

# Эндотелиальные прогениторные клетки в патогенезе новой коронавирусной инфекции

**Н.А. Кузубова**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-1166-9717, kuzubova@mail.ru

**О.Н. Титова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4678-3904, titova-on@mail.ru

**Е.С. Лебедева**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6887-0166, osmelena@mail.ru

**Е.В. Волчкова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-6712-5121, elizavetavolch@mail.ru

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

## Резюме

Дисфункция эндотелия легочных сосудов является одним из основных патогенетических факторов, обуславливающих многие клинические проявления тяжелого течения COVID-19. Циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) представляют собой эндогенный регенеративный резерв, обеспечивающий поддержание целостности сосудистого эндотелия и его восстановление в случае повреждения патогенными факторами. Снижение количества циркулирующих ЭПК считается предиктором заболеваемости и смертности при состояниях, сопряженных с развитием эндотелиальной дисфункции, к числу которых относится COVID-19. Точный фенотип клеток-предшественников, способных дифференцироваться именно в эндотелиальные клетки, до сих пор не определен. В большинстве лабораторий для идентификации ЭПК используются антигены CD133+, CD34+, VEGFR-2+ (CD 309) или их комбинации. Процесс мобилизации и миграции ЭПК в организме управляется молекулярными сигналами от иммунных клеток, находящихся в зоне повреждения. Стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1), вырабатываемый костным мозгом и многими другими тканями, является важным направляющим хемоаттрактантом для ЭПК, экспрессирующих его рецепторы на своей поверхности. Результаты исследований, выполненных в 2020 г., свидетельствуют о том, что вирус SARS-Cov-2 поражает гематопозитические стволовые клетки, способные трансформироваться в ЭПК, и сами циркулирующие ЭПК, вызывая воспалительные и прокоагуляционные реакции, осложняющие течение COVID-19. Отсутствует единое мнение относительно механизма инфицирования ЭПК коронавирусом: напрямую через экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) или посредством АПФ2-независимого механизма. На сегодняшний день не существует эффективной терапии COVID-19. Использование присущего ЭПК регенеративного потенциала, поиск способов усиления мобилизации ЭПК из депо и повышения их функциональной активности могут стать перспективным подходом к предупреждению тяжелых осложнений и смертности от COVID-19.

**Ключевые слова:** эндотелиальные прогениторные клетки, дисфункция эндотелия, COVID-19, SARS-Cov-2, ангиотензин-превращающий фермент, стромальный клеточный фактор 1

**Для цитирования:** Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Эндотелиальные прогениторные клетки в патогенезе новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2021;(4):199–204. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-199-204.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Endothelial progenitor cells in pathogenesis of new coronaviral infection

**Natalia A. Kuzubova**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-1166-9717, kuzubova@mail.ru

**Olga N. Titova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4678-3904, titova-on@mail.ru

**Elena S. Lebedeva**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6887-0166, osmelena@mail.ru

**Elizaveta V. Volchkova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-6712-5121, elizavetavolch@mail.ru

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

## Abstract

Pulmonary vascular endothelium dysfunction is one of the main pathogenic factors responsible for many clinical manifestations of the severe course of COVID-19. Circulating endothelial progenitor cells (EPCs) are the endogenous regenerative reserve that maintains the integrity of the vascular endothelium and its restoration in case of damage by pathogenic factors. A decrease in the circulating EPCs is regarded as a predictor of morbidity and mortality in conditions associated with development of endothelial dysfunction, including COVID-19. The exact phenotype of progenitor cells capable of differentiating into endothelial cells has not been determined. In most laboratories antigens CD133+, CD34+, VEGFR-2+ (CD 309) or combination of these are used to identify EPCs. The process of EPCs mobilization and migration is controlled by molecular signals from immune cells located in the damage area. Stromal cell factor 1 (SDF-1), produced by the bone marrow and many other tissues, is an important chemoattractant for EPCs

which express its receptors. The results of studies carried out in 2020 indicate that SARS-Cov-2 infects both hematopoietic stem cells, transforming into EPCs, and directly circulating EPCs, causing inflammatory and procoagulant reactions that complicate the COVID-19 course. There is no consensus on the mechanism of EPCs infection with coronavirus – directly through the expression of angiotensin-converting enzyme (ACE2) receptor or through an ACE2-independent mechanism. Today there is no effective therapy for COVID-19. The use of the EPCs regenerative potential, and the search for ways to enhance the EPCs mobilization from the depot, and increase their functional activity may become a promising approach to the prevention of severe complications and mortality from COVID-19.

**Keywords:** endothelial progenitor cells, endothelium dysfunction, COVID-19, SARS-Cov-2, angiotensin-converting enzyme, stromal cell factor 1

**For citation:** Kuzubova N.A., Titova O.N., Lebedeva E.S., Volchkova E.V. Endothelial progenitor cells in pathogenesis of new coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):199–204. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-199-204.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования, проведенные в 2020 г. в ведущих научных лабораториях и клиниках разных стран, показывают, что эндотелиальная дисфункция может играть ключевую роль в патофизиологии коронавирусных инфекций, обуславливая многие клинические проявления тяжелого течения COVID-19 [1, 2]. Воздействие различных патогенных, в том числе инфекционных, агентов и факторов риска вызывает комплекс изменений в структуре и функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов и зачастую возникает раньше, чем проявляются морфологические и клинические признаки заболевания. Повреждение и дисфункция эндотелиальных клеток легочных сосудов при заражении коронавирусной инфекцией считаются начальным событием, запускающим порочный патогенный цикл [3]. Важнейшим свойством для восстановления и сохранения структурно-функциональной целостности эндотелия является его репаративная активность, непосредственно связанная с циркулирующими эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК) [4]. Клетки-предшественники обладают способностью пролиферировать и дифференцироваться в эндотелиальные клетки, могут замещать дисфункциональные эндотелиоциты, а также служить источниками паракринных сигналов для стимуляции местного ангиогенеза, секретируя сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), интерлейкин-8, гепатоцитарный фактор роста, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [5]. Количество ЭПК в периферической крови и их функциональное состояние отражают эндогенный резерв эндотелия и могут служить биомаркерами сосудистой функции и прогностическими индексами сосудистых нарушений [6, 7].

## ФЕНОТИПЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

Популяция эндотелиальных клеток-предшественников гетерогенна и включает несколько субпопуляций гематоэтических стволовых клеток и негематоэтических клеток, различающихся по морфологическим, иммунофенотипическим и функциональным свойствам. Субпопуляцию костномозговых ЭПК составляют «ранние» и «поздние» клетки-предшественники. Общепринято,

что идентифицирующей характеристикой ЭПК является экспрессия специфических поверхностных маркеров. «Ранние» ЭПК экспрессируют на плазматической мембране маркеры лейкоцитов (CD45, CD11 и CD14), эндотелиальные маркеры (CD31, VEGF-A), гемопоэтический маркер CD133 и появляются в ответ на действие различных растворимых медиаторов [8]. «Поздние» ЭПК экспрессируют маркеры CD31, CD144, CD146, CD105, VEGF-R2 и участвуют в ангиогенезе [9]. Однако точный фенотип клеток-предшественников, способных дифференцироваться именно в эндотелиальные клетки, до сих пор не определен [10]. Ни один из наборов маркеров не является полностью специфичным для определения ЭПК. На практике для определения ЭПК чаще всего используют комбинацию маркеров CD34+, CD133+, VEGFR-2+ (рецептор второго типа к фактору роста сосудистого эндотелия) и KDR (рецептор домена киназной вставки). По мнению ряда авторов, на сегодняшний день для идентификации ЭПК целесообразно использовать антигены CD133+, CD34+, VEGFR-2+ (CD 309) или их комбинации [7, 11]. Концентрация ЭПК в периферической крови обычно определяется с помощью метода проточной цитометрии.

## КИНЕТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА ПОДАВЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

Процесс привлечения и миграции ЭПК в организме управляется молекулярными сигналами от иммунных клеток, находящихся непосредственно в зоне повреждения. Под воздействием ряда цитокинов и факторов роста происходят мобилизация и высвобождение клеток-предшественников эндотелия из депо, их направленная миграция и встраивание в участки сосудистого повреждения (так называемый «хоуминг»). Предполагается, что хоуминг представляет собой последовательность скоординированных этапов привлечения ЭПК в поврежденную сосудистую стенку, включающих хемотаксис, адгезию и трансэндотелиальную миграцию, после чего происходит дифференцировка ЭПК в зрелые эндотелиальные клетки. Продуцируемый активированными макрофагами M2 типа гранулоцитарный колониестимулирующий фактор облегчает выход ЭПК в кровеносное русло [12]. Высвобождаемые под действием цитокинов протеазы, такие как эластаза, катепсин G и матриксная металлопротеиназа-9, отсоединяют ЭПК от адгезивного

взаимодействия с клетками стромы [13]. Оксид азота, эстрогены, липопротеины высокой плотности, сосудистый эндотелиальный фактор роста и эритропоэтин также способствуют повышению плазменного титра ЭПК и привлечению ЭПК в зону повреждения посредством фосфатидилинозитол-3-фосфат (PIP3)/Акт сигнального пути [14]. Связывание ЭПК с поврежденным эндотелием осуществляется с помощью молекул клеточной адгезии, таких как P/E-селектин и ICAM-1.

Важным направляющим молекулярным сигналом для ЭПК является стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1) – хемокин, который вырабатывается костным мозгом и многими другими тканями [15]. Механизм SDF-1-опосредованной мобилизации стволовых клеток костного мозга до конца не изучен (рис. 1). Активация SDF-1 связана с провоспалительными стимулами, такими как липополисахарид, TNF- $\alpha$  и IL-1. SDF-1 является хемоаттрактантом для клеток, которые имеют на мембране его рецепторы (CXCR4), в частности ЭПК костного мозга экспрессируют эти рецепторы на своей поверхности [15]. В условиях воспаления и гипоксии в месте повреждения гипоксический эндотелий и активированные тромбоциты секретируют SDF-1, экспрессия которого стимулируется и регулируется гипоксия-индуцибельным фактором-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) [15, 16]. SDF-1 связывается с CXCR4-рецептором гемопоэтических стволовых клеток, что способствует CXCR4-опосредованной мобилизации ЭПК из костного мозга в кровь и их миграции к очагу поражения [15, 16]. SDF-1-зависимая мобилизация ЭПК способствует стабилизации HIF-1 $\alpha$  в мобилизованных ЭПК. Гипоксическое состояние пораженных тканей стимулирует дифференцировку моноцитарных ЭПК через активацию HIF-1 $\alpha$ . Активация тромбоцитов при выраженном повреждении сосудов ведет к формированию микротромбов и экспрессии SDF-1, что также стимулирует миграцию ЭПК в направлении поврежденного эндотелия. ЭПК способны приклеиваться не только к эндотелию, но и к тромбоцитам через взаимодействие с P-селектином и GPIIb интегрином.

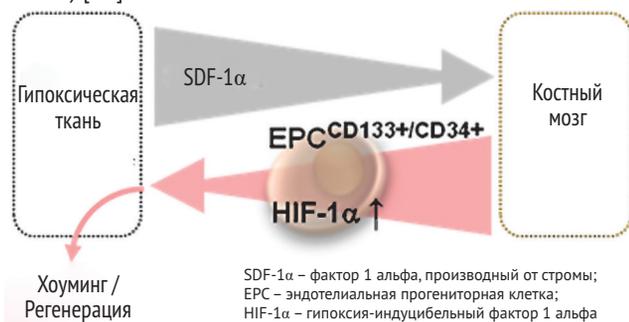
Количество и функциональные способности циркулирующих ЭПК обратно коррелируют с различными факторами риска, многие из которых являются важными предикторами заболеваемости и тяжелого течения коронавирусной

инфекции (диабет, пожилой возраст, ожирение, оксидативный стресс и др.) [17–20]. Так, чем выше уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, тем меньше количество циркулирующих в крови ЭПК (CD34+), которые характеризуются нарушенной пролиферацией и адгезией, слабым ангиогенным потенциалом. Негативное влияние повышенной концентрации глюкозы на ЭПК связано с подавлением активности эндотелиальной NO-синтазы и синтеза оксида азота в ЭПК. Причиной снижения биодоступности NO и, как следствие, подавления мобилизации ЭПК из костного мозга может быть увеличенная продукция активных форм кислорода (АФК), связанная, например, с курением и воспалением [19]. Цитокиновый шторм может сопровождаться возрастанием АФК и вследствие этого увеличением потребления NO [20]. Независимым фактором снижения количества и функциональной активности ЭПК является возраст. Усиление повреждения и апоптоза ЭПК наблюдалось при культивировании клеток в условиях кислородной и глюкозной депривации, что было связано с подавлением активности Vps34-Beclin1-Atg14-сигнального пути аутофагии, необходимого для поддержания жизнедеятельности клеток [21]. Пептид Tat-Beclin1, индуцирующий аутофагию, в значительной степени ослаблял повреждение ЭПК за счет восстановления процесса аутофагии [21]. Количество ЭПК в периферической крови обратно коррелирует с уровнем циркулирующего пентраксина 3 – многофункционального белка распознавания образов, способного ингибировать ангиогенез посредством подавления фактора роста фибробластов 2 (FGF2) [3]. Пентраксин 3 способен ингибировать дифференцировку стволовых клеток костного мозга в ЭПК в культурах *in vitro* с FGF2. Циркулирующие ЭПК могут подвергаться атаке посредством аутоиммунных механизмов.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ И COVID-19

Рабочая группа по атеросклерозу и биологии сосудов совместно с Советом по фундаментальным сердечно-сосудистым наукам Европейского общества кардиологов на основании анализа исследований, выполненных в 2020 г., пришли к выводу о важной патофизиологической роли эндотелия, во многом определяющей клиническую картину COVID-19, и необходимости тестирования функции эндотелия для раннего выявления долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений [2]. У пациентов, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19 или гриппом, гистологическая картина легких представляла собой диффузное альвеолярное поражение с периваскулярной Т-клеточной инфильтрацией [22]. Отличительными признаками сосудистых изменений в легких были тяжелые эндотелиальные повреждения, связанные с присутствием внутриклеточного вируса и поврежденными клеточными мембранами [22, 23]. Хорошо известно, что вирус SARS-Cov-2 проникает в клетки человека после связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), используя для прикрепления спайковый S-белок. Для облегчения взаимодействия с рецептором АПФ2 и последующего

- **Рисунок 1.** Предполагаемый механизм SDF-1 $\alpha$ -опосредованной мобилизации ЭПК (CD133+/CD34+) [15]
- **Figure 1.** Putative mechanism underlying SDF-1 $\alpha$ -mediated mobilization of endothelial progenitor cells (EPCs) (CD133+/CD34+) [15]



слияния вирусной и клеточной мембран S-белок должен быть примирован трансмембранной протеиназой 2 (TMPRSS2) [24]. АПФ2 играет важную роль как член ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) в регулировании превращения ангиотензина II в ангиотензин (1–7). Экспрессия этого рецептора описана в нескольких типах клеток, включая до 65% гемопоэтических стволовых клеток и эндотелиальные клетки-предшественники, то есть правомерно предположить, что вирус SARS-CoV-2 может инфицировать и повреждать компартмент стволовых прогениторных клеток [25]. Спайковый белок S вируса SARS-CoV-2, который связывается с АПФ2, вызывает дефекты колониеобразующей способности прогениторных клеток человека и подавляет рост субпопуляций гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток *ex vivo* [25].

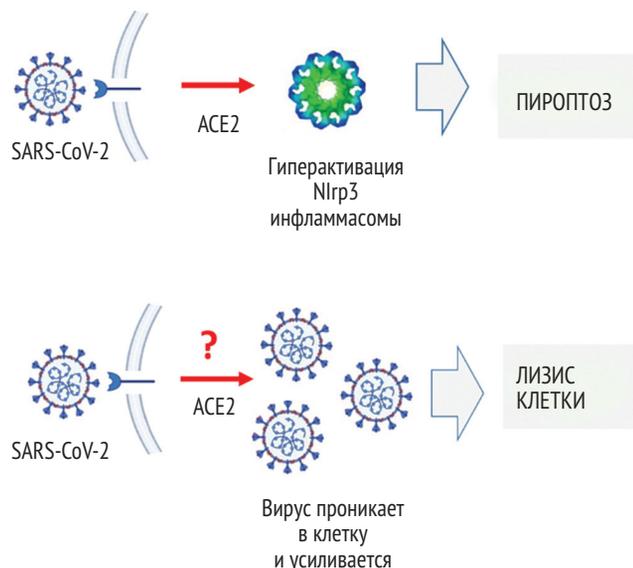
Впервые показано [26], что АПФ2 и трансмембранная протеиназа TMPRSS2, способствующая проникновению вируса, экспрессируются на очень маленьких эмбрионоподобных стволовых клетках CD133+CD34+Lin-CD45-, депонированных во взрослых тканях человека, которые могут трансформироваться в функциональные гемопоэтические стволовые клетки и ЭПК. Авторы впервые показали, что в этих клетках человека взаимодействие рецептора АПФ2 с белком-шипом SARS-CoV-2 активирует многобелковый комплекс инфламماسомы Nlrp<sup>3</sup>, что может привести к гибели клеток вследствие пироптоза (рис. 2). Гиперактивация инфламماسомы Nlrp<sup>3</sup> запускает воспалительный иммунный ответ через внутриклеточную каспазу 1, что приводит к высвобождению мощных провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, нарушает митохондриальную функцию и опосредует высвобождение нескольких биологически активных элементов молеку-

лярного паттерна повреждения (DAMP) путем создания поровых каналов гасдермина D (GSDMD) в клеточных мембранах. Это инициирует последовательность реакций, ведущих к усилению неконтролируемого иммунного ответа, включающего секрецию другими клетками провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$ , и активацию каскадов комплемента и коагуляции с развитием тромбоза. При отсутствии контроля этот процесс может закончиться цитокиновым штормом и фатальным повреждением органов. Существует вероятность того, что вирус SARS-CoV-2 может повредить стволовые клетки путем прямого проникновения и последующего лизиса (рис. 2).

Увеличенное по сравнению со здоровыми людьми содержание жизнеспособных ЭПК в периферической крови отмечалось уже у пациентов с легкими симптомами COVID-19 и не возрастало по мере утяжеления симптомов [27]. После выздоровления содержание ЭПК снижалось, но оставалось в диапазоне, значительно превышающем нормальный уровень. У пациентов с COVID-19 было значительно меньше апоптотических циркулирующих эндотелиальных клеток CD146+ по сравнению со здоровыми людьми. Положительная корреляция обнаруживалась между копиями РНК SARS-CoV-2 в клеточной фракции и концентрацией апоптотических ЭПК у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Авторы полагают, что CD146+ и ЭПК могут быть биомаркерами эндотелиального повреждения при COVID-19, особенно на ранней стадии болезни. Корреляция, обнаруженная между копиями РНК SARS-CoV-2 и апоптотическими ЭПК, позволяет предположить, что эндотелиальные клетки-предшественники, также как зрелые эндотелиоциты, могут быть мишенью для этого вируса. Вызванное SARS-CoV-2 повреждение эндотелия может вызвать мобилизацию ЭПК из костного мозга (или иного депо, например, белой жировой ткани) для восстановления внутренней выстилки сосудов. Установлено, что эритропоэтин способствует образованию эндотелиальных клеток-предшественников, подавляет воспалительные процессы за счет ингибирования сигнальных путей ядерного фактора  $\kappa$ B и JAK-STAT3 и может рассматриваться в качестве терапевтического средства на ранней стадии COVID-19 [28]. В исследовании Y. Qiu et al. [29] увеличение поступления ЭПК (CD133+VEGFR1+) в легочную ткань достигалось путем внутривенной инъекции или ингаляции VEGF.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что острый респираторный дистресс-синдром у пациентов с COVID-19 связан с дисрегуляцией эндотелиальных клеток. Но остается неясным, влияет ли SARS-CoV-2 на функции эндотелия непосредственно или косвенно. J. Nascimento Conde et al. [30] продемонстрировали, что первичные эндотелиальные клетки человека не имеют рецепторов АПФ2 на уровне белка и РНК и что SARS-CoV-2 неспособен напрямую инфицировать эндотелиальные клетки, происходящие из тканей легких, сердца, почек, пупочной вены или мозга. Напротив, легочные эндотелиальные клетки, трансдуцированные рекомбинантными рецепторами АПФ2, инфицируются SARS-CoV-2, что приводит к высоким титрам вируса (до  $1 \times 10^7$ /мл), многоядерным синцитиям и лизису эндотелиоцитов. Инфицирование SARS-CoV-2

- **Рисунок 2.** Возможные механизмы гибели клеток, экспрессирующих рецептор АПФ2 (ACE2), в результате проникновения коронавируса SARS-CoV-2 [26]
- **Figure 2.** Feasible mechanisms underlying ACE2-expressing cell death caused by SARS-CoV-2 penetration into cells [26]



эндотелиальных клеток, экспрессирующих АПФ2, вызывает прокоагуляционные и воспалительные реакции, наблюдаемые при COVID-19. По мнению авторов [30], неспособность SARS-CoV-2 напрямую (без экспрессии АПФ2) инфицировать и лизировать эндотелиальные клетки объясняет отсутствие сосудистого кровотечения у пациентов с COVID-19 и указывает на то, что эндотелий не является основной мишенью для SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2 косвенно через диффузное альвеолярное повреждение и воспалительные реакции активирует программы эндотелиальных клеток, регулирующие тромбоз и эндотелиит. Было показано, что антигены SARS-CoV-2 совместно не локализовались с маркерами эндотелиальных клеток, в отличие от альвеолярных эпителиальных клеток и гладкомышечных клеток [31]. Первичные эндотелиальные клетки из легочной ткани человека для заражения SARS-CoV-2 требуют экспрессии рекомбинантных рецепторов АПФ2. SARS-CoV-2 литически инфицирует эндотелиальные клетки, экспрессирующие АПФ2, и вызывает прокоагуляционные и воспалительные реакции, наблюдаемые у пациентов с COVID-19. На основании своих наблюдений J. Nascimento Conde et al. [30] предлагают новый механизм патогенеза COVID-19, связанный с непрямой активацией эндотелиальных клеток или инфицирования небольшого подмножества эндотелиальных клеток посредством АПФ2-независимого механизма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальные прогениторные клетки представляют собой эндогенный регенеративный резерв, обеспечиваю-

щий поддержание целостности сосудистого эндотелия и его восстановление при повреждении в результате воздействия патогенных факторов. Снижение количества циркулирующих в кровотоке ЭПК считается предиктором заболеваемости и смертности при патологических состояниях, сопряженных с развитием эндотелиальной дисфункции, к числу которых, безусловно, относится новая коронавирусная болезнь. Опубликованные результаты пока немногочисленных исследований, выполненных в 2020 г., наглядно свидетельствуют о том, что вирус SARS-CoV-2 поражает гематопозитические стволовые клетки, трансформирующиеся в ЭПК, и сами циркулирующие ЭПК, вызывая воспалительные и прокоагуляционные реакции, осложняющие течение COVID-19. Относительно механизма инфицирования коронавирусом ЭПК – напрямую через экспрессию рецепторов АПФ2 или посредством АПФ2-независимого механизма – существуют различные точки зрения. На сегодняшний день нет эффективной противовирусной терапии COVID-19, а терапевтические стратегии основаны на опыте лечения ранее известных коронавирусов. Использование присущего ЭПК регенеративного потенциала, поиск способов увеличения количества циркулирующих ЭПК и повышения их функциональной активности могут стать перспективным подходом к предупреждению тяжелых осложнений COVID-19.



Поступила / Received 07.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2021

Принята в печать / Accepted 26.02.2021

## Список литературы / References

- Gavrilaki E., Anyfanti P., Gavrilaki M., Lazaridis A., Douma S., Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):63. doi: 10.1007/s11906-020-01078-6.
- Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z. et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Position Paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177–2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.
- Ota Y., Kuwana M. Endothelial cells and endothelial progenitor cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(Suppl 3):S139–S146. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19158.
- Zhang Y.Y., Dong E.D. New Insight into Vascular Homeostasis and Injury Reconstruction. *Sci China Life Sci.* 2014;57(8):739–741. doi: 10.1007/s11427-014-4719-x.
- Guerra G., Perrotta F., Testa G. Circulating Endothelial Progenitor Cells Biology and Regenerative Medicine in Pulmonary Vascular Diseases. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(9):700–707. doi: 10.2174/1389201019666181017161752.
- Wu H., Chen H., Hu P.C. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitors as Surrogate Biomarkers in Vascular Dysfunction. *Clin Lab.* 2007;53(5-6):285–295. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17605403/>.
- Karaahmet F., Kocaman S.A. Endothelial Progenitor Cells and Mesenchymal Stem Cells to Overcome Vascular Deterioration and Cytokine Storm in Critical Patients with COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:109973. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109973.
- Alagappan V.K. T., de Boer W.I., Misra V.K., Mooi W.J., Sharma H.S. Angiogenesis and Vascular Remodeling in Chronic Airway Diseases. *Cell Biochem Biophys.* 2013;67(2):219–234. doi: 10.1007/s12013-013-9713-6.
- Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and Its Therapeutic Opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127170. doi: 10.1155/2013/127170.
- Guerin C.L., Guyonnet L., Goudot G., Revets D., Konstantinou M., Chipont A. et al. Multidimensional Proteomic Approach of Endothelial Progenitors Demonstrate Expression of KDR Restricted to CD19 Cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2020; 1–13. doi: 10.1007/s12015-020-10062-1.
- Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Ключева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). *Артериальная гипертензия.* 2018;1(57–64). doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64.
- Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells as A Marker Of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients Survived after Ischemic Stroke (Review). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2018;24(1):57–64. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64.
- Lolmede K., Campana L., Vezzoli M., Bosurgi L., Tonlorenzi R., Clementi E. et al. Inflammatory and Alternatively Activated Human Macrophages Attract Vessel-Associated Stem Cells, Relying on Separate HMGb1- and MMP-9-Dependent Pathways. *J Leukoc Biol.* 2009;85(5):779–787. doi: 10.1189/jlb.0908579.
- Zhu B., Zhang J., Chen J., Li C., Wang X. Molecular Biological Characteristics of the Recruitment of Hematopoietic Stem Cells from Bone Marrow Niche in Chronic Myeloid Leukemia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):12595–12607. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26722450/>.
- Zhang Q., Yin H., Liu P., Zhang H., She M. Essential Role of HDL on Endothelial Progenitor Cell Proliferation with PI3K/Atk/cyclin D1 as the Signal Pathway. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235(9):1082–1092. doi: 10.1258/ebm.2010.010060.
- Cotoia A., Cela O., Palumbo G., Altamura S., Marchese F., Mangialotto N. et al. High Mobilization of CD133+/CD34+ Cells Expressing HIF-1 $\alpha$  and SDF-1 $\alpha$  in Septic Abdominal Surgical Patients. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):158. doi: 10.1186/s12871-020-01068-w.
- Youn S.-W., Lee S.-W., Lee J., Jeong H.-K., Suh J.-W., Yoon C.-H. et al. COMP-Ang1 Stimulates HIF-1 $\alpha$ -Mediated SDF-1 Overexpression and Recovers Ischemic Injury through BM-Derived Progenitor Cell Recruitment. *Blood.* 2011;117(16):4376–4386. doi: 10.1182/blood-2010-07-295964.

17. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
18. Hussain A., Mahawar K., Xia Z., Yang W., El-Hasani S. Obesity and Mortality of COVID-19. Meta-Analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):295–300. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.002.
19. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653–1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.
20. Goud P.T., Bai D., Abu-Soud H.M. A Multiple-Hit Hypothesis Involving Reactive Oxygen Species and Myeloperoxidase Explains Clinical Deterioration and Fatality in COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2021;17(1):62–72. doi: 10.7150/ijbs.51811.
21. Jiang R.-C., Zhang X.-L., Zhang Q.-A., Zheng X.-Y., Shi H.-J., Qin Y. et al. Impaired Vps34 Complex Activity-Mediated Autophagy Inhibition Contributes to Endothelial Progenitor Cells Damage in the Ischemic Conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;524(3):629–635. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.01.133.
22. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *New Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
23. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: The Vasculature Unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
24. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.E8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
25. Ropa J., Cooper S., Capitano M.L., Van't Hof W., Broxmeyer H.E. Human Hematopoietic Stem, Progenitor, and Immune Cells Respond Ex Vivo to SARS-CoV-2 Spike Protein. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;17:1–13. doi: 10.1007/s12015-020-10056-z.
26. Ratajczak M.Z., Bujko K., Ciechanowicz A., Sielatycka K., Cymer M., Marlicz W., Kucia M. SARS-CoV-2 Entry Receptor ACE2 Is Expressed on Very Small CD45(-) Precursors of Hematopoietic and Endothelial Cells in Response to Virus Spike Protein Activates the Nlrp3 Inflammasome. *Cell Rev Rep.* 2020;17:1–12. doi: 10.1007/s12015-020-10010-z.
27. Mancuso P., Gidaro A., Gregato G., Raveane A., Cremonesi P., Quarna J. et al. Circulating Endothelial Progenitors Are Increased in COVID-19 Patients and Correlate with SARS-CoV-2 RNA in Severe Cases. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(10):2744–2750. doi: 10.1111/jth.15044.
28. Sahebnasagh A., Mojtahedzadeh M., Najmeddin F., Najafi A., Safdari M., Ghaleno H.R. et al. A Perspective on Erythropoietin as a Potential Adjuvant Therapy for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with COVID-19. *Arch Med Res.* 2020;51(7):631–635. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.002.
29. Qiu Y., Chen C., Zhang J., Chen M., Gong H., Gong L. et al. VEGF Attenuates Lung Injury by Inducing Homing of CD133+ Progenitors Via VEGFR1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(3):650–657. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.071.
30. Nascimento Conde J., Schutt W.R., Gorbunova E.E., Mackow E.R. Recombinant ACE2 Expression Is Required for SARS-CoV-2 to Infect Primary Human Endothelial Cells and Induce Inflammatory and Procoagulative Responses. *mBio.* 2020;11(6):e03185–20. doi: 10.1128/mBio.03185-20.
31. Martinez R.B., Ritter J.M., Matkovic E., Gary J., Bollweg B.C., Bullock H. et al. Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2005–2015. doi: 10.3201/eid2609.202095.

#### Информация об авторах:

**Кузубова Наталья Анатольевна**, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titova-on@mail.ru

**Лебедева Елена Сергеевна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; osmelena@mail.ru

**Волчкова Елизавета Владимировна**, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; elizavetavolch@mail.ru

#### Информация об авторах:

**Natalia A. Kuzubova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru

**Olga N. Titova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titova-on@mail.ru

**Elena S. Lebedeva**, Cand. Sci. (Bio.), Leading Research Associate of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; osmelena@mail.ru

**Elizaveta V. Volchkova**, Postgraduate Student, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; elizavetavolch@mail.ru