

руса SARS связывает РНК и взаимодействует с nsр8 для его функций.

Кроме того, геном SARS-CoV-2 кодирует четыре структурных белка. Структурные белки обладают гораздо более высокой иммуногенностью для Т-клеточных реакций, чем неструктурные белки. Структурные белки участвуют в различных вирусных процессах, включая образование вирусных частиц. Структурные белки включают Спайк (S), оболочку (E), мембранный белок (M) и нуклеопротеин (N), которые являются общими для всех коронавирусов. Белок spike S – это гликопротеин, который имеет два домена S1 и S2. Спайковый белок S1 прикрепляет Вирион к клеточной мембране, взаимодействуя с рецептором хозяина ACE2, инициируя инфекцию. После интернализации вируса в эндосомы клеток-хозяев гликопротеин S индуцируется изменениями конформации. Белок S затем расщепляется катепсином CTSL, и он демаскирует пептид слияния S2, таким образом, активируя слияние мембран внутри эндосом. Домен S2 спайкового белка опосредует слияние вириона и клеточных мембран, действуя как вирусный белок слияния класса I. В частности, спайковый гликопротеин коронавируса SARS-CoV-2 содержит фуриноподобный участок расщепления. Сайт распознавания Фурина важен для того, чтобы быть распознанным пирилизом и, следовательно, способствовать зоонозной инфекции вируса. Белок оболочки (e) взаимодействует с мембранным белком M в почковом отделении клетки-хозяина. M-белок обладает доминирующей клеточной иммуногенностью. Нуклеопротеин (ORF9a) упаковывает позитивную нить вирусной РНК генома в спиральный рибонуклеокапсид (RNP) во время сборки вириона посредством его взаимодействия с вирусным геномом и мембранным белком M. Нуклеопротеин играет важную роль в повышении эффективности субгеномной вирусной РНК транскрипции, а также вирусной репликации.

Возрастающие эпидемиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 обладает более высокой трансмиссивностью, чем SARS-CoV, и более низкой патогенностью. Однако механизм высокой передачи SARS-CoV-2 остается неясным. Сравнение последовательностей ДНК с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) часто используется для эволюционных исследований и может быть особенно полезным при распознавании мутированных геномов коронавирусов, где высокие мутации могут происходить из-за подверженной ошибкам РНК-зависимой РНК-полимеразы при репликации генома.

#### Вывод

Пандемия SARS-CoV-2 вызвала серьезную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения и экономический стресс в мире. Поэтому

понимание природы этого вируса и разработка методов мониторинга распространения вируса в условиях пандемии имеют решающее значение для борьбы с болезнями. Результаты показывают несколько молекулярных аспектов SARS-CoV-2, имеющих отношение к этой пандемии.

#### Список литературы

1. EDGAR R.C. MUSCLE: множественное выравнивание последовательности с высокой точностью и высокой пропускной способностью. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(March 19 (5)): 1792-1797.
2. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa\\_2&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2&download=true).
3. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200510covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200510covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f_2).
4. Ганс Дж.Д., Волински М. Улучшенный анализ-зависимый поиск баз данных последовательностей нуклеиновых кислот. *Nucleic Acids Res.* 2008.
5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0888754320303189#preview-section-snippets>.

### БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ЧЕЛОВЕКА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Карькова Н.А.

*ФГБУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, направления подготовки «Биология», Волгоград, e-mail: tata2000karkova@mail.ru*

Хроническая почечная недостаточность может стать результатом различных заболеваний почек. Не последнее место в развитии нефропатий занимает сахарный диабет. Это хроническое эндокринное заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ в организме. В связи с этим, работы, посвященные исследованию и совершенствованию методов диагностики, которые используются как в клинической, так и в доклинической лабораторной диагностике, являются достаточно актуальными. При этом одной из наиболее важных задач является выделение наиболее диагностически надежных маркеров функций почек.

Как известно, при сахарном диабете основным повреждающим фактором является повышенный уровень глюкозы в крови. Гипергликемия вызывает гликирование белков, окислительный стресс, активирует протеинкиназу С, митоген-активирующую протеинкиназу, действие факторов роста, цитокинов, вызывающих повреждение почек на клеточном уровне [1]. Под влиянием повышенного уровня глюкозы изменяются свойства мембран различных клеток, в первую очередь клеток внутренней выстилки артерий. Нарушение процессов реабсорбции, секреции и выведения в почечных канальцах, концентрационной способности почек приводят к нарушению суточного диуреза и сопровождаются изменениями водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния.

Цель: провести анализ научных статей, посвященных изучению биохимического повреждения почек на фоне сахарного диабета и сравнительному анализу их диагностической ценности.

#### **Основные маркеры, отражающие наличие диабетической патологии почек**

Существует несколько основных маркеров, указывающих на наличие диабетической болезни почек – альбумин мочи, скорость клубочковой фильтрации для креатинина или цистатина С.

Собственно, одним из основных биохимических маркеров поражения почек в современной клинической диагностике является креатинин – конечный продукт распада креатин-фосфатной реакции. Процесс удаления креатинина обеспечивается клубочковой фильтрацией и секрецией проксимальных канальцев. Если фильтрация в почках недостаточна, концентрация креатинина в крови увеличивается. Поскольку креатинин присутствует в крови во время метаболизма, мы также можем судить о функциональном состоянии почек с помощью биохимического анализа сыворотки крови с референтным интервалом 0,6–1,3 мг / дл (53–115 ммоль / л). Повышенный креатинин не всегда указывает на истинное снижение СКФ. Высокое значение может быть связано с увеличением продукции креатинина, а не со снижением функции почек, вмешательством в анализ или снижением канальцевой секреции креатинина. Повышение его концентрации в крови – поздний маркер, который наблюдается только при тяжелом поражении функционирующих нефронов. Поэтому этот тест не подходит для выявления заболеваний почек на ранней стадии. Более точную оценку функции почек можно получить, рассчитав предполагаемую скорость клубочковой фильтрации.

Скорость клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции почками определяется клиренсом эндогенного креатинина в плазме крови и моче с учетом объема выделяемой жидкости [2]. На анализ берут кровь и мочу. Основным условием успешного исследования с использованием этого метода является строгий учет времени, в течение которого собирается моча. Самый ранний метод диагностики ДН – определение суточной экскреции альбумина с мочой или соотношения альбумин / креатинин в моче, утренняя порция мочи. Повышение уровня экскреции альбумина с мочой с 30 до 300 мг / сут или соотношения альбумин / креатинин с 30 до 300 мг / г свидетельствует о развитии микроальбуминурии. Выведение альбумина с мочой более 300 мг / сут или соотношение альбумин / креатинин более 300 мг / г указывает на развитие протеинурии.

Пациенты с СД 1 через 5 лет от начала заболевания нуждаются в ежегодном скрининге

на МАУ, а пациенты с СД 2 – сразу после постановки диагноза. Результаты последних исследований позволяют рассматривать МАУ как результат повреждения всего нефрона, а нарушение канальцевой реабсорбции – как основной компонент прогрессирования альбуминурии. Микроальбуминурию выявляют с помощью специальных тест-полосок (скрининг) и количественного теста [3].

Протеинурия – это выведение белка с мочой. В зависимости от количества и белкового состава мочи она может быть патологической и физиологической. Патологическая протеинурия считается одним из важнейших признаков нарушения физиологической активности почек. Основные факторы его возникновения – повышение проницаемости базальной мембраны клубочков для белков плазмы и уменьшение канальцевой реабсорбции.

#### **Роль цистатина С в диагностике**

Цистатин С – основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков. Это важный внеклеточный ингибитор цистеиновых протеиназ. Постоянная секреция цистатина С предотвращает неконтролируемый протеолиз в организме. Цистатин С может полностью метаболизироваться при реабсорбции в проксимальном извитом канальце, когда он попадает в канальцевый. Следовательно, скорость клубочковой фильтрации должна быть обратно пропорциональна концентрации цистатина С в сыворотке [4].

Методы оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов с сахарным диабетом показывают, что уровни цистатина С в сыворотке являются более точным показателем функции почек, чем уровни креатинина в сыворотке [4]. Имеются данные о том, что методы оценки СКФ на основе цистатина С могут реагировать на повреждение почек несколько раньше, чем появление микроальбуминурии [3].

#### **Маркеры, которые можно использовать для ранней диагностики**

Коллаген IV типа является основным компонентом базальных мембран клубочков и канальцев. Его появление в моче – один из самых ранних морфологических признаков диабетической нефропатии, которая возникает у некоторых пациентов еще до появления альбуминурии; он обратно пропорционален уровню СКФ для креатинина [6].

Широко распространенный фактор риска поражения почек – гиперурикемия (НУ). Повреждающее действие высокого уровня мочевой кислоты (МС) связано с развитием эндотелиальной дисфункции и стойким воспалением сосудов, окислительным стрессом, адгезией тромбоцитов и нарушением реологических свойств крови. N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG).

NAG – это крупномолекулярный белок, который у здоровых людей не проходит через гломерулярный барьер, поэтому этот фермент начинает обнаруживаться в моче при повреждении почечного эпителия, патогномичного для СД. Он считается одним из самых ранних биомаркеров для диагностики ХБП. Ряд исследований показал, что увеличение экскреции NAG с мочой выявляется еще до появления микроальбуминурии [7]. В качестве доклинической диагностики ХБП у пациентов с СД может быть использовано определение количества подоцитов в моче. Поскольку при повреждении подоцитов снижается их адгезия к базальной мембране клубочков и увеличивается выведение подоцитов с мочой. При изучении мочевого осадка у больных СД на разных стадиях ХБП обнаружено большое количество специфических белков, которым отводится роль маркеров раннего поражения почек. К ним относятся такие белки, как Е-кадгерин и оросомукоид (UOER) [8].

#### Заключение

Таким образом, применяемые в современной медицине методы оценки функции почек (уровень креатинина, СКФ по креатинину и цистатину С, альбуминурия) выявляют нарушения уже на стадии поражения клубочков и не во всех случаях могут служить предикторами развития ХБП. Это приводит к поиску новых биохимических и генетических маркеров на доклинической стадии, которые позволят предотвратить или отсрочить развитие патологии почек у пациентов с СД, своевременно инициировать нефропротективную терапию и снизить экономические затраты на заместительную почечную терапию.

#### Список литературы

1. Швецов М.Ю. Это должен знать каждый!: Для чего нужны почки и как они работают? Как проверить состояние почек? Отчего возникают болезни почек? Как сохранить почки здоровыми? // Почки и здоровье: научно-популярное приложение к журналу «Нефрология». 2011. Т. 15. № 1. С. 3–32.
2. Colhoun H.M., Marcovecchio M.L. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2018 May;61(5):996-1011. doi: 10.1007/s00125-018-4567-5. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29520581; PMCID: PMC6448994.
3. Yi-Chih Lin, Yu-Hsing Chang, Shao-Yu Yang, Kwan-Dun Wu, Tzong-Shinn Chu/Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease // *Journal of the Formosan Medical Association*. Volume 117. Issue 8. 2018. P. 662-675.
4. А.С. ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОЧЕК // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 11-1. С. 66-70.
5. Кучук Э.Н., Висмонт Ф.И. Патологическая физиология почек: учебно-методическое пособие. Министерство здравоохранения республики Беларусь «Белорусский государственный медицинский университет» кафедра патологической физиологии. Минск БГМУ, 2011.
6. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):454-460.
7. Jiang H., Guan G., Zhang R., et al. Identification of urinary soluble E-cadherin as a novel biomarker for diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(3):232-241.

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА

Колодяжный Е.И.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, направление подготовки «Биология», Волгоград, e-mail: hostvelger@gmail.com

Род *Flavivirus* семейства *Flaviviridae* состоит более, чем из 70 вирусов, большинство из которых является арбовирусами. Флавивирусы инфицируют широкий диапазон организмов, включающий в себя насекомых, птиц, млекопитающих и рептилий. Большинство из них способны вызывать тяжелые заболевания у человека, такие как: лихорадку Денге, желтую лихорадку, японский энцефалит, клещевой энцефалит и другие. В данный момент не существует эффективных методов лечения, вирусоспецифических медикаментов. В некоторых случаях не хватает даже методик профилактики заболеваний. На территории России особого внимания стоит вирус Западного Нила (ВЗН). Его наиболее активные очаги расположились в Астраханской области, близ дельты реки Волги. В силу местных экологических и географических факторов, сформировались крайне выгодные условия для поддержания активности ВЗН, и его циркуляции. Почти ежегодно возникает спорадическая заболеваемость лихорадкой Западного Нила. Понимание принципов молекулярной эволюции может помочь научному сообществу в разработке стратегии для борьбы с ВЗН.

ВЗН представляет собой вирус с одноцепочечной позитивной смысловой РНК с геномом приблизительно 11 т.п.н., кодирующим одну открытую рамку считывания (ORF), состоящую из трех структурных генов (С, ргМ и Е) и семи неструктурных генов (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). ВЗН принадлежит к серокомплексу вируса японского энцефалита вместе с вирусом энцефалита Сент-Луиса (SLEV), вирусом энцефалита долины Мюррей (MVEV) и вирусом Альфа (ALFV). Впервые он был выделен в провинции Западный Нил в Уганде в 1937 году от пациентки с лихорадкой. Первоначально вирус считался не опасным для человека, поскольку он вызывает лишь легкие субклинические инфекции. Однако спустя время было замечено, что вирус является причиной частой заболеваемости и смертности у различных видов животных, включая птиц, лошадей, овец, рептилий, кошек и грызунов. За последние три десятилетия произошло заметное увеличение случаев заболевания среди людей и лошадей.

#### Молекулярная эволюция ВЗН

ВЗН относится к группе комариных флавивирусов, переносчиком для которых являются