

Динамика уровня матриксной металлопротеиназы-9 при новой коронавирусной инфекции COVID-19

А. У. САБИТОВ¹, Ю. Б. ХАМАНОВА^{1,2}, *Ю. Н. МОСКАЛЁВА^{1,2},
Е. Ю. КАМАЕВ³, П. Л. КУЗНЕЦОВ¹, М. Д. МЕДВЕДЕВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Россия

³ ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Резюме

Введение. Установлено, что металлопротеиназа-9 (далее ММП-9) является наиболее индуцируемым ферментом семейства металлопротеиназ и регулирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, участвует в стимуляции про- и противовоспалительных реакций и тем самым, может выступать доступным биомаркером поражения лёгочного матрикса. **Цель исследования.** Оценить уровень ММП-9 и их взаимосвязь с показателями системного иммунитета при новой коронавирусной инфекции COVID-19 при лечении различными противовирусными препаратами. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились пациенты в возрасте 35–69 лет ($n=25$) с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург, которые были разделены на две группы в зависимости от противовирусной терапии: больные первой группы ($n=15$) получали фавипиравир (группа 1), второй ($n=10$) (группа 2) — риамилловир (торговое наименование «Триазавирин®»). **Результаты.** Среди пациентов, получавших риамилловир, отмечено сокращение длительности одышки в 2 раза ($p<0,05$), катаральных симптомов в 2,7 раза, лихорадки в 1,3 раза ($p<0,05$) в сравнении с больными, получавшими фавипиравир. На фоне терапии риамилловиром в динамике наблюдалось увеличение уровня лейкоцитов и CD 3+ лимфоцитов в 1,9 раза ($p<0,05$), увеличение уровня ММП-9 в 3 раза ($p<0,05$) по сравнению с исходным показателем. Выявлены корреляционные связи между уровнем ММП-9 и сокращением длительности клинических проявлений: одышки ($r=0,5$, $p<0,001$), дыхательной недостаточности ($r=0,4$, $p<0,001$), лихорадки ($r=0,4$, $p<0,001$), а также уровнем лимфоцитов ($r=0,6$, $p<0,001$), CD 4+ и CD 3+ лимфоцитов ($r=0,6$ ($p<0,001$) и $r=0,7$ ($p<0,001$, соответственно). **Выводы.** Установлена прямая взаимосвязь ММП-9 с клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции COVID-19 и с показателями системного иммунитета.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; матриксные металлопротеиназы; ММП-9; тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; РНК-полимераза; фавипиравир; риамилловир (Триазавирин)

Для цитирования: Сабитов А. У., Хаманова Ю. Б., Москалёва Ю. Н., Камаев Е. Ю., Кузнецов П. Л., Медведева М. Д. Динамика уровня матриксной металлопротеиназы-9 при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2024; 69 (7–8): 30–36. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-30-36>. EDN: JCHBPO.

Dynamics of Matrix Metalloproteinase-9 Levels in the Novel Coronavirus Infection COVID-19

ALEBAY U. SABITOV¹, YULIA B. KHAMANOVA^{1,2}, *YULIA N. MOSKALEVA^{1,2},
EVGENIY YU. KAMAEV³, PAVEL L. KUZNETSOV¹, MARIA D. MEDVEDEVA¹

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

² City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia

³ Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. It has been established that metalloproteinase-9 (hereinafter MMP-9) is the most inducible enzyme of the metalloproteinase family. It regulates the migration of leukocytes to the site of inflammation, participates in the stimulation of pro- and anti-inflammatory reactions and, thus, can act as an accessible biomarker of pulmonary matrix damage. The aim of the study was to evaluate MMP-9 levels and their relationship with systemic immunity indicators in the novel coronavirus infection COVID-19 during treatment with various antiviral drugs. **Materials and methods.** The study included patients aged 35–69 years ($N=25$) diagnosed with novel coronavirus infection COVID-19, hospitalized in the Infectious Diseases Inpatient Department of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, who were divided into two groups depending on antiviral therapy:

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: juliya-m@bk.ru



*Correspondence to:
E-mail: juliya-m@bk.ru



EDN: JCHBPO

group 1 ($N=15$) received favipiravir, group 2 ($N=10$) received riamilovir (trade name Triazavirin®). **Results.** There was a 2-fold reduction in the duration of dyspnea ($P<0.05$), catarrhal symptoms — by 2.7 times, fever — by 1.3 times ($P<0.05$) among patients receiving riamilovir compared to patients receiving favipiravir. Against the background of riamilovir therapy, there was a dynamic increase in the level of leukocytes and CD 3+ lymphocytes by 1.9 times ($P<0.05$) and an increase in the level of MMP-9 by 3 times ($P<0.05$) compared to the initial indicators. Correlations were found between the level of MMP-9 and a reduction in the duration of the following clinical manifestations: dyspnea ($R=0.5$, $P<0.001$), respiratory failure ($R=0.4$, $P<0.001$), fever ($R=0.4$, $P<0.001$), as well as the level of lymphocytes ($R=0.6$, $P<0.001$), CD 4+ and CD 3+ lymphocytes ($R=0.6$ ($P<0.001$) and $R=0.7$ ($P<0.001$), respectively). **Conclusions.** A direct relationship between MMP-9 and clinical manifestations of the novel coronavirus infection COVID-19, as well as indicators of systemic immunity, has been established.

Keywords: SARS-CoV-2; matrix metalloproteinases; MMP-9; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; RNA polymerase; favipiravir; riamilovir (triazavirin)

For citation: Sabitov A. U., Khamanova Yu. B., Moskaleva Yu. N., Kamaev E. Yu., Kuznetsov P. L., Medvedeva M. D. Dynamics of matrix metalloproteinase-9 levels in the novel coronavirus infection COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (7–8): 30–36. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-30-36>. EDN: JCHBPO.

Актуальность

В настоящее время для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 продолжается поиск лекарственных средств, обладающих высоким уровнем доказательности их эффективности и безопасности [1–4]. На сегодняшний день хорошим противовирусным действием обладают такие этиотропные (с прямым противовирусным действием) препараты, как фавипиравир и риамиловир (Торговое наименование «Триазавирин®»). Многочисленные исследования демонстрируют, что применение препарата риамиловир эффективно как на начальных, так и на поздних стадиях заболевания, в связи с чем препарат может быть использован при стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии [5–8]. Проведённые метаанализы рандомизированных многоцентровых клинических исследований показали, что применение препарата риамиловир безопасно и статистически достоверно влияет на выраженность и длительность клинических симптомов у пациентов с ОРВИ [5] и гриппом [6]. Кроме того, риамиловир в рамках многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований показал безопасность и эффективность не только в отношении лечения пациентов с COVID-19 [7], но и как профилактическое средство [8].

Одним из первых противовирусных химиопрепаратов в России, включённых во «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», стал фавипиравир. При этом в некоторых двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показано, что фавипиравир не влиял на исход у не госпитализированных пациентов с НКВИ [9]. Что касается госпитализированных пациентов, то в ряде нерандомизированных РКИ сообщалось, что фавипиравир превосходит лопинавир/ритонавир в отношении клиренса вируса и визуализации органов грудной клетки ($p<0,01$) [10, 11]. По данным ряда РКИ, при лечении фавипиравиром отмечено сокращение продолжительности

лихорадки и кашля по сравнению с умифеновиром ($p<0,01$) [12, 13]. По данным перекрёстного исследования, в группе фавипиравира уровень смертности был значительно ниже по сравнению с группой ремдесивира ($p<0,01$) [14, 15].

В настоящее время мало изучена роль ряда металлопротеиназ (ММП-1, ММП-8, ММП-9) в патогенезе воспалительных заболеваний лёгких и системного воспалительного ответа, в том числе при НКВИ [16]. Данные ферменты продуцируются мононуклеарными фагоцитами, которые во взаимодействии с нейтрофилами играют ключевую роль в воспалении у больных с обострением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [17–19]. Таким образом, при бронхолёгочной патологии отмечается активация системы протеолиза, которая наступает при нарушении равновесия в системе протеазы/антипротеазы, и семейство ММП активно вступает в процессы ремоделирования структуры лёгочной ткани [20]. В одном из исследований уровни ММП-7 и ММП-9 были значительно выше в сыворотке пациентов с ожирением и сахарным диабетом при болезни COVID-19, чем в группе без ожирения и без сахарного диабета при COVID-19. Оба маркера также были значительно повышены у пациентов с ожирением и сахарным диабетом, у которых развился острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), по сравнению с теми, у кого ОРДС не развился в течение всего периода наблюдения [21]. ММП-9, которая секретируется широким спектром клеток, включая кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, тесно коррелирует с концентрацией ИЛ-6, С-реактивного белка и фибриногена. Недавно было показано, что экспрессия гена ММП-9 повышается у пациентов с COVID-19 [22], и уровни ММП-9, измеренные с помощью иммуноанализа, прямо пропорциональны риску дыхательной недостаточности [23]. При этом показано, что уровни ММП-9 значительно повышаются у больных с тяжёлым течением COVID-19 и связаны с высоким риском смертности у этих пациентов [24].

Цель исследования — оценить динамику уровня ММП-9 при лечении новой коронавирус-

ной инфекции COVID-19 различными противовирусными препаратами, выявить взаимосвязь с показателями системного иммунитета.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое рандомизированное проспективное исследование.

Под наблюдением находились пациенты с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированные в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург.

Критерии включения в исследование: возраст 35–69 лет, среднетяжёлая форма инфекции COVID-19, подтверждённая выявлением РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, наличие информированного согласия на обработку персональных данных, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: возраст старше 70 лет, сопутствующая патология: заболевания органов ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания, кишечная и клостридиальная инфекции.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., № 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств», № 223 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Правилами клинической практики в Российской Федерации. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну. Исследование было одобрено на совместном заседании учёного совета и ЛЭК ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России от 11 декабря 2020 г.

Пациенты были разделены методом конвертов на две группы в зависимости от получаемой противовирусной химиотерапии: в первой группе ($n=15$) пациенты принимали фавипиравир (группа 1) по схеме для пациентов массой тела 75 кг и более — таблетки по 1800 мг 2 раза/день в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/день со 2-го по 10-й день, во второй ($n=10$) — риамилловир (группа 2) по схеме — по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день. Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов первой группы составил $52,8 \pm 9,4$ лет; во второй — $51,8 \pm 4,6$ лет ($p > 0,05$). Коморбидный фон в обеих группах был одинаков: на первом месте преобладали пациенты с артериальной гипертензией (АГ) — 80%, на втором — пациенты с ожирением 45%, на третьем — с сахарным диабетом — 20% и меньшую группу составили пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) — 10%, ($p > 0,05$).

При поступлении в стационар пациентам обеих групп был проведён комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11–14. Тяжесть поражения лёгких у всех больных оценивалась как КТ 2. Исследование

уровня МПП-9 проводилось с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) парных сывороток крови (Имуноферментный набор для количественного определения человеческой активности (82кД) и про-(92кД) матриксной металлопротеиназы 9 (общая МПП-9) в образцах супернатантов клеточных культур сыворотки, бедной тромбоцитами плазмы, слюны и мочи (Quantikine™ ELISA Human MMP-9 (total) Immunoassay, Россия). Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка иммунограммы. Помимо противовирусной, базисная терапия COVID-19 включала назначение иммуносупрессивной, гормональной, антикоагулянтной терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «AtteStat», версия 12.5, описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью U -критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости p был принят равным 0,05. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего значения m ; при ненормальном распределении в виде $Me [Q25–Q75]$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — нижний (25,0%) и верхний (75,0%) квартили, соответственно.

Результаты

Длительность клинических проявлений НКВИ на фоне применения различных противовирусных препаратов отражена в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что в группе пациентов, получавших риамилловир, в сравнении с получавшими фавипиравир, лихорадка была короче в 1,3 раза ($p < 0,05$), длительность одышки — в 2 раза меньше ($p < 0,05$), дыхательной недостаточности — в 2,5 раза, а кашель проходил быстрее в 2,7 раза ($p < 0,05$).

В стартовых показателях иммунограммы (табл. 2) в период разгара заболевания отмечалась Т-лимфопения ($p < 0,05$) по сравнению с нормальными значениями. В динамике на фоне лечения в группе 1 сохранялась CD3+ лимфопения ($p < 0,05$), в то же время в группе 2 на фоне лечения риамилловиром уровень CD3+ лимфоцитов уве-

Таблица 1. Длительность клинических симптомов НКВИ (в днях)

Table 1. Duration of clinical symptoms of COVID-19 (in days)

Клинические симптомы	Группа 1 (фавипиравир)	Группа 2 (риамилловир)	p
	$M [Q25–Q75]$	$M [Q25–Q75]$	
Фебрильная лихорадка	10,5 [9,25–14]	8 [7,25–9]	$< 0,05$
Одышка	11,5 [9,25–14,75]	5,5 [4,25–7,75]	$< 0,05$
Дыхательная недостаточность	10 [9–12]	4 [3,25–5]	$< 0,05$
Кашель	11 [10–12]	4 [4–5]	$< 0,05$
Диарея	8 [6,25–10]	4 [3–5]	$< 0,05$
Абдоминальный синдром	6 [5–7]	3,5 [2–4]	$< 0,05$

Таблица 2. Показатели иммунного статуса при НКВИ в острый период и период реконвалесценции
Table 2. Immune status indicators in COVID-19 patients in the acute period and in the recovery period

Параметры	Острый период	Период реконвалесценции		p
		фавипиравир М [Q25–Q75]	риамиловир	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,10 [4,00–8,42]	4,40 [3,45–4,85]	9,17 [6,92–9,83]	<0,05*
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	48,90 [44,80–64,00]	56,50 [46,05–66,30]	61,80 [57,23–70,15]	>0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,57 [0,92–2,05]	1,92 [0,65–2,07]	2,29 [1,64–2,74]	>0,05
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,55 [0,47–0,69]	0,53 [0,40–0,85]	0,46 [0,43–0,67]	>0,05
CD 3+, $\times 10^9/\text{л}$	0,96 [0,84–1,42]	1,03 [0,88–1,41]	1,79 [1,21–1,84]	<0,05*
CD 4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,69 [0,42–1,00]	0,69 [0,62–0,96]	0,99 [0,74–1,25]	>0,05
CD 8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,36 [0,22–0,53]	0,39 [0,24–0,55]	0,55 [0,38–0,75]	>0,05
NK, CD 56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 [0,08–0,25]	0,18 [0,11–0,21]	0,18 [0,09–0,36]	>0,05
IgA, г/л	2,75 [1,99–3,59]	2,75 [1,98–3,57]	2,44 [1,93–3,40]	>0,05
IgG, г/л	11,51 [10,33–12,29]	11,54 [9,76–11,96]	11,15 [10,15–13,36]	>0,05
IgM, г/л	1,13 [0,79–1,41]	0,93 [0,80–1,42]	1,41 [1,14–1,58]	>0,05

Таблица 3. Показатели биохимических маркеров при НКВИ в острый период и период выздоровления
Table 3. Biochemical markers in COVID-19 in the acute period and in the recovery period

Параметры	Острый период, n=25	Период выздоровления		p
		фавипиравир М [Q25–Q75]	риамиловир	
ММП-9	339,00 [152,00–578,00]	120,00 [97,00–204,50]	364,00 [196,50–674,00]	<0,05*
КФК	110,00 [76,00–181,00]	106,00 [53,50–168,50]	131,00 [75,50–285,25]	>0,05
ЛДГ	249,00 [220,00–271,00]	223,00 [174–238,50]	242,00 [161,75–253,00]	>0,05
СРБ	43,30 [26,80–53,70]	27,50 [20,15–40,35]	29,30 [24,15–35,60]	>0,05

личился в 1,9 раза и был выше, чем в группе с фавипиравиром в 1,7 раза ($p < 0,05$), приходя к нормальным значениям.

В период разгара заболевания НКВИ отмечалось повышение уровня ММП-9 до 339,00 [152,00–578,00] (табл. 3). В период реконвалесценции уровень ММП-9 увеличился в группе с риамиловиром и был выше в 3 раза, чем в группе пациентов, получающих фавипиравир ($p < 0,05$).

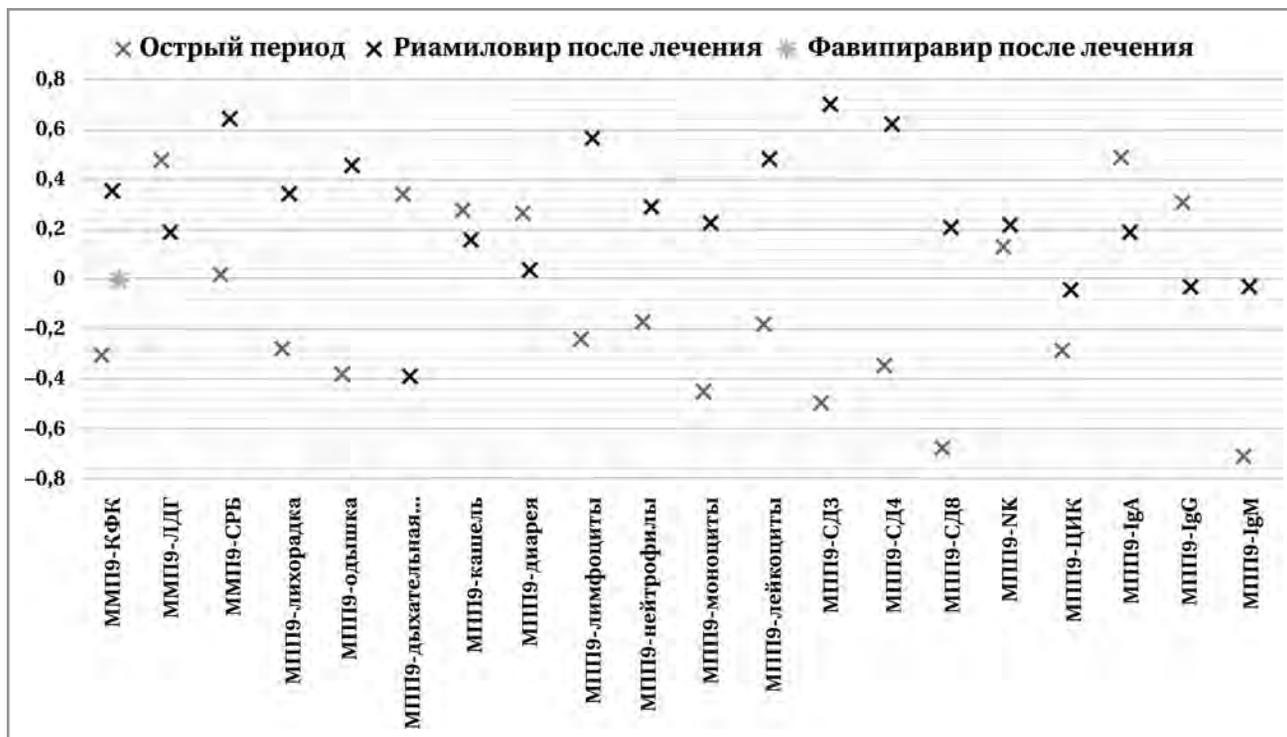
Анализ корреляционных связей выявил значимую корреляцию во 2-ой группе пациентов с риамиловиром между ММП-9 и длительностью клинических симптомов: одышкой ($r = 0,5$, $p < 0,001$), дыхательной недостаточностью ($r = 0,4$, $p < 0,001$), лихорадкой ($r = 0,4$, $p < 0,001$).

Также в период выздоровления наблюдались корреляции в группе с риамиловиром (рисунок): ММП-9 ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и уровнем СРБ, ММП-9 ($r = 0,4$, $p < 0,001$) и уровнем КФК, ММП-9 и уровнем лейкоцитов ($r = 0,5$, $p < 0,001$), ММП-9 и уровнем лимфоцитов ($r = 0,6$, $p < 0,001$), ММП-9 и уровнем CD 4+ и CD 3+ ($r = 0,6$, $p < 0,001$) и ($r = 0,7$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Согласно полученным результатам в остром периоде НКВИ было отмечено повышение уровня ММП-9 в сочетании лимфопенией, CD 3+ лимфопенией. Уровни биомаркеров, таких как матрикс-

ные металлопротеиназы, цитокины и хемокины могут значительно варьировать при течении COVID-19 инфекции в разные сроки заболевания, на фоне приёма иммуномодулирующих препаратов или при наличии коморбидной патологии у пациента [22–24]. Сокращение длительности симптомов НКВИ у больных, получавших риамиловир, сопровождалось повышением уровня CD 3+ лимфоцитов и ММП-9. Поскольку одним из факторов, приводящих к лимфопении на фоне COVID-19, является вирус-индуцированный апоптоз, то не исключено, что риамиловир, подавляя вирус, снижает и процесс вирус-индуцированного апоптоза. На фоне применения риамиловира выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем ММП-9 и выраженностью одышки ($r = 0,5$, $p < 0,001$), дыхательной недостаточностью ($r = 0,4$, $p < 0,001$), лихорадкой ($r = 0,4$, $p < 0,001$), а также уровнем лимфоцитов ($r = 0,6$, $p < 0,001$), CD 4+ и CD 3+ лимфоцитов, соответственно, $r = 0,6$ ($p < 0,001$) и $r = 0,7$ ($p < 0,001$). Не исключается, что активация Т-клеточного звена иммунной системы влияет на смену интерлейкинов, активацию провоспалительных факторов крови, что в свою очередь приводит к увеличению экспрессии ММП-9 и позволяет ограничивать воспалительный процесс в лёгочной ткани. Имеется мнение, что данный фермент является наиболее индуцируемым ферментом се-



Корреляционная диаграмма
Correlation diagram

мейства металлопротеиназ и регулирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, выход лейкоцитов из сосудистого русла в локус воспаления через эндотелиальный монослой сосудистой базальной мембраны, участвует в стимуляции про- и противовоспалительных реакций [25, 26].

Выводы

1. На фоне лечения риамилловиром отмечалось укорочение длительности симптомов НКВИ, в том числе одышки в 2 раза ($p < 0,05$), катаральных симптомов в 2,7 раза, лихорадки в 1,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с фавипиравиром;

2. Период реконвалесценции в группе пациентов, пролеченных риамилловиром, сопровождался увеличением уровня лейкоцитов и CD 3+ лимфоцитов в 1,9 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой с фавипиравиром, что отражало активацию клеточного иммунитета.

3. На фоне лечения риамилловиром, в динамике уровень ММП-9 был выше в 3 раза, чем в группе с фавипиравиром ($p < 0,05$), была вы-

явлена корреляционная связь между уровнем ММП-9 и длительностью клинических проявлений, уровнем ММП-9 и CD 4+ и CD 3+ лимфоцитами, отражающая кооперацию Т-клеточного звена с экспрессией ММП-9.

Заключение

В результате проведенного исследования установлена безопасность и эффективность препарата риамилловир в отношении COVID-19, в части сокращения выраженности и длительности симптомов. Более быстрая элиминация вируса из организма, благодаря противовирусному действию препарата риамилловир, позволяет быстрее купировать развитие инфекции (ограничить/снизить выраженность воспалительный процесс в лёгких) и, как следствие, восстановить нормальное функционирование систем организма.

Литература/References

1. Баранова Н.И., Ашчина Л.А., Болгова А.И., Лесина О.Н. Влияние фармакотерапии на иммунный ответ у пациентов с COVID-19. Казанский медицинский журнал. 2023; 104 (6): 805–812. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ322842>. EDN DRVDBS. [Baranova N. I., Ashchina L. A., Bolgova A. I., Lesina O. N. Vliyanie farmakoterapii na immunnyj otvet u patientsov s COVID-19. Kazanskij meditsinskij zhurnal. 2023; 104 (6): 805–812. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ322842>. EDN DRVDBS. (in Russian)]
2. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W-C. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. 2020; 181 (5): 1036–1045.e9. doi: [10.1016/j.cell.2020.04.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026).
3. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020; 17 (5): 541–543. doi: [10.1038/s41423-020-0401-3](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3).

4. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. 6 (1): 40–47. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.1.6>. [Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Osobennosti gematologicheskikh i gemostaziologicheskikh pokazatelej pri koronavirusnoj infektsii COVID-19 i vnebol'nicnoj pnevmonii. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. 6 (1): 40–47. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.1.6>. (in Russian)]
5. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Мальцев О.В., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинин Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотер.* 2021; 66 (5–6): 48–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. [Sabitov A. U., Kovtun O. P., Batskalevich N. A., Maltsev O. V., Zhdanov K. V., Esaulenko E. V., Tikhonova E. P., Kalinina Yu. S., Sorokin P. V., Chepur S. V., Stepanov A. V. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 5–6: 48–57. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57>. (in Russian)]
6. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Львов Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинин Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и химиотер.* 2021, 66; 5–6: 58–71. doi: <https://doi.org/110.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71>. [Sabitov A. U., Kovtun O. P., Batskalevich N. A., Lvov N. I., Zhdanov K. V., Esaulenko E. V., Tikhonova E. P., Kalinina Yu. S., Sorokin P. V., Chepur S. V., Stepanov A. V. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 5–6: 58–71. <https://doi.org/110.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71>. (in Russian)]
7. Сабитов А.У., Лioзнов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Ковтун О.П., Кузнецов П.Л. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата риамилловира в терапии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (5): 515–520. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202770>. [Sabitov A. U., Lioznov D. A., Zhdanov K. V., Tikhonova E. P., Esaulenko E. V., Kovtun O. P., Kuznetsov P. L. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti preparata riamilovira v terapii COVID-19. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2024; 96 (5): 515–520. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202770>. (in Russian)]
8. Сабитов А.У., Лioзнов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилловир для профилактики COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (3): 229–234. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. [Sabitov A. U., Lioznov D. A., Zhdanov K. V., Tikhonova E. P., Esaulenko E. V., Sorokin P. V. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata riamilovir dlya profilaktiki COVID-19. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2024; 96 (3): 229–234. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202652>. (in Russian)]
9. Холубар М., Субраманиан А., Пурингтон Н., Хедлин Х., Баннинг Б., Уолтер К.С. и др. Фавипиравир для лечения амбулаторных пациентов с бессимптомным или неосложненным COVID-19: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2. *Клин Инфекционный Дис.* 2021. 22.11.21266690. 2022. [Kholubar M., Subramanian A., Purington N., Kheadlin Kh., Banning B., Wolter K. S. i dr. Favipiravir dlya lecheniya ambulatornykh patsientov s bes-simptomnym ili neoslozhnennym COVID-19: dvoynoe slepoe randomizirovannoe platsebo-kontroliruемое issledovanie fazy 2. *Klin Infektsionnyj Dis*. 2021. 22.11.21266690. 2022. (in Russian)]
10. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020-6 (10): 1192–1198. doi: [10.1016/j.eng.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007). Epub 2020 Mar 18. PMID: 32346491- PMCID: PMC7185795.
11. Ара Первин Р, Насир М., Мурид М.М., Назнин Р, Ахмед С.Н. Ремдесивир и фавипиравир изменяют печёночно-почечный профиль у пациентов с COVID-19: перекрестное наблюдение в Бангладеш. *ijmsci*. 2021; 8: 5196–5201. [Ara Pervin R., Nasir M., Murshed M.M., Naznin R., Akhmed S.N. Remdesivir i favipiravir izmenyayut pechenochno-pochechnyj profil' u patsientov s COVID-19: perekrestnoe nabljudenie v Bangladesh. *ijmsci*. 2021; 8: 5196–5201. (in Russian)]
12. Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., Chen S., Zhang Y., Chen B., Lu M., Luo Y., Ju L., Zhang J. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol*. doi: [10.3389/fphar.2021.683296](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296).
13. Лу Ю., Лю Л., Яо Х., Ху Х., Су Дж., Сюй К. и др. Клинические результаты и концентрации балоксавира марбоксила и фавипиравира в плазме у пациентов с COVID-19: исследовательское рандомизированное контролируемое исследование. *Eur J Pharm Sci*. 2021; 157. [Lu Jyu., Ljyu L., Yao Kh., Khu Kh., Su Dzh., Sfyuj K. i dr. Klinicheskie rezul'taty i kontsentratsii baloksavira marbokсила i favipiravira v plazme u patsientov s COVID-19: issledovatel'skoe randomizirovannoe kontroliruемое issledovanie. *Eur J Pharm Sci*. 2021; 157. (in Russian)]
14. Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova I.P., Mutovina Z.Yu., Samsonova I.V., Kovalevskaya E.A., Zagrebneva A.I., Frolova N.F., Krlikova D.S., Kruglova T.S., Bobrikova E.N., Serdotetskova S.A., Manchenko O.V., Markova T.N., Chernov A.A., Lysenko M.A. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. *PULMONOLOGIYA*. 2020; 30 (2): 164–172. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172>.
15. Чжао Х, Чжэ Ц, Чжан С, Ли Джэ, Вэй М, Цинь Ю. и др. Тоцилизумаб в сочетании с фавипиравиром при лечении COVID-19: многоцентровое исследование с небольшой выборкой. *Биомед фармакотер.* 2021; 133. [Chzhao Kh., Chzhu Ts., Chzhan S., Li Dzh., Vej M., Tsin' Jyu. i dr. Totsilizumab v sochetanii s favipiraviroм pri lechenii COVID-19: mnogotsentrovое issledovanie s nebol'shoj vyborkoj. *Biomed farmakoter*. 2021; 133. (in Russian)]
16. Potapnev M.P. Cytokine storm. Causes and consequences. *Immunologiya*. 2021; 42 (2): 175–188. doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188>.
17. Nevzorova V.A., Tilik T.V., Gilifanov E.A., Vakhrusheva S.E., Panchenko E.A., Kudryavtseva V.A., Lukyanov P.A. Concentration of free metalloproteinase MMP9 and complex MMP9/TIMP1 in blood serum in patients with coexisting stable chronic obstructive lung disease and ischemic heart disease. *Pulmonologiya*. 2011; 2: 75–80. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80>.
18. Willeford A., Suetomi T., Nickle A., Hoffman H.M., Miyamoto S., Heller Brown J. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammatory activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis. *JCI Insight*. 2018 Jun 21; 3 (12). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97054>. PMID: 29925681- PMCID: PMC6124412.
19. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Carolina D' Avila-Mesquita*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112067>.
20. Volchkova E.V., Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Potential predictors of severe course and outcome of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2023-33 (2): 225–232. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232/>.
21. Nasr El-Din A., Ata K.A.E., Abdel-Gawad A.R., Fahmy N.F. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 4015–4025. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S329004>. PMID: 34611417- PMCID: PMC8487291.
22. Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based metaanalysis. *Life Sci*. 2020; 257: 118096. doi: [10.1016/j.lfs.2020.118096](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118096).
23. Ueland T., Holter J., Holten A. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J Infect*. 2020; 81: 41–43. doi: [10.1016/j.jinf.2020.06.061](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.061).
24. Liu L., Wang P., Nair M.S. et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*. 2020- 450–456. doi: [10.1038/s41586-020-2571-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7).
25. Василькова Т.В., Тимофеев А.Ю., Данович П.Ю., Барбачев К.И., Абакунич Н.С. Матриксные металлопротеиназы как медиатор патогенетических процессов. *Интернаука*. 2017; 27: 10–11. [Vasil'kova T.V., Timofeev A.Jyu., Danovich P.Jyu., Barbachev K.I., Abakunich N.S. Matriksnyye metalloproteinazy kak mediator patogeneticheskikh protsessov. *Internauka*. 2017; 27: 10–11. (in Russian)]

26. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016 Mar 15–44 (3): 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015. PMID: 26982353- PMCID: PMC4794754.

Поступила / Received 04.08.2024
Принята в печать / Accepted 14.08.2024

Информация об авторах

Сабитов Алебай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Москалёва Юлия Николаевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета; заведующая приёмным отделением инфекционной службы «Городской клинической больницы № 40», Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6281-4654

Хаманова Юлия Борисовна — д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета; врач-иммунолог «Городской клинической больницы № 40», Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9929-6531

Камаев Евгений Юрьевич — к. м. н., заведующий отделением лабораторной диагностики Областного клинического медицинского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 009-009-4742-4875

Кузнецов Павел Леонидович — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий инфекционным отделением № 2 ГАУЗ СО ГКБ № 40, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0002-3412-4872

Медведева Мария Дмитриевна — студентка 6-го курса Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0001-8107-2801.

About the authors

Alebay U. Sabitov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Yulia N. Moskaleva — postgraduate student, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Admissions Department of the Infectious Diseases Service, City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6281-4654

Yulia B. Khamanova — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Immunologist, City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9929-6531

Evgeny Yu. Kamaev — Ph. D. in Medicine, Head of the Laboratory Diagnostics Department of the Regional Clinical Medical Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 009-009-4742-4875

Pavel L. Kuznetsov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthiology, and Pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Infectious Diseases Department No. 2 of the City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0002-3412-4872

Maria D. Medvedeva — 6th year student of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0001-8107-2801.