

УДК 616.2



МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ COVID-19 И НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В.И. Петров, А.А. Амосов, А.С. Герасименко, О.В. Шаталова, А.В. Пономарева,
А.Н. Акинчиц, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: brain@sprintnet.ru

Получено 15.12.2020

Принята к печати 30.12.2020

Для тяжёлых форм COVID-19 характерно развитие «цитокинового шторма» – состояния неконтролируемого высвобождения большого количества медиаторов воспаления. Присоединение S-гликопротеина SARS-CoV-2 к ангиотензин-превращающему ферменту 2 рассматривается как процесс, запускающий сложные молекулярные взаимодействия, которые приводят к гипертрофии, которое в свою очередь реализуется через несколько систем: ренин-ангиотензин-альдостероновую, калликреин-кининовую и систему комплемента. Знание данных механизмов позволяет предположить потенциальные точки терапевтического вмешательства, на которые можно воздействовать существующими терапевтическими средствами для противостояния «цитокиновому шторму» и лечения острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19.

Цель. В обзоре обобщаются известные на сегодняшний день данные по молекулярным процессам, лежащим в основе неконтролируемого «цитокинового шторма» у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и возможные варианты их фармакологической коррекции.

Материалы и методы. В системах Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Google-академия был проведен поиск по ключевым словам и комбинации этих слов: COVID-19, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, брадикинин, система комплемента, гиалуроновая кислота, фармакотерапия.

Результаты. Развитие «цитокинового шторма» при COVID-19 опосредованно патогенетическими изменениями, происходящими в организме в ответ на проникновения SARS-CoV-2 в клетку. В РААС подавление АПФ2 приводит к снижению его способности расщеплять АТII, что, с одной стороны, ведет к уменьшению количества АТ1-7, а с другой – к воздействию АТII на АТ1R с последующим развитием вазоконстрикции и повреждения лёгких. Нарушения в калликреин-кининовой системе связаны, с одной стороны, с повышенной экспрессией калликреина и усилением образования брадикинина и его метаболита des-Arg 9-брадикинина, с другой стороны, с подавлением экспрессии ингибитора С1-эстеразы, который препятствует образованию калликреина, и нарушением инактивации des-Arg 9-брадикинина под действием АПФ 2. Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 запускает активацию системы комплемента по лектиновому пути, что приводит к продукции анафилатоксинов C3a и C5a, которые стимулируют синтез провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины являются сильными индукторами гена HAS 2 в эндотелии, который кодирует мембранные ферменты гиалуронатсинтазы. Вызванное «брадикининовым штормом» пропотевание жидкости в альвеолы в сочетании с гиперпродукцией гиалуроновой кислоты, которая накапливает воду в 1000 раз больше собственной массы, может приводить к образованию плотного желеобразного вещества, препятствующего газообмену.

Заключение. Перспективные направления фармакотерапии «цитокинового шторма» связаны с влиянием на дисфункцию перечисленных систем. Однако эффективность и безопасность применения большинства препаратов для лечения COVID-19 еще предстоит изучить с помощью тщательно спланированных клинических исследований.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; «цитокиновый шторм»; фармакотерапия COVID-19

Список сокращений: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; АТ – ангиотензин; ГКС – глюкокортикостероиды; ДИ – доверительный интервал; Ил – интерлейкин; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ФНО α – фактора некроза опухоли α; АТ1R – ангиотензиновый рецептор первого типа; БК – брадикинин; ВКВ 1R – рецептор брадикинина 1 типа; ВКВ 2R – рецептор брадикинина 2 типа; MASP-2 – маннан-связывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза 2

Для цитирования: В.И. Петров, А.А. Амосов, А.С. Герасименко, О.В. Шаталова, А.В. Пономарева, А.Н. Акинчиц, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко. Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):380-391. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391

© В.И. Петров, А.А. Амосов, А.С. Герасименко, О.В. Шаталова, А.В. Пономарева, А.Н. Акинчиц, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко, 2020

For citation: V.I. Petrov, A.A. Amosov, A.S. Gerasimenko, O.V. Shatalova, A.V. Ponomareva, A.N. Akinchits, I.S. Kulakov, V.S. Gorbatenko. Mechanisms of cytokine storm development in COVID-19 and new potential targets of pharmacotherapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):380-391. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391

MECHANISMS OF CYTOKINE STORM DEVELOPMENT IN COVID-19 AND NEW POTENTIAL TARGETS OF PHARMACOTHERAPY

V.I. Petrov, A.A. Amosov, A.S. Gerasimenko, O.V. Shatalova, A.V. Ponomareva,
A.N. Akinchits, I.S. Kulakov, V.S. Gorbatenko

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: brain@sprintnet.ru

Received 15 Dec 2020

Accepted 30 Dec 2020

The development of a "cytokine storm", characteristic of severe COVID-19 forms, can be defined as a state of uncontrolled release of a large number of inflammatory mediators.

The attachment of SARS-CoV-2 S-glycoprotein to angiotensin-converting enzyme 2 is considered a process that triggers complex molecular interactions that lead to hyperinflammation. In its turn, it is realized through several systems: renin-angiotensin-aldosterone, kallikrein-kinin and a complement system. Knowledge of these mechanisms suggests potential therapeutic interventions that can be targeted by existing therapeutic agents to counter the cytokine storm and treat the acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19.

The aim of the review article is to summarize the currently known data on the molecular processes underlying the uncontrolled "cytokine storm" in the patients with severe COVID-19, and possible options for their pharmacological correction.

Materials and methods. The data base was represented by such systems as Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Google-Academy. A search was carried out for the following keywords and combinations: COVID-19, renin-angiotensin-aldosterone system, bradykinin, complement system, hyaluronic acid, pharmacotherapy.

Results. The development of a "cytokine storm" in COVID-19 is mediated by pathogenetic changes in the body in response to the penetration of SARS-CoV-2 into the cell. In the RAAS, suppression of ACE2 leads to a decrease in its ability to degrade ATII, which, on the one hand, leads to a decrease in the amount of AT1-7, and, on the other hand, to the effect of ATII on AT1R with the subsequent development of vasoconstriction and lung damage. The disturbances in the kallikrein-kinin system are associated, on the one hand, with the increased expression of kallikrein and an increase in the formation of bradykinin and its metabolite des-Arg 9-bradykinin. On the other hand, the disturbances are associated with the suppression of the expression of the C1-esterase inhibitor which prevents the formation of kallikrein, and impaired inactivation of des-Arg 9-bradykinin under the action of ACE 2. The nucleocapsid protein SARS-CoV-2 triggers the activation of the complement system through the lectin pathway. It leads to the production of anaphylatoxins C3a and C5a, which stimulate the synthesis of pro-inflammatory cytokines. Proinflammatory cytokines are potent inducers of the HAS 2 gene in the endothelium, which encodes the membrane enzymes of hyaluronate synthase. The sweating of the fluid into the alveoli caused by the "bradykinin storm" in combination with the overproduction of hyaluronic acid, which accumulates water 1000 times its own mass, can lead to the formation of a dense jelly-like substance that prevents gas exchange.

Conclusion. Promising areas of pharmacotherapy for "cytokine storm" are associated with its impact on the dysfunction of the listed above systems. However, the efficacy and safety of most drugs for the treatment of COVID-19, is to be studied through carefully designed clinical trials.

Keywords: SARS-CoV-2; "cytokine storm"; pharmacotherapy for COVID-19

Abbreviations: ACE – angiotensin converting enzyme; AT – angiotensin; GCS – glucocorticosteroids; CI – confidence interval; IL – interleukine; ARDS – acute respiratory distress syndrome; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; RCS – randomised controlled study; TNF – tumour necrosis factor; AT1R – angiotensin receptor; BK – bradykinin; BKB 1R – type 1 Bradykinin Receptor; BKB 2R – type 2 Bradykinin Receptor 2; MASP-2 – Mannan-binding lectin-associated serine protease-2; MCP-1 – Monocyte chemotactic protein-1; MAPK – mitogen-activated protein kinase

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), которая в 2020 году распространилась в масштабе пандемии, вызвана оболочечным РНК вирусом SARS-CoV-2, принадлежащим к семейству Coronaviridae, род бета-коронавирус. Структурные и вспомогательные белки вируса участвуют в проникновении в клетку и влияют на иммунный ответ заражённого [1].

Научные данные свидетельствуют, что иммунный ответ на вирусную инфекцию способствует

развитию тяжёлых форм таких инфекций, как MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 [2]. Иммунные реакции при тяжёлой форме COVID-19 представляют собой такое явление как «цитокиновый шторм». «Цитокиновый шторм» – это массивное и неконтролируемое высвобождение цитокинов, которое наблюдается при некоторых инфекционных и неинфекционных заболеваниях, приводящее к гипervоспалительной реакции организма, связанной с неблагоприятным клиническим прогнозом [3]. Эта гипериммунная реакция коррелирует с высокой частотой госпитализа-

ций в отделения реанимации и интенсивной терапии и частой смертностью от COVID-19.

Начальная фаза проникновения в клетку SARS-CoV-2 опосредуется путём связывания S-гликопротеина оболочки вируса с мембраносвязанной формой ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2 на клетке-мишени [1]. Присоединение вируса к АПФ2 в качестве его клеточного рецептора обеспечивает проникновение в клетку-мишень путём виропексиса, что приводит к проникновению (интернализации) фермента в клетку и подавлению его функции [4]. Интернализация АПФ2 потенциально может привести к увеличению концентрации ангиотензина (АТ) II и снижению уровня АТ1-7, что в последствии приводит к запуску воспалительных реакций, связанных с дисбалансом в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [4].

Существуют и другие ключевые механизмы возникновения «цитокинового шторма». Так, анализ бронхоальвеолярного лаважа показал, что SARS-CoV-2 вызывает увеличение уровня брадикинина в клетках (так называемый «брадикининовый шторм»). Известно, что брадикинин участвует в формировании боли и расширяет кровеносные сосуды, увеличивая их проницаемость, что приводит к отёку и воспалению. Кроме того, было выявлено, что у пациентов с COVID-19 увеличивается продукция гиалуроновой кислоты, а синтез ферментов гиалуронидаз, которые могли бы её разрушить, уменьшается [5]. Вызванное «брадикининовым штормом» пропотевание жидкости в альвеолы в сочетании с гиперпродукцией гиалуроновой кислоты приводит к образованию плотного желеобразного вещества, препятствуя газообмену. Таким образом, не только дисбаланс в системе РААС, непосредственно приводящий к «цитокиновому шторму», но и «брадикининовый шторм» с гиперпродукцией гиалуроновой кислоты может стать причиной тяжёлого течения COVID-19. Однако потенциальные клеточные и молекулярные механизмы развития тяжёлых форм при COVID-19 ещё недостаточно изучены.

ЦЕЛЬ. В обзоре обобщаются известные на сегодняшний день данные по молекулярным процессам, лежащим в основе неконтролируемого «цитокинового шторма» у пациентов с тяжёлой формой COVID-19. Понимание данных процессов будет иметь решающее значение для выбора эффективной терапевтической мишени в патогенезе COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В системах Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Google-академия был проведен поиск по ключевым словам и комбинации этих слов: COVID-19, «цитокиновый шторм», ренин-ангиотензин-альдостероновая система, брадикинин, система комплемента, гиалуроновая кислота,

фармакотерапия, – как в русском, так и в английском эквиваленте. Ограничение по дате отсутствовало. Список литературы были проверены вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме. Дата обращения 14.12.2020. Поиск осуществлялся двумя исследователями, разногласия разрешались путем достижения консенсуса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РААС – система вазоактивных пептидов, регулирующая артериальное давление, объем циркулирующей жидкости, баланс ионов плазмы, а также участвующая в поддержании воспаления. Один из ключевых ферментов этой системы – АПФ2 экспрессируется в сердце, почках, семенниках, желудочно-кишечном тракте и лёгких [6]. Он расщепляет АТII с образованием пептида АТ1-9, который может быть превращён в пептид АТ1-7 с помощью АПФ или других пептидаз. АПФ 2 может также непосредственно метаболизировать АТII с образованием АТ1-7 [7]. АТ1-7 – это вазодилататорный пептид, который, обладает антипролиферативной, антитромботической и противовоспалительной активностью, ослабляет эффекты активации ангиотензиновых рецепторов первого типа (АТ1R) [8], снижает экспрессию таких воспалительных факторов, как интерлейкин (Ил)-6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и Ил-8 [9].

Перечисленные положительные эффекты АТ1-7 происходят через воздействия на рецептор MasR [9]. MasR экспрессируются в эпителии и гладких мышцах бронхов, следовательно, АТ1-7 может модулировать острые и хронические воспалительные процессы в легких посредством активации MasR [10]. Также АТ1-7 опосредованно влияет на продукцию Ил-10, который в свою очередь индуцирует дифференциацию Т-хелперов в Т-хелперов 2 типа [11]. Т-хелперы 2 типа регулируют иммунные ответы, продуцируя противовоспалительные цитокины: Ил-4, Ил-5, Ил-9 и Ил-13 [12]. Кроме того, Ил-10 может участвовать в предотвращении альтерации тканей [13].

Таким образом, РААС можно рассматривать как гормональную систему с двумя осями: ось АПФ/АТII/АТ1R – патологическая – и, противоположная ей, защитная ось – АПФ2/АТ1-7/MasR (Рис. 1).

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку и его последующее связывание с АПФ2 приводит к отклонению системы в сторону патологической оси, так как снижается способность АПФ2 расщеплять АТII, что приводит, с одной стороны, к уменьшению количества АТ1-7, а с другой – к воздействию АТII на АТ1R с последующим развитием вазоконстрикции и повреждения лёгких [14].

Полученные клинические данные подтверждают влияние дисбаланса РААС в патогенезе развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Лабораторно у пациентов с COVID-19 выявлены более высокие концентрации АТII, которые линейно коррелируют со степенью тяжести поражения лёгких [15]. Помимо этого, применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецептора ангиотензина для лечения артериальной гипертензии связано с более низкой тяжестью заболевания и тенденцией к низкому уровню Ил-6 у пациентов с COVID-19 [16]. Положительное влияние ингибиторов РААС подтверждается в метаанализе с участием в общей сложности 24676 пациентов с COVID-19, где было продемонстрировано снижение риска смерти и/или развития критического состояния примерно на 23% (отношение шансов: 0,768, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,651-0,907, $p = 0,0018$) [16].

Накопленные клинико-эпидемиологические данные о COVID-19 показывают, что у пациентов с изначально сниженным уровнем экспрессии АПФ2 или нарушенной функцией РААС (пациенты пожилого возраста, мужского пола и страдающие от сахарного диабета, гипертонии, ожирения) истощение АПФ2, связанное с действием SARS-CoV-2, приводит к более тяжёлому клиническому течению [17].

Калликреин-кининовая система

Калликреин-кининовая система включает в себя неактивный предшественник кининоген, из которого под действием сериновой протеазы калликреина образуется брадикинин, активным метаболитом которого является des-Arg 9-брадикинин. Эти пептиды могут воздействовать на два типа рецепторов, ассоциированных с G-белком: рецептор брадикинина 1 типа (ВКВ 1R), основным агонистом которого является des-Arg 9-брадикинин, и рецептор брадикинина 2 типа (ВКВ 2R), который активируется под действием брадикинина [18]. Со стимуляцией этих рецепторов связаны принципиально различные эффекты, так активация рецептора ВКВ 2R вызывает вазодилатацию, усиливает экскрецию натрия и снижает артериальное давление, в то время как воздействие на ВКВ 1R приводит к высвобождению провоспалительных хемокинов и усиливает миграцию нейтрофилов к тканям (Рис. 2).

Калликреин-кининовая система тесно связана с РААС, поскольку передача сигналов рецептора брадикинина усиливается при воздействии АТ1-9, а АПФ2 инактивирует брадикинин [19]. В экспериментальных исследованиях было показано, что des-Arg 9-брадикинин является субстратом легочного АПФ2 и ослабление его активности приводит к нарушению инактивации des-Arg 9-брадикинина и, таким образом, к усилению передачи сигналов через ВКВ 1R [18].

При исследовании экспрессии отдельных генов в образцах бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 было показано, что экспрессия кининогена и калликреинов ярко выражена, что не обнаруживается в контроле [5]. Экспрессия АПФ, который расщеп-

ляет брадикинин, подавлена в 8 раз, а экспрессия ВКВ 2R увеличена в 207 раз, ВКВ 1R в 2945 раз. Следует отметить, что ВКВ 1R обычно экспрессируется в очень низком количестве почти во всех тканях, но в данном случае экспрессия этого рецептора ярко выражена, тогда как в контроле она практически не обнаруживается.

Циркулирующий плазменный калликреин активируется фактором XIIa (Фактор Хагемана) внутреннего пути коагуляции, который подавляется ингибитором С1-эстеразы, кодируемым геном SERPING1 [20]. В образцах бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 экспрессия фактора Хагемана не изменена, при этом ген SERPING 1, был подавлен в 33 раза, что приводило к снижению концентрации ингибитора С1-эстеразы и, как следствие, недостаточному подавлению фактора Хагемана. Это способствовало синтезу брадикинина из кининогена и ещё большему увеличению концентрации этого медиатора у пациентов с COVID-19 [20]. Возникающий в результате «брадикининовый шторм» потенциально ответственен за большинство симптомов, наблюдаемых при COVID-19: сухой кашель, усталость, головные боли, миалгию, диспепсические расстройства, снижение когнитивных функций, аритмию и внезапную сердечную смерть [5].

Система комплемента

Система комплемента включает в себя множество белков и продуктов их расщепления, которые могут координировать воспалительный ответ в местах инфекции. Активация системы комплемента происходит через несколько механизмов, которые включают три основных пути: классический, лектиновый и альтернативный. Лектиновый путь и его эффекторный фермент, маннан-связывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза 2 (MASP-2), напрямую связаны с повреждением лёгких при коронавирусной инфекции. В частности, было показано, что нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2, а также белки SARS и MERS активируют MASP-2, а следы MASP-2 наблюдаются в сосудистой сети лёгочной ткани пациентов с COVID-19 [21]. Активированный MASP-2 инициирует серию ферментативных реакций, которые приводят к продукции анафилатоксинов C3a и C5a и к образованию комплекса мембранной атаки C5b-9 [22].

Фактор C5a – самый сильный воспалительный пептид в системе комплемента, который провоцирует высвобождение ряда провоспалительных цитокинов [22] и ФНО- α [23]. Мембраноатакующий комплекс C5b-9 индуцирует высвобождение Ил-6 посредством активации нуклеарного фактора транскрипции, активирующего белка-1 [24] и хемотаксического белка моноцитов-1 [25]. Повышенная концентрация C3a приводит к гиперпродукции Ил-1, Ил-6 и ФНО- α [26]. Кроме того, лектиновый путь активации комплемента сопряжён с повреждением эндотелия и тромбозом [27].

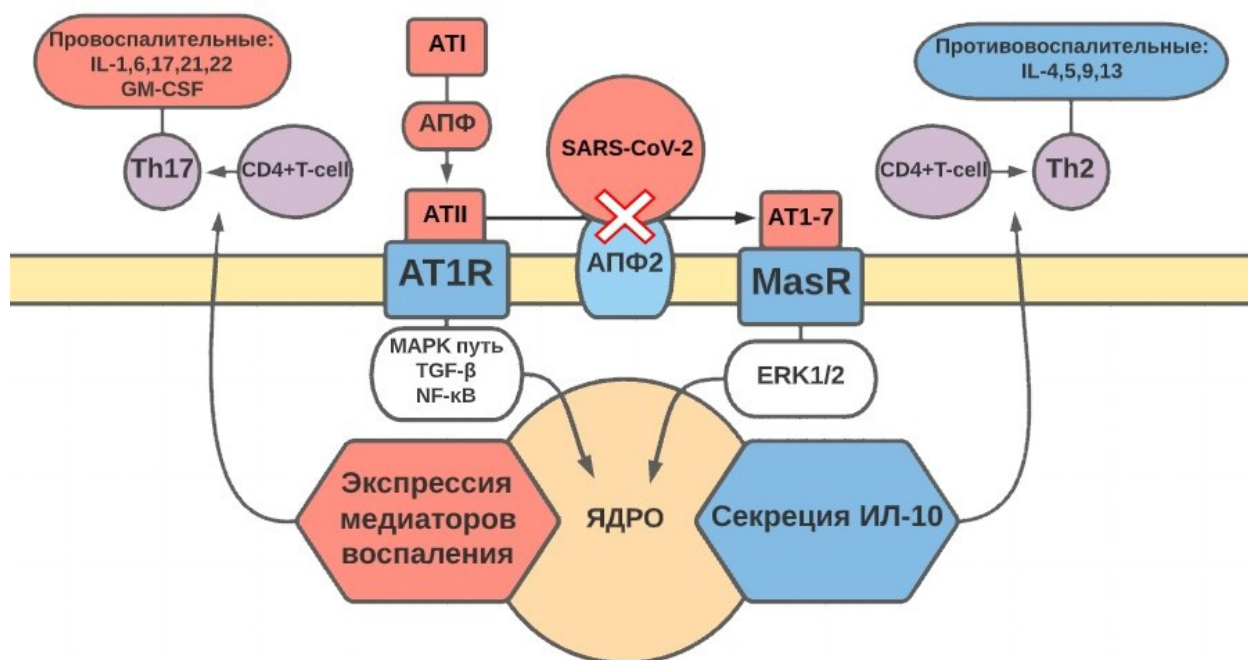


Рисунок 1 – РААС это система двумя осями: ось АПФ/АТII/АТ1R – патологическая – и, противоположная ей, противовоспалительная ось – АПФ2/АТ1-7/MasR. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку и его последующее подавление АПФ2 смещает баланс в сторону патологической оси и, как следствие, повышенное общее соотношение АТII к АТ1-7 приводит к ухудшению лёгочной функции и повреждению лёгких

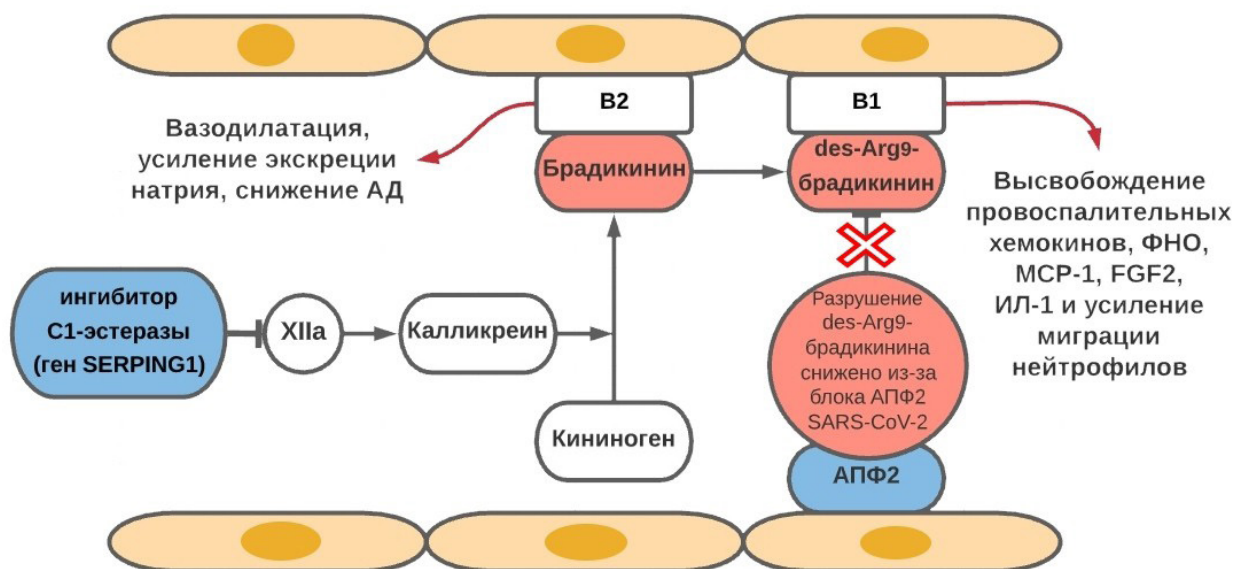


Рисунок 2 – Нарушения в калликреин-кининовой системе связаны с одной стороны, с повышенной экспрессией калликреина и усилением образования брадикинина и его метаболита des-Arg 9-брадикинина, с другой стороны, с подавлением экспрессии ингибитора С1-эстеразы, который препятствует образованию калликреина, и нарушением инактивации des-Arg 9-брадикинин под действием АПФ2

Таблица 1 – Потенциальные мишени фармакотерапии «цитокинового шторма» при COVID-19

Мишень воздействия	Терапевтическое решение
	Плазмаферез – устранение циркулирующих в плазме компонентов системы комплемента, иммунных комплексов и цитокинов
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	Человеческий рекомбинантный растворимый АПФ2 Введение экзогенного АТ1-7 Применение витамина D
Калликреин-кининовая система	Селективные блокаторы ВКВ 1R Конестат альфа – рекомбинантные форма С1-ингибитора Ланаделумаб – человеческое моноклональное антитело, связывающее плазменный калликреин Икатибант – селективный антагонист ВКВ 2R
Система комплемента	Нарсоплимаб – высокоаффинное человеческое моноклональное IgG4-антитело, связывающее MASP-2 и блокирующее лектиновый путь Экулизумаб – высокоаффинное моноклональное антитело к белку C5 Компстатин AMY-101 – ингибирует расщепление C3 до C3a и C3b C3-конвертазами
Гиалуроновая кислота	Интраназальное введение экзогенной гиалуронидазы Гимекромон (4-метилумбеллиферон) – ингибитор экспрессии гиалуронатсинтаз (HAS2 и HAS3)
Другие звенья патогенеза	Силтуксимаб – препарат моноклональных антител против Ил-6 и тоцилизумаб, сарилумаб препараты против рецепторов Ил-6 Системные глюкокортикостероиды

Гипотеза о роли компонентов системы комплемента в патогенезе ОРДС при коронавирусной инфекции подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. В частности, в исследовании Gralinski L.E. и соавторов было изучено течение SARS-CoV-1 у мышей с дефицитом C3 и без него (группа контроля) и показано, что мыши с дефицитом C3 демонстрировали значительно меньшую потерю веса и меньшую респираторную дисфункцию в сравнении с контрольной группой, несмотря на эквивалентную вирусную нагрузку в лёгких [28]. А при аутопсийных исследованиях пациентов, умерших от COVID-19, наблюдались отложения компонентов комплемента (C3, C3a и C5b-9) в лёгких и повышенные уровни C5a в плазме [27].

Гиалуроновая кислота

Гиалуроновая кислота – это полисахарид, который может удерживать воды в 1000 раз больше собственной массы с образованием плотного гидрогеля. Гены HAS1, HAS2 и HAS3 кодируют мембранные ферменты гиалуронатсинтазы. Разрушение гиалуроновой кислоты происходит под действием ферментов гиалуронидаз, кодируемых генами HYAL1 (лизосомальная гиалуронидаза) и HYAL2 (мембраносвязанная гиалуронидаза) [29]. Синтез и распад гиалуроновой кислоты регулируется по принципу отрицательной обратной связи: гиалуроновая кислота стимулирует CD44 (рецептор гиалуроновой кислоты), который в свою очередь индуцирует синтез гиалуронидаз [30].

Предположение о роли гиалуроновой кислоты в патогенезе тяжёлых форм COVID-19 было выска-

зано после обнаружения на аутопсии пациентов, умерших от инфекции, прозрачного желеобразного экссудата, которым были заполнены ткани легких [31]. Хотя природа обнаруженных изменений на тот момент ещё не была определена, предположение о гиалуроновой кислоте было связано, во-первых, с тем, что ее накопление при ОРДС отмечено в более раннем исследовании [32], во-вторых, отмечалось нарушение регуляции выработки гиалуроновой кислоты при инфекции SARS [33]. Было показано, что провоспалительные цитокины (Ил-1, ФНО-α), повышение количества которых наблюдается в лёгких при ОРДС, являются сильными индукторами фермента HAS2 в эндотелии, альвеолоцитах и фибробластах. Анализ бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 обнаружил значительное усиление активности генов, участвующих в синтезе гиалуроновой кислоты: HAS1 (в 9113 раз), HAS2 (в 493 раза) и HAS3 (в 32 раза) [5]. Ген CD44, кодирующий рецептор CD44, необходимый для деградации гиалуроновой кислоты, и ген, кодирующий внеклеточную гиалуронидазу HYAL2 были подавлены (в 11 и 5 раз соответственно). В результате нарушения синтеза и распада гиалуроновой кислоты, индуцированного SARS-CoV-2, происходит её накопление в альвеолах с последующей их закупоркой, что и было позднее показано при гистохимическом исследовании лёгочной ткани пациентов, умерших от COVID-19 [34]. Именно с накоплением гиалуроновой кислоты в лёгких и связаны те изменения в виде матового стекла на компьютерных томограммах, которые обнаруживаются при пневмониях, ассоциированных с SARS-CoV-2 [34].

**Новые потенциальные мишени
терапии COVID-19**

Снижение отрицательного влияния избыточной выработки медиаторов воспаления может быть достигнуто путём проведения плазмафереза. Продemonстрирована эффективность плазмафереза при лечении тяжёлой формы COVID-19 [35]. В настоящее время не до конца изучена безопасность данного метода у пациентов с COVID-19. Целесообразно рассмотреть возможности терапевтического влияния на отдельные системы, вовлечённые в патогенез развития «цитокинового шторма» при COVID-19 (таб. 1).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Более десяти лет ведётся работа над первым человеческим рекомбинантным растворимым АПФ2 (GSK2586881) для лечения ОРДС. На данный момент завершены две фазы клинических испытаний. В первой фазе было продемонстрировано, что препарат хорошо переносится здоровыми добровольцами и не вызывает побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [36]. В рамках второй фазы было показано, что данный препарат (GSK2586881) не вызывает гипотензию, но достоверно чаще вызывает гипернатриемию, дисфагию и сыпь [37]. В тоже время, его эффективность в снижении уровня Ил-6 и улучшении клинико-инструментальных показателей на небольшой выборке пациентов с ОРДС не была доказана [37]. В конце 2020 было завершено повторное исследование второй фазы (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04335136), включающее пациентов с COVID-19 и ОРДС. Кроме того, недавно было показано, что человеческий рекомбинантный растворимый АПФ2 может предотвращать проникновение SARS-CoV-2 в клетки кровеносных сосудов и почек [38].

Учитывая роль AT1-7 в противодействии воспалительным эффектам АПФ2, защите эндотелиальных клеток и предотвращении повреждения лёгких с последующим развитием ОРДС, было предложено введение AT1-7 при COVID-19 [39]. Однако эффективность применения AT1-7 при ОРДС была продемонстрирована лишь на экспериментальных моделях. Исследований с участием пациентов с COVID-19 на данный момент не проводилось [14].

Также было опубликовано два обзора, свидетельствующих о потенциальной пользе витамина D в терапии тяжёлых форм коронавирусной инфекции [40]. Подобный эффект предположительно был связан с его способностью снижать уровень ренина и, как следствие, уменьшать продукцию АПФ2, что было показано в нескольких исследованиях [41]. Не ясна взаимосвязь между выработкой ренина и концентрацией витамина D, однако некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь его дефицита с развитием тяжёлых форм COVID-19 [42]. Однако положительное влияние терапии витамином D на течение коронавирусной инфекции было показано только в наблюдательных исследованиях, в то время как в

рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) не было отмечено его влияния на какую-либо патологию, кроме скелетной [43]. По данным другого метаанализа регулярный приём витамина D в дозах до 2000 МЕ/сутки безопасен и защищает от острой инфекции дыхательных путей, особенно у субъектов с дефицитом витамина D [44]. Таким образом, представляется возможным, что профилактическая терапия витамином D может снизить тяжесть заболевания, вызванного SARS-CoV-2, особенно в условиях, где распространён его гиповитаминоз [40].

Калликреин-кининовая система. Поскольку во многих исследованиях показана весомая роль «брадикининового шторма» в патогенезе COVID-19, воздействие путём ингибирования брадикининового рецептора BKB 1R потенциально может иметь положительные терапевтические эффекты. В период с 2004 по 2012 года сразу несколько крупных фармацевтических компаний подали патентные заявки на регистрацию химических соединений, обладающих свойствами селективной блокады BKB 1R и показавших многообещающие результаты в доклинических испытаниях [45]. Препараты компаний Sanofi, Merck и Boehringer Ingelheim даже достигли I и II фаз клинических испытаний, однако дальнейшие исследования были внезапно прекращены без объяснения причин [45]. Вероятно, такие факторы как ограниченная предсказуемость животных моделей, токсикологические проблемы, неоптимальный фармакокинетический профиль послужили причинами прекращения дальнейших разработок данной группы препаратов. Так или иначе, в настоящее время нет ни одного зарегистрированного лекарственного препарата – блокатора BKB 1R.

В качестве другого потенциально перспективного терапевтического направления можно рассматривать снижение выработки БК в организме. Одним из способов, позволяющих этого достичь, является влияние на активность ингибитора С1-эстеразы, который подавляет выработку фактора Хагемана и, как следствие, снижает количество брадикинина. Препараты, обладающие подобным механизмом действия, используются для лечения наследственного ангионевротического отека – редкого генетического заболевания, ассоциированного с уменьшением количества или активности ингибитора С1-эстеразы. Поскольку в ряде исследований продемонстрировано подавление гена SERPING1 и снижение концентрации или активности ингибитора С1-эстеразы у пациентов с COVID-19, рекомбинантные формы ингибитора (Berinert – зарегистрирован в РФ, Cinryze, Haegarda, Ruconest) могут применяться для снижения активности брадикинина [46]. На данный момент отсутствуют РКИ, изучавшие применение этой группы препаратов у пациентов с COVID-19. В небольшом неконтролируемом испытании пяти пациентам с признаками гиперактивации калликреин-кининовой системы назначали препарат конестат альфа (Ruconest), у всех

пациентов отмечалась положительная клиничко-лабораторная динамика [47].

Ещё одним препаратом для лечения наследственного ангионевротического отёка является ланаделумаб. Ланаделумаб – человеческое моноклональное антитело, которое связывает плазменный калликреин и предотвращает расщепление циркулирующего высокомолекулярного кининогена до брадикинина. Ланаделумаб не оказывает влияние ни на C1-ингибитора, ни на ген SERPING1, кодирующий активность C1-ингибитора.

Икатибант, блокируя связывание брадикинина с BKB 2R, препятствует развитию вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, сокращению гладких мышц висцеральных органов и развитию отёка. Эффективность препарата в терапии COVID-19 была продемонстрирована в исследовании случай-контроль с участием 27 пациентов с сатурацией менее 90%, которым назначали икатибант или стандартную терапию [48]. У пациентов, принимавших икатибант, наблюдалось снижение потребности в кислородотерапии и улучшение показателей сатурации в течение 24 часов после начала лечения. Однако полномасштабных РКИ, посвящённых изучению эффективности данного препарата при COVID-19 не проводилось.

Система комплемента. Основные терапевтические пути влияния на систему комплемента заключаются в блокировании лектинового пути его активации и подавлении белков, провоцирующих развитие воспалительных реакций – C5a и C3.

Нарсоплимаб представляет собой высокоаффинное полностью человеческое моноклональное антитело к иммуноглобулину G4, которое связывает MASP-2 и блокирует лектиновый путь активации комплемента. Данный препарат показал эффективность в лечении пациентов с тромботической микроангиопатией, связанной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также проходит третью фазу клинических испытаний в лечении иммуноглобулин А-нефропатии и атипичного гемолитико-уремического синдрома [27]. В августе 2020 года были опубликованы результаты исследования данного препарата в лечении пациентов с тяжёлой инфекцией COVID-19 и ОРДС [27]. В исследовании приняло участие 6 пациентов, которым нарсоплимаб в дозе 4 мг/кг вводили внутривенно дважды в неделю в течение 2–4 недель, также они получали стандартную терапию согласно рекомендациям и респираторную поддержку. У всех участников испытания наблюдалось клиническое и лабораторное улучшение, развития нежелательных реакций, связанных с приёмом препарата, не отмечалось. Из положительных моментов применения нарсоплимаба также отмечалось то, что он не препятствует активации системы комплемента по классическому пути и не мешает адаптивному иммунному ответу.

Экулизумаб – это высокоаффинное моноклональное антитело к белку C5. Препарат показал обнадеживающие результаты в терапии тяжёлой формы COVID-19,

осложнённой ОРДС, в нескольких небольших исследованиях, у всех пациентов наблюдалось улучшение [49].

В настоящий момент находятся в стадии клинической разработки препараты для терапии различных заболеваний, связанных с патологией системы комплемента, являющиеся ингибиторами белка C3. Один из представителей нового поколения высокоселективных и сильнодействующих ингибиторов C3, называемых компстатинами, AMY-101 проходит II фазу клинических испытаний, продемонстрировав хорошую безопасность и переносимость у добровольцев в ходе исследования I фазы [50]. Данный препарат было предложено использовать в терапии тяжелобольных пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ОРДС, и уже опубликованы результаты нескольких работ, свидетельствующих о его эффективности [51]. В одном исследовании, сравнивавшем экулизумаб с AMY-101, было продемонстрировано преимущество последнего в скорости наступления эффекта и выраженности клинического и лабораторного улучшения при ОРДС, ассоциированным с COVID-19 [51]. Авторы работы связывают полученные результаты с тем, что активация C3 является точкой схождения всех путей комплемента и ингибирование на уровне C3 обеспечивает одновременное блокирование образования всех нижестоящих провоспалительных медиаторов, участвующих в SARS-CoV-2-индуцированном ОРДС.

Ограничениями этих исследований являются небольшая популяция пациентов, отсутствие контрольных групп и одновременный приём других препаратов против COVID-19. SOLID-C19 (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04288713), CORIMUNO19-ECU (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04346797) и SAVE (Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04395456) являются одними из немногих продолжающихся исследований, изучающих терапевтический эффект и переносимость ингибиторов комплемента у пациентов с COVID-19 [52].

Гиалуроновая кислота. Учёными из Китая было сделано предположение о том, что вдыхание гиалуронидазы приведёт к деградации и снижению количества гиалуроновой кислоты в дыхательных путях [53]. Экспериментально было показано, что интраназальное введение экзогенной гиалуронидазы может снизить содержание гиалуроновой кислоты в лёгких и восстановить функцию лёгких после инфекции гриппа [33]. Однако, скорее всего, этот метод может быть эффективен только на ранних стадиях заболевания [34].

Ещё одним методом терапевтического воздействия на синтез гиалуроновой кислоты является применение препарата 4-метилумбеллиферона (гимекромона), который может ингибировать выработку гиалуроновой кислоты, ингибируя экспрессию генов двух гиалуронатсинтаз (HAS2 и HAS3) и блокируя последнюю стадию образования гиалуроновой кислоты из метаболитов глюкозы [54]. Данный препарат одобрен для лечения спазма желчевыводящих путей, однако он может вызвать диарею с последую

щей гипокалиемией. Исследований эффективности применения 4-метилумбеллиферона у пациентов с COVID-19 на данный момент не проводилось.

Другие препараты для патогенетической терапии. Среди наиболее доступных и часто применяемых средств в терапии «цитокинового шторма» следует выделить препараты моноклональных антител против ИЛ-6 (силтуксимаб) или его рецепторов (тоцилизумаб, сарилумаб), а также глюкокортикостероиды (ГКС).

Ингибиторы ИЛ-6 ещё не одобрены для лечения COVID-19, однако ряд неPLACEBO-контролируемых и наблюдательных исследований у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и ОРДС указывают на значительный потенциал этих препаратов (в первую очередь, тоцилизумаба) [55]. Опубликованы результаты нескольких метаанализов эффективности тоцилизумаба при COVID-19. Один из недавно опубликованных метаанализов отдельно оценивал результаты контролируемых и неконтролируемых испытаний [56]. Он включал 16 контролируемых исследований с участием в общей сложности 2545 пациентов и показал снижение смертности при терапии тоцилизумабом на 55% в сравнении с контролем (отношение шансов 0,453, 95% доверительный интервал 0,376–0,547, $p < 0,001$). В 18 неконтролируемых испытаниях, в которых приняло участие 886 человек, уровень смертности от тяжёлой формы COVID-19 колебался от 0% до 42,4%.

Однако данный метаанализ не включал неопубликованные результаты РКИ COVACTA, в котором не было выявлено снижения смертности от COVID-19 при применении тоцилизумаба по сравнению со стандартной терапией, что поставило под сомнение потенциальную эффективность препарата и этическую основу продолжения других исследований [56]. Тем не менее, по-прежнему продолжаются несколько РКИ для оценки эффективности тоцилизумаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (Идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT04409262, NCT04372186, NCT04356937, NCT04412772).

Остаётся спорным вопрос в отношении применения ГКС при COVID-19. Существуют данные, свидетельствующие как об улучшении симптомов и снижении смертности при назначении этой группы препаратов, так и исследования показывающие, что лечение кортикостероидами при COVID-19 либо не приносит пользы, либо вредно [57]. В настоящий мо-

мент опубликованы результаты РКИ RECOVERY [58]. В исследование включено 2104 пациента, которым назначен дексаметазон в дозе 6 мг/сутки в течение 10 дней, а 4321 – стандартную терапию. В течение 28 дней процент летальных исходов в первой группе составил 21,6%, во второй – 24,6%. В группе дексаметазона частота летальных исходов была ниже, чем в группе стандартной терапии, среди пациентов, получавших инвазивную искусственную вентиляцию лёгких (29,3% против 41,4%; соотношение частот, 0,64; 95% ДИ, 0,51–0,81) и среди пациентов, получавших кислород без инвазивной искусственной вентиляции лёгких (23,3% против 26,2%; коэффициент частоты 0,82; 95% ДИ от 0,72 до 0,94), но не среди тех, кто не получал респираторной поддержки (17,8% против 14,0%; соотношение частот 1,19; 95% ДИ от 0,91 до 1,55). На основании имеющихся данных можно сделать вывод о том, что назначение дексаметазона показано в небольших дозах только пациентам, находящимся в тяжёлом состоянии и требующим респираторной поддержки. В настоящее время продолжается РКИ, изучающее эффективность использования высоких доз дексаметазона (16 мг/сутки) в терапии ОРДС при COVID-19 [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, понимание патогенетических механизмов развития «цитокинового шторма» при COVID-19 открывает путь к изучению новых фармакологических мишеней и дальнейшей разработке препаратов, способных предотвратить осложнения и снизить летальность. Эффективность и безопасность применения большинства препаратов для лечения COVID-19 ещё предстоит изучить в качественно спланированных клинических исследованиях. Однако уже на данном этапе инструменты терапии патологических процессов, индуцированных вирусной инфекцией, представляются более надёжным решением в долгосрочной перспективе ввиду того, что вирусные белки-мишени обладают изменчивостью и видовой специфичностью. Это существенно ограничивает применение этиотропной терапии, в то время как типовые патологические процессы реагирования иммунной системы на инфекционный агент стабильны, что даёт возможность применять препараты, не опасаясь терапевтической устойчивости.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данный обзор не имел финансирования от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Петров – планирование и редактирование обзора; А.А. Амосов – написание обзора;
А.С. Герасименко – написание обзора; О.В. Шаталова – написание обзора;
А.В. Пономарева – сбор материала для обзора; А.Н. Акинчиц – планирование и редактирование обзора,
И.С. Кулакова – сбор материала для обзора; В.С. Горбатенко – сбор материала для обзора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – No.4. – P. 418–423. DOI: 10.1002/jmv.25681.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – No.10223. – P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2012. – Vol. 76. – No.1. – P. 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – No.17. – P. 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760
- Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K., Mast A.E., Justice A., Aronow B., Jacobson D. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm // *Elife.* – 2020. – Vol. 7. – No.9. – e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177
- Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling // *Int J Inflam.* – 2014. – Vol. 2014. – 689360. DOI: 10.1155/2014/689360
- Xu P., Sriramula S., Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – No.4. – P. 804–817. DOI: 10.1152/ajpregu.00222.2010
- Santos R.A., Ferreira A.J., Verano-Braga T., Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system // *J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 216. – No.2. – P. 1–17. DOI: 10.1530/JOE-12-0341
- Xu X., Cui L., Hou F., Liu X., Wang Y., Wen Y., Chi C., Li C., Liu R., Yin C. Angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis prevents pancreatic acinar cell inflammatory response via inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- κ B pathway // *Int J Mol Med.* – 2018. – Vol. 41. – No. 1. – P. 409–420. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3252
- Magalhães G.S., Rodrigues-Machado M.G., Motta-Santos D., Silva A.R., Caliri M.V., Prata L.O., Abreu S.C., Rocco P.R., Barcelos L.S., Santos R.A., Campagnole-Santos M.J. Angiotensin-(1-7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation // *Br J Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172. – No.9. – P. 2330–2342. DOI: 10.1111/bph.13057
- Chang C.F., D'Souza W.N., Ch'en I.L., Pages G., Pouyssegur J., Hedrick S.M. Polar opposites: Erk direction of CD4 T cell subsets // *J Immunol.* – 2012. – Vol. 189. – No.2. – P. 721–731. DOI: 10.4049/jimmunol.1103015
- Mosmann T.R., Kobie J.J., Lee F.E., Quataert S.A. T helper cytokine patterns: defined subsets, random expression, and external modulation // *Immunol Res.* – 2009. – Vol. 45. – No.2–3. – P. 173–184. DOI: 10.1007/s12026-009-8098-5
- Guilliams M., Movahedi K., Bosschaerts T., VandenDriessche T., Chuah M.K., Hérin M., Acosta-Sanchez A., Ma L., Moser M., Van Ginderachter J.A., Brys L., De Baetselier P., Beschin A. IL-10 dampens TNF/inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cell-mediated pathogenicity during parasitic infection // *J Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – No.2. – P. 1107–1118. DOI: 10.4049/jimmunol.182.2.1107
- Soto M., diZerega G., Rodgers K.E. Countermeasure and therapeutic: A(1-7) to treat acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 infection // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2020. – Vol. 21. – No.4. – 1470320320972018. DOI: 10.1177/1470320320972018
- Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., Zhang Z., Wang L., Peng L., Chen L., Qin Y., Zhao D., Tan S., Yin L., Xu J., Zhou C., Jiang C., Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63. – No.3. – P. 364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Pirola C.J., Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81. – No.2. – P. 276–281. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.052
- Cheng H., Wang Y., Wang G.Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19 // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – No.7. – P. 726–730. DOI: 10.1002/jmv.25785
- Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., Prindle T., Fulton W.B., Wang S., McCray P.B. Jr., Chappell M., Hackam D.J., Jia H. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2018. – Vol. 314. – No.1. – P. 17–31. DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016
- Erdős E.G., Jackman H.L., Brovkovich V., Tan F., Deddish P.A. Products of angiotensin I hydrolysis by human cardiac enzymes potentiate bradykinin // *J Mol Cell Cardiol.* – 2002. – Vol. 34. – No.12. – P. 1569–1576. DOI: 10.1006/jmcc.2002.2080
- Kaplan A.P., Ghebrehwet B. The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement // *Mol Immunol.* – 2010. – Vol. 47. – No.13. – P. 2161–2169. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.05.010
- Gao T., Hu M., Zhang X., et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation // *medRxiv.* – 2020.03.29.20041962 DOI:10.1101/2020.03.29.20041962
- Dobó J., Kocsis A., Gál P. Be on Target: Strategies of Targeting Alternative and Lectin Pathway Components in Complement-Mediated Diseases // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 8. – No. 9. – P. 1851. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01851
- Schindler R., Gelfand J.A., Dinarello C.A. Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor: translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself // *Blood.* – 1990. – Vol. 76. – No.8. – P. 1631–1638.
- Viedt C., Hänsch G.M., Brandes R.P., Kübler W., Kreuzer J. The terminal complement complex C5b-9 stimulates interleukin-6 production in human smooth muscle cells through activation of transcription factors NF- κ B and AP-1 // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14. – No.15. – P. 2370–2372. DOI: 10.1096/fj.00-0468fje
- Torzewski J., Oldroyd R., Lachmann P., Fitzsimmons C., Proudfoot D., Bowyer D. Complement-induced release of monocyte chemotactic protein-1 from human smooth muscle cells. A possible initiating event in atherosclerotic lesion formation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1996. – Vol. 16. – No. 5. – P. 673–677. DOI: 10.1161/01.atv.16.5.673
- Laudisi F., Spreafico R., Evrard M., Hughes T.R., Mandriani B., Kandasamy M., Morgan B.P., Sivasankar B., Mortellaro

- A. Cutting edge: the NLRP3 inflammasome links complement-mediated inflammation and IL-1 β release // *J Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – No. 3. – P. 1006–1010. DOI: 10.4049/jimmunol.1300489
27. Rambaldi A., Gritti G., Micò M.C., Frigeni M., Borleri G., Salvi A., Landi F., Pavoni C., Sonzogni A., Gianatti A., Binda F., Fagioli S., Di Marco F., Lorini L., Remuzzi G., Whitaker S., Demopulos G. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab // *Immunobiology.* – 2020. – Vol. 225. – No.6. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152001
 28. Gralinski L.E., Sheahan T.P., Morrison T.E., Menachery V.D., Jensen K., Leist S.R., Whitmore A., Heise M.T., Baric R.S. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis // *mBio.* – 2018. – Vol. 9. – No. 5. – P. e01753–18 DOI: 10.1128/mBio.01753-18
 29. Kaneiwa T., Mizumoto S., Sugahara K., Yamada S. Identification of human hyaluronidase-4 as a novel chondroitin sulfate hydrolase that preferentially cleaves the galactosaminidic linkage in the trisulfated tetrasaccharide sequence // *Glycobiology.* – 2010. – Vol. 20. – No.3. – P. 300–309. DOI: 10.1093/glycob/cwp174
 30. Harada H., Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2 // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol. 282. – No.8. – P. 5597–5607. DOI: 10.1074/jbc.M608358200
 31. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – No. 4. – P. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
 32. Hällgren R., Samuelsson T., Laurent T.C., Modig J. Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome // *Am Rev Respir Dis.* – 1989. – Vol. 139. – No.3. – P. 682–687. DOI: 10.1164/ajrccm/139.3.682
 33. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J., Salek-Ardakani S., Jagger C., Fujimori T., Cholewa L., Tilakaratna V., Östling J., Thomas M., Day A.J., Snelgrove R.J., Hussell T. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis // *Matrix Biol.* – 2019. – Vol. 80. – P. 14–28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006
 34. Hellman U., Karlsson M.G., Engström-Laurent A., Cajander S., Dorofte L., Ahlm C., Laurent C., Blomberg A. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? // *J Biol Chem.* – 2020. – Vol. 295. – No.45. – P. 15418–15422. DOI: 10.1074/jbc.AC120.015967
 35. Safari S., Salimi A., Zali A., Jahangirifard A., Bastanagh E., Aminnejad R., Dabbagh A., Lotfi A.H., Saeidi M. Extracorporeal Hemoperfusion as a Potential Therapeutic Option for Severe COVID-19 patients; a Narrative Review // *Arch Acad Emerg Med.* – 2020. – Vol. 8. – No.1. – P. e67.
 36. Haschke M., Schuster M., Poglitsch M., Loibner H., Salzberg M., Bruggisser M., Penninger J., Krähenbühl S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects // *Clin Pharmacokinet.* – 2013. – Vol. 52. – No.9. – P. 783–792. DOI: 10.1007/s40262-013-0072-7
 37. Khan A., Benthin C., Zeno B., Albertson T.E., Boyd J., Christie J.D., Hall R., Poirier G., Ronco J.J., Tidswell M., Hards K., Powley W.M., Wright T.J., Siederer S.K., Fairman D.A., Lipson D.A., Bayliffe A.I., Lazaar A.L. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21. – No.1. – P. 234. DOI: 10.1186/s13054-017-1823-x
 38. Monteil V., Kwon H., Prado P., Hagelkrüys A., Wimmer R.A., Stahl M., Leopoldi A., Garreta E., Hurtado Del Pozo C., Prosper F., Romero J.P., Wirnsberger G., Zhang H., Slutsky A.S., Conder R., Montserrat N., Mirazimi A., Penninger J.M. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2 // *Cell.* – 2020. – Vol. 181. – No.4. – P. 905–913 DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004
 39. Peiró C., Moncada S. Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARS-CoV-2 Infection? // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – No.21. – P. 1665–1666. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047297
 40. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths // *Nutrients.* – 2020. – Vol.12. – No.4. – P. 988. DOI: 10.3390/nu12040988
 41. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., Xiang W., Zheng W., Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2004. – P. 387–392. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004
 42. Maghbooli Z., Sahraian M.A., Ebrahimi M., Pazoki M., Kafan S., Tabriz H.M., Hadadi A., Montazeri M., Nasiri M., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – No.9. – P. e0239799. DOI: 10.1371/journal.pone.0239799
 43. Rejmark L., Bislev L.S., Cashman K.D., Eiríksdóttir G., Gaksch M., Gröbler M., Grimnes G., Gudnason V., Lips P., Pilz S., van Schoor N.M., Kiely M., Jorde R. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data // *PLoS One.* – 2017. – V. 12. – No.7. – P. e0180512. DOI: 10.1371/journal.pone.0180512
 44. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., Esposito S., Ganmaa D., Ginde A.A., Goodall E.C., Grant C.C., Griffiths C.J., Janssens W., Laaksi I., Manaseki-Holland S., Mauger D., Murdoch D.R., Neale R., Rees J.R., Simpson S. Jr., Stelmach I., Kumar G.T., Urashima M., Camargo C.A. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ.* – 2017. – Vol. 356. – P. i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
 45. Bozó É., Éles J., Keserű G.M. Bradykinin B1 receptor antagonists: a patent update 2009 – 2012 // *Expert Opin Ther Pat.* – 2012. – Vol. 22. – No.12. – P. 1443–1452. DOI: 10.1517/13543776.2012.730521
 46. Thomson T.M., Toscano E., Casis E., Paciucci R. C1-INH and the contact system in COVID-19 // *Br J Haematol.* 2020. – Vol. 190. – No.4. – P. 520–524. DOI: 10.1111/bjh.16938.
 47. Urwyler P., Moser S., Charitos P., Heijnen I.A.F.M., Rudin M., Sommer G., Giannetti B.M., Bassetti S., Sendi P., Trendelenburg M., Osthoff M. Treatment of COVID-19 With Conestat Alfa, a Regulator of the Complement, Contact Activation and Kallikrein-Kinin System // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2072. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02072
 48. van de Veerdonk F.L., Koutijzer I.J.E., de Nooijer A.H., van der Hoeven H.G., Maas C., Netea M.G., Brüggemann R.J.M. Outcomes Associated With Use of a Kinin B2 Receptor Antagonist Among Patients With COVID-19 // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3. – No.8. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17708
 49. Diurno F., Numis F.G., Porta G., Cirillo F., Maddaluno S., Ragozzino A., De Negri P., Di Gennaro C., Pagano A.,

- Allegorico E, Bressy L, Bosso G, Ferrara A, Serra C, Montisci A, D'Amico M, Schiano Lo Morello S, Di Costanzo G, Tucci AG, Marchetti P, Di Vincenzo U., Sorrentino I., Casciotta A., Fusco M., Buonerba C., Berretta M., Ceccarelli M., Nunnari G., Diessa Y., Cicala S., Facchini G. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – Vol. 24. – No.7. – P. 4040–4047. DOI: 10.26355/eurrev_202004_20875
50. Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next-generation complement therapeutics // *Nat Rev Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18. – No.9. – P. 707–729. DOI: 10.1038/s41573-019-0031-6
51. Mastellos D.C., Pires da Silva B.G.P., Fonseca B.A.L., Fonseca N.P., Auxiliadora-Martins M., Mastaglio S., Ruggeri A., Sironi M., Radermacher P., Chrysanthopoulou A., Skendros P., Ritis K., Manfra I., Iacobelli S., Huber-Lang M., Nilsson B., Yancopoulos D., Connolly E.S., Garlanda C., Ciceri F., Risitano A.M., Calado R.T., Lambris J.D. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy // *Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 220. – P. 108598. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108598
52. Wang X., Sahu K.K., Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19 // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 1–6. DOI: 10.1007/s11239-020-02297-z
53. Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death Differ.* – 2020. – Vol. 27. – No.5. – P. 1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
54. Kultti A., Pasonen-Seppänen S., Jauhiainen M., Rilla K.J., Kärnä R., Pyöriä E., Tammi R.H., Tammi M.I. 4-Methylumbelliferone inhibits hyaluronan synthesis by depletion of cellular UDP-glucuronic acid and downregulation of hyaluronan synthase 2 and 3 // *Exp Cell Res.* – 2009. – Vol. 315. – No.11. – P. 1914–1923. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.03.002
55. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19 // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110698. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698
56. Kaye A.G., Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review // *PeerJ.* – 2020. – Vol. 2. – No.8. – P.e10322. DOI: 10.7717/peerj.10322
57. Rafiullah M., Siddiqui K. Corticosteroid use in viral pneumonia: experience so far and the dexamethasone breakthrough in coronavirus disease-2019 // *J Comp Eff Res.* – 2020. – Vol. 9. – No.18. – P. 1247–1254. DOI: 10.2217/ceer-2020-0146
58. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – No.8. – P. 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
59. Maskin LP, Olarte GL, Palizas F Jr, Velo AE, Lurbet MF, Bonelli I, Baredes ND, Rodríguez PO. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* – 2020. – Vol. 21. – No.1. – P. 743. DOI: 10.1186/s13063-020-04646-y

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Амосов Александр Александрович – студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4539-7577. E-mail: aleksandr.amosov.1998@mail.ru

Герасименко Анастасия Сергеевна – ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7957-3770. E-mail: 16any_61@mail.ru

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский уни-

верситет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov_med@mail.ru

Пономарева Анжелика Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8237-8335. E-mail: angelvr@yandex.ru

Акинчиц Александр Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, первый проректор ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5428-3179. E-mail: aakochetova@volgmed.ru

Кулакова Ираида Сахаветовна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2717-8218. E-mail: iraida97@mail.ru

Горбатенко Владислав Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6565-2566. E-mail: vlad30.03@mail.ru