

О ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОНКОГЕННОСТИ ВИРУСА SARS-COV-2

Водолажский Д.И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

В совокупности семь видов вирусов являются хорошо доказанными причинами возникновения онкологических заболеваний, особенно у пациентов в развивающихся странах и с нарушениями в работе иммунной системы. Хотя отдельные онкогенные вирусы человека по-разному проявляют свои злокачественные эффекты, существуют общие черты, которые проливают свет на механизмы онкогенеза в более общем плане независимо от того, существует ли вирусная этиология. SARS-CoV-2 оказывает значительную нагрузку на службы здравоохранения во всем мире. Потенциальные долгосрочные последствия этой инфекции широко не обсуждались. SARS-CoV-2 может вызывать стойкую инфекцию у некоторых людей, и в этом случае через несколько лет мы можем увидеть рост онкологических заболеваний из-за возможных канцерогенных эффектов этого коронавируса. Некоторые ретровирусные РНК-вирусы, такие как Coronaviridae, способны вызывать стойкую инфекцию у хозяев. Экспериментальные доказательства выделения вирусного геномного материала через несколько недель после доказанного клиническими и лабораторными тестами выздоровления от COVID-19 могут быть косвенным доказательством наличия стойкой вирусной инфекции у таких пациентов. Доказанные случаи атипичной тканевой локализации вируса SARS-CoV-2 могут способствовать его более эффективному уклонению от иммунитета. Структурная гомология SARS-CoV-2 с SARS-CoV-1 указывает на то, что SARS-CoV-2 может напрямую нарушать работу белков pRb и p53, которые являются ключевыми агентами с функциями онкосупрессии. COVID-19 отличается выраженной воспалительной реакцией, сопровождающейся наличием окислительного стресса, который также может действовать как инициатор и промотор канцерогенеза. Если допустить наличие канцерогенного риска, связанного с SARS-CoV-2, последствия для общественного здравоохранения могут быть очень велики, поскольку за инфицированными пациентами следует внимательно наблюдать в течение длительного времени. Дополнительное обследование и валидизация значимых маркеров для установления или исключения возможности хронической инфекции имеют первостепенное значение для выявления и предотвращения возможных осложнений в будущем.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, опухоль, малигнизация, EBV, карцинома, p53, pRb, HCV.

POTENTIAL ONCOGENICITY OF SARS-COV-2 VIRUS

Vodolazhsky D.I.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky» Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopl, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Together, the seven types of viruses are well-proven causes of cancer, especially in less developed countries and in people with impaired immune systems. Although individual human oncogenic viruses exhibit their malignant effects in different ways, there are common features that shed light on the mechanisms of oncogenesis more generally, regardless of whether a viral etiology exists. The current SARS-CoV-2 is putting a significant strain on health services around the world. However, the potential long-term consequences of this infection have not been widely discussed. It can be assumed that SARS-CoV-2 may cause persistent infection in some people, in which case, after a few years, we may see an increase in cancer incidence due to the carcinogenic effects of this coronavirus. Non-retroviral RNA viruses such as Coronaviridae have been shown to cause persistent infection in hosts. Empirical evidence of the isolation of viral genomic material a few weeks after the proven clinical and laboratory tests of recovery from COVID-19 may be indirect evidence of a persistent viral infection. In addition, tropism towards certain immune sites may contribute to the evasion of immunity by this virus. Structural homology to SARS-CoV-1 indicates that SARS-CoV-2 can directly disrupt pRb and p53, which are key gatekeepers with tumor suppression functions. In addition, COVID-19 is characterized by a pronounced inflammatory response with pronounced oxidative stress, which acts as an initiator and promoter of carcinogenesis. If there is a carcinogenic risk associated with SARS-CoV-2, the public health implications can be very great as infected patients must be closely monitored for long periods of observation. Additional testing to establish or rule out the possibility of a chronic infection is of paramount importance to identify and prevent possible complications in the future.

Keywords: SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, tumor, malignancy, EBV, carcinoma, p53, pRb, HCV.

Онкологические заболевания не заразны в том смысле, что они не передаются от пациентов в результате близкого контакта. Но глобальные исследования показывают, что примерно каждый шестой случай ракового заболевания в мире имеет инфекционную этиологию или коррелирует с ней [1]. Даже эта приблизительная оценка является высокой, и она, вероятно, существенно занижена, поскольку жители развивающихся стран особенно сильно страдают от онкологических заболеваний вирусной этиологии. Но эти страны, как правило, имеют реестры онкологических заболеваний низкого уровня организации или их вовсе не существует. Некоторые информационные сайты в Африке с высококачественной отчетностью, такие как Кампала в Уганде [2], демонстрируют, что до 50% случаев онкологических заболеваний вызываются или тесно коррелируют с инфекционными агентами и что эти виды рака поражают более молодое население, чем это обычно наблюдается в Северной Америке или Европе. Некоторые реестры онкологических заболеваний не учитывают немеланомный рак кожи или описывают причиной летальных случаев ВИЧ, а не рак, связанный с ВИЧ. Эти реестры также обычно исключают новые инфекционные причины рака (например, полиомавирус клеток Меркеля) или новую связь известного вируса с опухолью. Например, вирус Эпштейна–Барр (EBV) вызывает больше случаев рака желудка, чем лимфома. Различные инфекционные и паразитические агенты, такие как бактерии (*Helicobacter pylori* при раке желудка и лимфомы слизистых оболочек) и гельминты (карциномы мочевого пузыря и желчного пузыря) связаны со злокачественными новообразованиями. Однако примерно 1,6 млн из 2 млн новых случаев рака (80%) ежегодно возникают как следствие стойкого заражения онкогенными вирусами [3].

Одним из наиболее актуальных, основанных на патофизиологических знаниях, является риск развития злокачественных новообразований, которые могут стать проблемой общественного здравоохранения в ближайшие десятилетия. Для конкретизации параметров этого риска необходимы дальнейшие исследования. Целью настоящего исследования было рассмотрение возможности индукции нестабильности генома и малигнизации тканей человека после перенесения вирусного заболевания SARS-CoV-2.

Материал и методы исследования

Проведен компьютеризированный поиск литературы в электронных базах данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>), Scopus (<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>), Web of Science (https://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), опубликованных в период с января 1994 г. по декабрь 2021 г, с использованием ключевых слов: «SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, tumor, malignancy, SARS-CoV-2 DNA». В зависимости от выбранной поисковой базы данных использовались

различные комбинации терминов. Каждый ген также был связан со страницами NCBI Entrez Gene. Для детализации в каждой статье был произведен поиск ссылок на дополнительные источники.

Онкогенные вирусы

Онкогенные вирусы имеют огромное значение для нашего понимания молекулярных механизмов канцерогенеза. Их исследования привели к открытию онкогенов и генов – супрессоров опухолей. Онкогены были впервые обнаружены в связи с ретровирусами, а затем изучены в большинстве форм рака [4]. Исследования онкогенных вирусов человека и животных привели к открытиям, которые включают более 30 клеточных онкогенов, обозначаемых как гены с префиксом «с» (например, c-myc, c-erb, c-fos), тогда как онкогены, переносимые вирусами, имеют префикс «v» (например, v-myc и v-ras). *H-RAS* и *K-RAS* были впервые обнаружены как вирусные онкогены, «заимствованные» из генома хозяина вирусами саркомы крысы Харви и саркомы крысы Кирстен соответственно, тогда как *N-RAS* был обнаружен непосредственно в опухолях человека путем трансфекции ДНК. До того как анализ мутаций стал стандартом, опухолевые супрессоры и онкобелки, такие как p53, были идентифицированы по их ассоциации с белками опухолевых вирусов [5]. Не будет большим преувеличением сказать, что вирусология опухолей легла в основу всех областей современной молекулярной биологии рака. Прошло чуть более полувека с момента открытия человеческого вируса, вызывающего рак, – вируса Эпштейна-Барр (EBV или HHV4) [6]. В настоящее время установлены семь онкогенных вирусов человека (таблица).

Онкогенные вирусы человека

№№	Вирус	Семейство	Организация генома
1.	Эпштейна — Барр (ВЭБ)	Herpesviridae	Двунитевая ДНК
2.	Гепатит В (HBV)	Hepadnaviridae	Двунитевая ДНК, имеет место механизм обратной транскрипции
3.	Т-лимфотропный вирус 1 типа человека (HTLV-1)	Retroviridae	Однонитевая РНК, имеет место механизм обратной транскрипции
4.	Вирус папилломы человека (HPV)	Papillomaviridae	Двунитевая ДНК
5.	Вирус гепатита С человека (HCV)	Flaviviridae	Однонитевая РНК, имеет место механизм обратной транскрипции
6.	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши 8-го типа (KSHV/HHV8)	Herpesviridae	Двунитевая ДНК
7.	Полиомавирус клеток Меркеля (MCV)	Polyomaviridae	Двунитевая ДНК

Можно констатировать, что не только ДНК-, но и РНК-содержащие вирусы могут провоцировать онкологические заболевания человека. Признание того факта, что вирусы могут вызывать рак, привело к созданию двух противораковых вакцин, таргетирующих штаммы высокого риска развития папилломавируса человека (ВПЧ) и вируса гепатита В (ВГВ) [7], которые уже начали применяться для снижения заболеваемости этими видами онкологических заболеваний у людей [8].

SARS-CoV-2

Пандемия SARS-CoV-2 вызвала комплексную серьезную нагрузку на систему здравоохранения всего мира. В то время как все внимание уделяется острым осложнениям при заболеваниях COVID-19, необходимо обсудить возможные долгосрочные осложнения при этой инфекции. SARS-CoV-2 принадлежит к семейству *Coronaviridae* неретровирусных РНК-вирусов, которые имеют геном с одноцепочечной (+) РНК. Это большое семейство вирусов, состоящее из 43 видов, демонстрирует значительное межвидовое генетическое и клиническое разнообразие. Многие *Coronaviridae* клинически проявляются как легкий ринит, в то время как другие, такие как SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, могут проявляться как опасный для жизни пневмонит. Неретровирусные РНК-вирусы, с клинической точки зрения, обычно проявляются как острая инфекция, характеризующаяся быстрой репликацией и выделением вируса, за которой следует фаза выздоровления, когда индивидум выводит вирус и вырабатывает иммунитет против повторного заражения. Чтобы поддержать свою популяцию, большинство таких РНК-вирусов разработали стратегии предотвращения своего уничтожения: 1) проникновение инфекции через слизистые оболочки, что усложняет получение устойчивого иммунитета; 2) демонстрация относительно высокой частоты мутаций, которые приводят к антигенной изменчивости, что позволяет вирусным частицам уклоняться от приобретенного иммунитета; 3) способность инфицировать несколько видов животных, что делает возможным существование биологических резервуаров, в которых инфекция может сохраняться; 4) разработка специфических механизмов, позволяющих персистировать инфекции в некоторых пациентах (например, гепатит С или болезнь Борна) [9].

В настоящее время вирусные геномы подробно изучены с использованием подходов NGS [10]; получены данные об уклонении от системы врожденного иммунитета с участием рецепторов распознавания образов (PRR), которые осуществляют детекцию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) [11]; вирусная регуляция репликации и репарации ДНК раскрыта в работах Pancholi и соавторов [12]. Онкогенная способность SARS-CoV-2 еще не доказана, но необходимо рассматривать выделение вирусного генетического материала, которое сохраняется долгое время после прекращения острой фазы заболевания (и

отрицательного результата ОТ-ПЦР-теста) как доказательство повторного инфицирования или реактивации вируса, реактивации скрытой инфекции [13].

Стойкая вирусная инфекция оказывает значительное влияние на эпидемиологию инфекционного заболевания, способствуя распространению вирусов в течение продолжительного времени. Также необходимо учитывать влияние такого воздействия на пациента. Одним из наиболее значительных долгосрочных последствий вирусной инфекции может быть риск развития канцерогенеза, как, например, в случае хронического гепатита С. Можно предположить, что SARS-CoV-2 способен поддерживать стойкое инфицирование хозяина, и последствия такого воздействия могут проявиться только через несколько лет. Следовательно, через определенный промежуток времени мы имеем риск всплеска новообразований, вызванных отдаленными последствиями этой патологии. Чтобы проверить это предположение, необходимо доказать два основных тезиса: должны быть доказательства стойкой инфекции SARS-CoV-2 и должны быть доказательства канцерогенных механизмов, вызванных этой инфекцией.

Показано, что у некоторых вирусов семейства *Coronaviridae* наблюдается стойкая инфекция внутри хозяина [14]. Вирус SARS-CoV-2 имеет тропизм к клеткам эндотелия [15], что может способствовать его сохранению в тканях, которые не входят в типичные симптоматику и локализацию COVID-19. Также были описаны случаи поражения центральной нервной системы этим вирусом, наблюдаемого с помощью RT²-PCR в спинномозговой жидкости [16], что повышает вероятность поддержания стойкой инфекции в иммуно-привилегированных локализациях, где вирусу легче уклониться от иммунитета.

О возможных прямых онкогенных механизмах SARS-CoV-2 известно немного. Первичный механизм его онкогенного воздействия может относиться к разрушению белков-супрессоров опухолей, таких как pRb. Было показано, что эндорибонуклеаза SARS-CoV-1 Nsp15 не только подавляет, но и нарушает функцию pRb, а также способствует его деградации посредством сигнального убиквитин-протеасомного пути [17]. Те же авторы продемонстрировали, что эти изменения способствовали усилению пролиферации клеток из-за утраты механизма контактного ингибирования клеточного деления. Хотя эти данные еще предстоит воспроизвести для SARS-CoV-2, необходимо отметить, что структура эндонуклеазы Nsp15 является высококонсервативной, поскольку у SARS-CoV-2 она имеет 88%-ную гомологию и идентичную четвертичную структуру с SARS-CoV-1 [18].

Можно предположить аналогичные эффекты воздействия эндонуклеазы SARS-CoV-2 Nsp15 на белок pRb, который представляет собой опухолевый супрессор, функционирование которого нарушено при некоторых основных формах рака. [19] Одна из функций pRb – предотвращение чрезмерного роста клеток путем ингибирования прогрессии клеточного

цикла до тех пор, пока клетка не будет полностью готова к делению. Когда клетка готова к делению, pRb фосфорилируется, что вызывает его инактивацию, и клеточный цикл может продолжаться. Он также является рекрутером нескольких ферментов ремоделирования хроматина, таких как метилаза и ацетилаза [20].

Получены экспериментальные данные для SARS-CoV-1 о возможном разрушении и другого белка-супрессора опухолей – p53. Были идентифицированы E3 ubiquitin ligase ring-finger и домен RCHY1 (RING finger и CHY zinc finger домен-содержащий протеин 1) как возможные партнеры для взаимодействия с вирусным SARS-уникальным доменом (SUD) и папаин-подобной протеазой (PLpro). Это создает предпосылки для участия клеточного p53 в качестве антагониста репликации коронавируса. Аминокислотные остатки 95–144 субдоменов RCHY1 и 389–652 субдоменов SUD (SUD-NM) имеют решающее значение для взаимодействия. Ассоциация с SUD увеличивает стабильность RCHY1 и усиливает RCHY1-опосредованное убиквитинирование, а также деградацию p53. Кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II дельта (CAMK2D), которая влияет на стабильность RCHY1 с использованием механизмов фосфорилирования, также имеет сродство с вирусным SUD.

Подобно SUD, PLpro SARS-CoV, MERS-CoV и HCoV-NL63 физически взаимодействуют с RCHY1 и стабилизируют его, тем самым запуская деградацию эндогенного p53. Папаин-подобная протеаза (PLPro) в геномах вирусов SARS-CoV локализуется рядом с SARS-уникальным доменом (SUD) внутри неструктурного протеина 3 (Nsp3). Конъюгат SUD-PLpro более интенсивно взаимодействует с RCHY1 и вызывает более интенсивную деградацию p53, чем PLpro.

Следовательно, коронавирусы человека противодействуют вирусному ингибитору P53, стабилизируя RCHY1 и способствуя RCHY1-опосредованной деградации P53. SUD действует как энхансер для усиления взаимодействия между RCHY1 и Nsp3, что приводит к дальнейшему усилению деградации P53. Подавление P53 как основного фактора противовирусного врожденного иммунитета может обеспечивать замедление активности соответствующих генов и способствовать повышению риска развития канцерогенеза [21].

Окислительный стресс

Другой механизм, который может привести к повышенному риску развития канцерогенеза, – это окислительный стресс. Одним из отличительных признаков инфекции SARS-CoV-2 является интернализация вируса через его связывание с ангиотензин-конвертирующим ферментом 2-го типа (ACE2) на клеточной поверхности. Эта карбоксипептидаза является ключевым регулятором пути ренин – ангиотензин – альдостерон, способствуя превращению ангиотензина II в ангиотензин-1,7. Это предполагает для ACE2 антигипертензивную, противовоспалительную, антифиброзную и антиоксидантную роль. При

связывании с этим белком комплекс SARS-CoV2 – ACE2 интернализируется, но ACE2 не активируется. Таким образом, образование комплекса SARS-CoV-2 истощает пул ACE2 на клеточной поверхности, что способствует провоспалительному и окислительному действию ангиотензина II [22]. Также считается, что в острой стадии развития COVID-19 могут играть важную роль макрофаги [23] путем генерации ими в значительных количествах цитокинов и активных форм кислорода (АФК). Воспалительная реакция, цитокиновый шторм и окислительный стресс могут быть причинами синдрома острого респираторного заболевания, а не прямого вирусного цитопатического повреждения. Повышенная генерация АФК также может быть последствием искусственной вентиляции легких, поскольку высокие дыхательные объемы во время механической вентиляции коррелируют с повышенным окислительным повреждением легочной ткани [24]. Окислительный стресс признан как инициатором, так и промотором канцерогенеза благодаря прямому мутагенному действию АФК, которые стимулируют одно- и двухцепочечные разрывы ДНК, способствуют возникновению поперечных сшивок в ДНК и ингибированию механизмов репарации. Кроме этого, посредством взаимодействия с внутриклеточными сигнальными путями АФК могут способствовать клеточной пролиферации, инвазии в ткани, ангиогенезу, повышению выживания раковых клеток и даже их химиорезистентности [25].

Возможная интеграция в геном человека SARS-CoV-2

В работе [26] были исследованы возможность обратной транскрипции РНК SARS-CoV-2 и их интеграции в геном человека, а также вероятность того, что транскрипция интегрированных последовательностей вируса может объяснить ПЦР-положительные тесты. В поддержку этой гипотезы обнаружены химерные транскрипты, состоящие из вирусных слитых с клеточными последовательностями в опубликованных наборах данных инфицированных SARS-CoV-2 культивируемых клеток и первичных клеток пациентов, что согласуется с транскрипцией вирусных последовательностей, интегрированных в геном. РНК SARS-CoV-2 могут подвергаться обратной транскрипции у человека с помощью обратной транскриптазы (RT) элементов LINE-1 или с помощью RT вируса HIV-1 при ко-инфицировании. Эти последовательности ДНК могут быть интегрированы в геном клетки и впоследствии транскрибированы. В данной работе эндогенная экспрессия LINE-1 в клетках человека индуцировалась при инфицировании SARS-CoV-2 или при воздействии цитокинов на культивируемые клетки, что указывает на молекулярный механизм возможной ретроинтеграции SARS-CoV-2.

Выводы

Проведенный обзор литературных источников выявил несколько потенциальных механизмов вируса SARS-CoV-2, которые могут способствовать возникновению

онкологических заболеваний: это дестабилизация человеческого генома, ингибирование белков-супрессоров опухолей, воспаление и индукция окислительного стресса. Эти механизмы подлежат дальнейшему глубокому и всестороннему изучению как на лабораторном, так и на клиническом уровнях.

Список литературы

1. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020. V. 8(2). P. e180-e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
2. Gakunga R., Parkin D.M. African Cancer Registry Network. Cancer registries in Africa 2014: A survey of operational features and uses in cancer control planning. *Int. J. Cancer*. 2015. V. 137 (9). P. 2045-52. DOI: 10.1002/ijc.29668.
3. Dittmer D.P., Krown S.E., Mitsuyasu R. Exclusion of Kaposi sarcoma from analysis of cancer burden. *JAMA Oncology*. 2017. V. 3. no 10. P. 1429. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.7092.
4. Coffin J.M., Varmus H.E., Bishop J.M., Essex M., Hardy W.D. Jr, Martin G.S., Rosenberg N.E., Scolnick E.M., Weinberg R.A., Vogt P.K. Proposal for naming host cell-derived inserts in retrovirus genomes. *Journal of Virology*. 1981. V. 40. no 3. P. 953-957. DOI: 10.1128/JVI.40.3.953-957.1981.
5. Lane D.P., Crawford L.V. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979. V. 278. P. 261–263. DOI: 10.1038/278261a0.
6. Lieberman P.M. Epstein-Barr virus turns 50. *Science*. 2014. V. 343. P. 1323–1325. DOI: 10.1126/science.1252786.
7. Stanley M. Tumour virus vaccines: hepatitis B virus and human papillomavirus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017. V. 372. P. 1732-1740. DOI: 10.1098/rstb.2016.0268.
8. Mohanty P., Jena P., Patnaik L. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention and Challenges*. 2020. V. 21 (12). P. 3453-3459. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.12.3453.
9. Randall R.E., Griffin D.E. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Current Opinion in Virology*. 2017. V. 23. P. 35–42. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.03.001.
10. Tang K.W., Larsson E. Tumour virology in the era of high-throughput genomics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017. V. 19. no. 372. P. 1732. DOI: 10.1098/rstb.2016.0265.

11. Hopcraft S.E., Damania B. Tumour viruses and innate immunity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017. V. 19. no. 372. P. 1732. DOI: 10.1098/rstb.2016.0267.
12. Pancholi N.J., Price A.M., Weitzman M.D. Take your PIKK: tumour viruses and DNA damage response pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Published online. 2017. V. 19. no. 372. P. 1732. DOI: 10.1098/rstb.2016.0269.
13. Ye G., Pan Z., Pan Y., Deng Q., Chen L., Li J., Li Y., Wang X. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *Journal of Infection*. 2020. V. 80. no. 5. P.14-17. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.001.
14. Bergmann C.C., Lane T.E., Stohlman S.A. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nature Reviews Microbiology*. 2006. V. 4. P. 121–132. DOI: 10.1038/nrmicro1343.
15. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. V. 2. no. 395. P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
16. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H., Inoue O., Suzuki-Inoue K., Kubokawa K., Ogihara S., Sasaki T., Kinouchi H., Kojin H., Ito M., Onishi H., Shimizu T., Sasaki Y., Enomoto N., Ishihara H., Furuya S., Yamamoto T., Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. V. 94. P. 55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
17. Bhardwaj K., Liu P., Leibowitz J.L., Kao C.C. The coronavirus endoribonuclease Nsp15 interacts with retinoblastoma tumor suppressor protein. *Journal of Virology*. 2012. V. 86. P. 4294–4304. DOI: 10.1128/jvi.07012-11.
18. Kim Y., Jedrzejczak R., Maltseva N.I., Wilamowski M., Endres M., Godzik A., Michalska K., Joachimiak A. Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Science*. 2020. V. 29. no. 7. P.1596-1605. DOI: 10.1002/pro.3873.
19. Murphree A., Benedict W. Retinoblastoma: clues to human oncogenesis. *Science*. 1984. V. 223. no. 4640. P. 1028–1033. DOI: 10.1126/science.6320372.
20. Shao Z., Robbins P.D. Differential regulation of E2F and Sp1-mediated transcription by G1 cyclins. *Oncogene*. 1995. V.10. no. 2. P. 221-228.
21. Ma-Lauer Y., Carbajo-Lozoya J., Hein M.Y., Müller M.A., Deng W., Lei J., Meyer B., Kusov Y., von Brunn B., Bairad D.R., Hüntten S., Drosten C., Hermeking H., Leonhardt H., Mann M., Hilgenfeld R., von Brunn A. p53 down-regulates SARS coronavirus replication and is targeted by the SARS-unique domain and PLpro via E3 ubiquitin ligase RCHY1. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America. 2016. V.113. no. 35. P. 5192-5201. DOI: 10.1073/pnas.1603435113.
22. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020. V. 318. P.1084–1090. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
23. Park M.D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*. 2020. V. 20. no. 6. P. 351. DOI: 10.1038/s41577-020-0317-2.
24. Sun Z.T., Yang C.Y., Miao L.J., Zhang S.F., Han X.P., Ren S.E., Sun X.Q., Cao Y.N. Effects of mechanical ventilation with different tidal volume on oxidative stress and antioxidant in lung. *Journal of Anesthesia*. 2015. V. 29. no. 3. P. 346-351. DOI: 10.1007/s00540-014-1954-z.
25. Murata M. Inflammation and cancer. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2018. V. 20. no. 23. P. 50. DOI: 10.1186/s12199-018-0740-1.
26. Zhang L., Richards A., Khalil A., Wogram E., Ma H., Young R.A., Jaenisch R. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.12.12.422516.