

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Кукес В.Г.^{1,2}, Парфенова О.К.², Сидоров Н.Г.^{2,3}, Олефир Ю.В.¹, Газданова А.А.²

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, 127051, Москва;²ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», 119991, Москва;³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва

♦ В статье рассматривается роль окислительного стресса и воспаления в развитии тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), связанного с COVID-19, вызываемого новым коронавирусом (SARS-CoV-2). При анализе данных литературы установлено, что развитие респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, как правило, сопровождается накоплением в крови и в тканях кислых продуктов метаболизма и, соответственно, окислительным стрессом и повышением уровня цитокинов. В связи с этим представляется целесообразным применение отечественного малотоксичного антиоксиданта второго поколения «Этоксидол», снижающего интенсивность воспаления, а также улучшающего насыщенность крови кислородом.

Ключевые слова: обзор; COVID-19; окислительный стресс; воспаление; цитокины; антиоксиданты; этоксидол.

Для цитирования: Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Прокофьев А.Б., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(4):244–247.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>

Для корреспонденции: Кукес Владимир Григорьевич, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, 127051, Москва; профессор кафедры клинической фармакологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», 119991, Москва, E-mail: elmed@yandex.ru

Kukes V.G.^{1,2}, Parfenova O.K.², Sidorov N.G.^{2,3}, Olefir Yu.V.¹, Gazdanova A.A.²

OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN COVID-19 PATHOGENESIS

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051, Russian Federation;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;³I.I. Mechnikov Research Institute of vaccines and serums, Moscow, 105064, Russian Federation

♦ This study discusses the role of oxidative stress and inflammation in the development of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated with COVID-19 caused by the novel SARS-CoV-2 coronavirus. An analysis of the literature revealed that the development of respiratory viral infections, including COVID-19, is usually accompanied by the accumulation of acidic metabolic products in the blood and tissues and, accordingly, oxidative stress and increased levels of cytokines. In this regard, it seems appropriate to use the second-generation low-toxic antioxidant Ethoxidol, manufactured in Russia, which reduces the intensity of inflammation, and also improves blood oxygen saturation.

Keywords: review; COVID-19; oxidative stress; inflammation; cytokines; antioxidants; Ethoxidol.

For citation: Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Olefir Y.V., Prokofiev A.B., Gazdanova A.A. Oxidative stress and inflammation in Covid-19 pathogenesis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2020;26(4):244–247. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>

For correspondence: Vladimir G. Kukes, doctor of medical sciences, Professor, Academician, Chief Science Officer “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products”, 127051, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Clinical Pharmacology “I.M. First Moscow State Medical University (Sechenov University)”, 119991, Moscow, Russian Federation, E-mail: elmed@yandex.ru

Information about authors:Kukes V.G., <http://orcid.org/0000-0002-5112-6928>Parfenova O.K., <http://orcid.org/0000-0002-0079-2832>Sidorov N.G., <http://orcid.org/0000-0003-1257-8718>Olefir Yu.V., <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>Prokofiev A.B., <http://orcid.org/0000-0001-7024-5546>Gazdanova A.A., <http://orcid.org/0000-0001-7099-4547>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.06.20
Accepted 23.06.20**Актуальность**

Респираторные вирусные инфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний, ежегодно поражающих сотни миллионов людей во всем мире.

Наиболее частыми клиническими симптомами этих заболеваний являются катаральные проявления и интоксикация — заложенность носа, насморк, кашель, боль в горле, лихорадка и слабость. При значительной вирус-

ной нагрузке высоковирулентными штаммами и ослаблении иммунитета возможно развитие более тяжелых состояний, таких как бронхолит, пневмония и тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), обусловленных, как правило, выработкой и выбросом цитокинов («цитокиновый шторм»), экссудативным воспалением, гибелью клеток эпителия дыхательных путей и другими патологическими процессами, в основе которых может быть окислительно-восстановительный дисбаланс метаболизма или окислительный стресс.

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 продолжается уже несколько месяцев, медики и ученые так и не смогли прийти к единому мнению в отношении схем этиотропной и патогенетической терапии — наблюдается непрерывная переоценка эффективности и безопасности рекомендуемых и разрабатываемых лекарственных средств, количество которых уже превысило несколько сотен. Этому могут способствовать и усугублять не только мутации штаммов, но и кризисное состояние систем здравоохранения и медицинской науки.

В связи с этим представляется необходимым проведение критического анализа накопленной информации о патогенетических механизмах заболевания, включая иммунный ответ, взаимодействие цитокинов, контроль параметров окислительного стресса, что в конечном итоге может способствовать разработке научно обоснованного подхода к обеспечению качества медицинской помощи пациентам с COVID-19.

Цель работы состояла в том, чтобы на основе анализа литературных данных, изучить наличие возможной связи между окислительным стрессом, развитием воспаления, степенью тяжести и риском смерти у пациентов с COVID-19, а также в поиске возможных путей коррекции вышеуказанных процессов.

Обзор особенностей патогенеза COVID-19

Согласно отечественным и зарубежным данным о течении COVID-19 у части пациентов развиваются тяжелые поражения в легких и, как следствие, гипоксия [1], которая может приводить к повышению концентрации метаболитов окислительного стресса и депривации антиоксидантных механизмов. Эти процессы могут иметь определяющее значение для активности репликации вируса SARS-CoV-2 и последующего развития воспаления с дисрегуляцией образования активных форм кислорода (АФК) в результате увеличения миграции иммуноактивных клеток в очаг инфекции. Это приводит к усугублению нарушений антиоксидантных механизмов и несбалансированному окислительно-антиоксидантному статусу с последующим окислительным повреждением клеток. Рядом авторов отмечено, что именно окислительный стресс может быть ключом к пониманию патогенеза новой коронавирусной инфекции [1].

Дальнейшее развитие гипоксии способствует развитию накопления метаболитов окислительного стресса. Поскольку окислительный стресс связан со свободными радикалами [2], он способен вызывать снижение активности ферментов и приводить к нарушению метаболиз-

ма одного из вторичных мессенджеров — 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ).

В связи с этим, одной из мишеней патогенетической терапии пациентов с тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции может быть модуляция степени сродства гемоглобина к кислороду [3].

Гемический тип гипоксии характеризуется снижением способности гемоглобина связывать кислород, транспортировать его в эритроцитах и отдавать его тканям в необходимом количестве. Нарушение транспортных свойств гемоглобина при COVID-19 обусловлены изменением его способности к оксигенации в крови капилляров альвеол и дезоксигенации в капиллярах тканей. Кроме того, образующиеся при окислительном стрессе перекиси полностью блокируют синтез 2,3-ДФГ [4].

2,3-ДФГ находится в эритроцитах и выполняет в них роль вторичного мессенджера, оказывая регуляторное влияние на транспорт кислорода: он ускоряет диссоциацию оксигемоглобина на гемоглобин и кислород [4]. Следовательно, снижение содержания 2,3-ДФГ может приводить к снижению напряжения кислорода в крови.

Livan Delgado-Roche и соавт. [1], Simon Woyke и соавт. [4] установили, что наряду с гипоксией из-за нарушения газообмена, COVID-19 вызывает снижение проницаемости стенок альвеол и способствует развитию микробной инфекции в легких.

Для SARS-CoV-2 установлен тропизм к клеткам эпителия верхних дыхательных путей и других органов, обусловленный его связыванием с ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (ACE2), дипептидилпептидазой 4-го типа (DPP4) и аминопептидазой N (APN) [5].

ACE2 экспрессируется в клетках легких, желудочно-кишечных тканях и мозге [6], при этом основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки легких 2-го типа (AT2), что определяет развитие пневмонии.

По последним данным, вирус SARS-CoV-2 использует для передачи сигналов также митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), активированные формы которой обнаружены в инфицированных клетках [1].

Репликация вируса SARS-CoV-2 также повышает в организме концентрацию провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкины IL-1 β и IL-6 на ранних стадиях иммунного ответа, а в последствии включает адаптивный иммунитет и другую группу цитокинов: Т-клеточные цитокины IL-2 и IFN- γ (интерфероны типа II).

Такой ответ организма приводит к «цитокиновому шторму», который тесно связан с серьезным повреждением тканей, и может приводить к возможному развитию инсульта и летальным исходам у пациентов с COVID-19 [6].

Afshin A. Divani и соавт. [6] отметили, что у крайне тяжелых пациентов с COVID-19 были более высокие уровни IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли или TNF α , лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка, чем у пациентов с COVID-19 умеренной степени тяжести. Это может указывать на значимость показателей воспали-

тельного процесса для ранней диагностики степени тяжести заболевания [6]. При этом повышенный уровень IL-6 наблюдался при состояниях, когда пациенту была необходима искусственная вентиляция легких. Достоверное различие в концентрациях IL-6 у выздоравливающих пациентов и у пациентов с летальным исходом COVID-19 достигало 1,7 раза и выше [6].

Ренин-ангиотензивная система (РАС) также играет важную роль в патогенезе COVID-19. Передача сигналов внутри данной системы осуществляется по двум путям: классическому и альтернативному.

Классический путь включает в себя ACE-Ang II-AT1R, где AT1R — рецептор 1-го типа ангиотензина. Этот путь способствует вазоконстрикции, воспалению, развитию окислительного стресса и апоптоза.

Альтернативный путь включает в себя ACE2-Ang (1-7)-Mas, в котором ACE2 способствует распаду Ang II до Ang (1-7) — лиганда Mas-рецептора. Активация этого пути способствует вазодилатации, антиоксидантному, противовоспалительному и анти-апоптотному ответам [6].

Эндогенный Ang II связывается с AT1R и запускает интернализацию и подавление ACE2 посредством пути киназы MAP ERK1/2 и p38 как *in vitro*, так и *in vivo*. Ang II ведет к AT1R-зависимому разрушению ACE2 посредством их убиквитинирования и транспорта в лизосомы, где они разрушаются кислыми гидролазами.

При COVID-19 связывание гликопротеина S с ACE2 может привести к активации классического пути РАС и подавлению ACE2, что, в свою очередь, стимулирует образование Ang II. При этом меньшее количество ACE2 превращается в Ang (1-7) [6].

Однако стоит учитывать, что роль Ang II в организме неоднозначна. При повышенной концентрации Ang II способствует накоплению кислых метаболитов окислительного стресса, в том числе перекиси водорода, которая способствует развитию гипертензии (через активацию РАС) и гипоксии (через торможение синтеза 2,3-ДФГ) [3, 7].

Стоит отметить, что у пациентов с гипертензией повышены уровни провоспалительных цитокинов. Возможно поэтому у них может быть повышен риск развития тяжелых форм коронавирусной инфекции [5].

Особая роль в развитии воспаления принадлежит активину-А, белку суперсемейства TGF- β , стимулирующему воспалительный процесс и развитие фиброза в легких [8]. Отмечено участие активина-А в развитии воспаления при муковисцидозе и астме, усугубляющем состояние пациентов при данных заболеваниях. Повышение его концентрации в легких вызывает воспалительный каскад, который сопровождается острой гибелью альвеолярных клеток и снижением количества белков сурфактанта [8].

Необходимо подчеркнуть, что передача сигналов активина-А повышает концентрации тех же провоспалительных цитокинов, что и при COVID-19.

Следовательно, это дает основание предположить, что концентрация активина-А также может быть повышена при инфицировании SARS-CoV-2.

Другой белок этого же суперсемейства TGF- β — фоллистатин, является антагонистом активина-А [9–11], способным полностью заблокировать его действие и обладающим потенциалом для купирования развития воспаления и лечения заболеваний легких. Эта способность фоллистатина — ингибировать действие активина-А — представляется на данный момент перспективным способом лечения не только муковисцидоза или астмы, но и других воспалительных процессов в легких [9–12].

Таким образом, ключевыми звеньями патогенеза COVID-19 являются:

1. Закисление среды с развитием окислительного стресса;

2. Развитие «цитокинового шторма».

Оба этих процесса приводят к последующему усугублению течения воспалительного процесса.

На основании вышеизложенного можно сделать предположение, что назначение малотоксичных антиоксидантов Мексидол (препарат 1-го поколения) и Этоксидол (препарат 2-го поколения) может стать принципиально новым, патогенетически обоснованным подходом к профилактике тяжелых форм и лечению COVID-19. Данный подход основан на возможном положительном сдвиге ключевых звеньев патогенеза COVID-19 и профилактике осложнений протекания заболевания.

Блокада этими средствами образования метаболитов окислительного стресса может повышать концентрацию 2,3-ДФГ, нормализовать насыщенность крови кислородом, тем самым улучшая оксигенацию [13, 14].

При этом Этоксидол дополнительно увеличивает концентрацию фоллистатина, способствуя ограничению воспалительного процесса в легких, снижая концентрацию и активность активина-А путем его связывания с фоллистатином и уменьшая концентрацию провоспалительных цитокинов [13, 14]. Поэтому представляется целесообразным дальнейшая клиническая оценка применения при COVID-19 антиоксидантного средства 2-го поколения Этоксидола.

Заключение

Приведенные данные могут указывать на то, что при назначении Этоксидола пациентам с COVID-19, возможно ускорение диссоциации оксигемоглобина на гемоглобин и кислород в эритроцитах, улучшение насыщения крови кислородом, снижение уровней цитокинов IL-1 β и IL-6 и воспаления, а также нейтрализация активных форм кислорода.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res.* 2020;51(5):384-387. Doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
2. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободно-радикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(4):16-29. Doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.

Обзоры

- Woyke S., Rauch S., Strohle M., Gattere H. Modulation of Hb-O₂ affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2020;S0261-5614(20)30210-7. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.036.
- Муронец В.И., Фокина К.В., Языкова М.Ю. Участие глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в регуляции образования 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. *Биохимия.* 2000;65(4): 547-52.
- Zhao M., Wang M., Zhang J., Ye J., Xu Y., Wang Z. et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110230. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110230.
- Divani A.A., Andalib S., Di Napoli M., Lattanzi S., Hussain M.S., Biller J. et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104941. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
- Sousa T., Oliveira S., Afonso J., Morato M., Patinha D., Fraga S. et al. Role of H₂O₂ in hypertension, renin-angiotensin system activation and renal medullary dysfunction caused by angiotensin II. *Br J Pharmacol.* 2012;166(8):2386-401. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01957.x.
- Bloise E., Ciarmela P., Dela Cruz C., Luisi S., Petraglia F., Reis F.M. Activin A in mammalian physiology. *Physiol Rev.* 2019;99(1):739-80. Doi: 10.1152/physrev.00002.2018.
- Hardy C.L., King S.J., Mifsud N.A., Hedger M.P., Phillips D.J., Mackay F. et al. The activin A antagonist follistatin inhibits cystic fibrosis-like lung inflammation and pathology. *Immunol Cell Biol.* 2015;93(6):567-74. Doi: 10.1038/icb.2015.7.
- Hansen J.S., Plomgaard P. Circulating follistatin in relation to energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;433:87-93. Doi: 10.1016/j.mce.2016.06.002.
- Кукес В.Г., Олефир Ю.В., Романов Б.К., Прокофьев А.Б., Парфенова Е.В., Болдырева М.А. и др. Механизм действия фоллистатин-подобного белка-1 (FSTL-1). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(4):256-60. Doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-4-256-260.
- Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(1):3-8. Doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.
- Кукес В.Г. *Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения этоксида.* М.: МАКФиФ; 2017.
- Кукес В.Г., Парфенова О.К., Романов Б.К., Прокофьев А.Б., Парфенова Е.В., Сидоров Н.Г. и др. Механизм действия Этоксида на показатели окислительного стресса при сердечной недостаточности и гипертонии. *Современные технологии в медицине.* 2020;12(2):67-73. Doi: 10.17691/stm2020.12.2.08.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017;16(4):16-29. (in Russian) Doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.
- Woyke S., Rauch S., Strohle M., Gattere H. Modulation of Hb-O₂ affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2020; S0261-5614(20)30210-7. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.036.
- Muronets V.I., Fokina K.V., Yazykova M.Yu. Participation of glycerinaldehyde-3-phosphate dehydrogenase in the regulation of 2,3-diphosphoglycerate level in erythrocytes. *Biokhimiya.* 2000;65(4): 547-52. (in Russian)
- Zhao M., Wang M., Zhang J., Ye J., Xu Y., Wang Z. et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110230. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110230.
- Divani A.A., Andalib S., Di Napoli M., Lattanzi S., Hussain M.S., Biller J. et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104941. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
- Sousa T., Oliveira S., Afonso J., Morato M., Patinha D., Fraga S. et al. Role of H₂O₂ in hypertension, renin-angiotensin system activation and renal medullary dysfunction caused by angiotensin II. *Br J Pharmacol.* 2012;166(8):2386-401. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01957.x.
- Bloise E., Ciarmela P., Dela Cruz C., Luisi S., Petraglia F., Reis F.M. Activin A in mammalian physiology. *Physiol Rev.* 2019;99(1):739-80. Doi: 10.1152/physrev.00002.2018.
- Hardy C.L., King S.J., Mifsud N.A., Hedger M.P., Phillips D.J., Mackay F. et al. The activin A antagonist follistatin inhibits cystic fibrosis-like lung inflammation and pathology. *Immunol Cell Biol.* 2015;93(6):567-74. Doi: 10.1038/icb.2015.7.
- Hansen J.S., Plomgaard P. Circulating follistatin in relation to energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;433:87-93. Doi: 10.1016/j.mce.2016.06.002.
- Kukes V.G., Olefir Y.V., Romanov B.K., Prokofiev A.B., Parfenova E.V., Boldyreva M.A. et al. The mechanism of action of follistatin-like protein-1 (FSTL-1). *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya.* 2019;9(4):256-60. (in Russian) Doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-4-256-260.
- Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2020;8(1):3-8. (in Russian) Doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.
- Kukes V.G. The results of a study of a domestic drug, an antioxidant of the second generation of ethoxidol. [Itogi issledovaniya otechestvennogo preparata, antioksidanta II pokoleniya etoksidola]. Moscow: MAKFiF; 2017. (in Russian)
- Kukes V.G., Parfenova O.K., Romanov B.K., Prokof'ev A.B., Parfenova E.V., Sidorov N.G. et al. The mechanism of action of ethoxidol on oxidative stress indices in heart failure and hypotension. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2020;12(2):67-73. (in Russian) Doi: 10.17691/stm2020.12.2.08.

REFERENCES

Поступила 15.06.20
Принята к печати 23.06.20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кукес Владимир Григорьевич, доктор мед. наук, профессор, академик РАН [Vladimir G. Kukes, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS]; адрес:127051, Москва, Россия; [address: 127051, Moscow, Russian Federation]; E-mail: elmed@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

Парфенова Ольга Константиновна [Olga K. Parfenova]; E-mail: oparfenova22@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0079-2832>

Сидоров Никита Геннадьевич [Nikita G. Sidorov]; E-mail: deel@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1257-8718>

Олефир Юрий Витальевич, доктор мед. наук [Yuri V. Olefir, MD, PhD, DSc]; E-mail: olefir@expmed.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Газданова Альбина Амырхановна, канд. биол. наук [Albina A. Gazdanova, MD, PhD]; E-mail: gaa71@bk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7099-4547>