპტორების წინააღმდეგ, რომელიც შეიქმნა 1990-იან წლებში იდიოპათიური მულტიცენტრული კასტელმენის დაავადების სამკურნალოდ. მრავალი სხვა დარღვევაა აღწერილი (სეფსისი, პირველადი და მეორადი ჰემოფაგოციტური ლიმფოპისტიოციტოზი, აუტოანთებითი დარღვევები და Covid-19), რომლებიც ციტოკინური ქარიშხლის გამომწვევი მიზეზია და რომელთა მკურნალობა საჭიროებს იმუნური თერაპიის გამოყენებას [24].

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Charles Janeway et al. Immunobiology; Fifth Edition (неопр.). — New York and London: Garland Science (англ.). 2001. — ISBN 0-8153-4101-6.
2. Yusuke Kasuga et al. Innate immune sensing of coronavirus and viral evasion strategies. *Experimental & Molecular Medicine* 53, pages 723–736 (2021).
3. Fung, T. S. & Liu, D. X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu. Rev. Microbiol.* 73, 529–557 (2019).
4. Tse, L. V., Meganck, R. M., Graham, R. L. & Baric, R. S. The current and future state of vaccines, antivirals and gene therapies against emerging coronaviruses. *Front. Microbiol.* 11, 658 (2020).
5. Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 3, 237–261 (2016).
6. Thiel, V. et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.* 84, 2305–2315 (2003).

7. Angelini, M. M., Akhlaghpour, M., Neuman, B. W. & Buchmeier, M. J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio* <https://doi.org/10.1128/mBio.00524-13> (2013).
8. Subissi, L. et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, E3900–E3909 (2014).
9. Snijder, E. J., Decroly, E. & Ziebuhr, J. The nonstructural proteins directing coronavirus rna synthesis and processing. *Adv. Virus Res.* 96, 59–126 (2016).
10. Eckerle, L. D., Lu, X., Sperry, S. M., Choi, L. & Denison, M. R. High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in Nsp14 exoribonuclease mutants. *J. Virol.* 81, 12135–12144 (2007).
11. Ivanov, K. A. & Ziebuhr, J. Human coronavirus 229E nonstructural protein 13: characterization of duplex-unwinding, nucleoside triphosphatase, and RNA 5'-triphosphatase activities. *J. Virol.* 78, 7833–7838 (2004).
12. Chen, Y. et al. Biochemical and structural insights into the mechanisms of SARS coronavirus RNA ribose 2'-O-methylation by Nsp16/Nsp10 protein complex. *PLoS Pathog.* 7, e1002294 (2011).
13. Chen, Y. et al. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein Nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 3484–3489 (2009).
14. Takeuchi, O. & Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140, 805–820 (2010).
15. Krieg, A. M. AIMing 2 defend against intracellular pathogens. *Nat. Immunol.* 11, 367–369 (2010).
16. Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X. & Chen, Z. J. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 339, 786–791 (2013).
17. Yoneyama, M. et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 5, 730–737 (2004).
18. Geijtenbeek, T. B. & Gringhuis, S. I. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 465–479 (2009).
19. Iwasaki, A. & Medzhitov, R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.* 16, 343–353 (2015).
20. Li, K. et al. IFITM proteins restrict viral membrane hemifusion. *PLoS Pathog.* 9, e1003124 (2013).
21. Thiel, V. et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.* 84, 2305–2315 (2003).

22. Spence, J. S. et al. IFITM3 directly engages and shuttles incoming virus particles to lysosomes. *Nat. Chem. Biol.* 15, 259–268 (2019).
23. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 26, 450–452 (2020).
24. Fajgenbaum, D. C. & June, C. H. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 383, 2255–2273 (2020).