

Цитокиновый шторм при новой коронавирусной инфекции и способы его коррекции

А. В. ЕРШОВ^{1,2}, В. Д. СУРОВА¹, *В. Т. ДОЛГИХ², Т. И. ДОЛГИХ³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Москва

³ Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований, Москва

Cytokine Storm in the Novel Coronavirus Infection and Methods of its Correction

A. V. ERSHOV^{1,2}, V. D. SUROVA¹, *V. T. DOLGIKH², T. I. DOLGIKH³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow

³ Center for External Quality Control of Clinical Laboratory Research, Moscow

Цель — на основании анализа 80 источников литературы, из которых отечественных 17,4% и зарубежных 82,6%, со средним импакт-фактором 11,94 (максимальное значение — 74,699), за 2014–2020 гг. выявить роль цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции, возникшей в конце 2019 г. В данном обзоре подробно рассмотрены возможные причины и патогенетические факторы развития синдрома цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции. Раскрыты результаты исследований по использованию различных принципов коррекции цитокинового шторма. Установлено, что причиной поражения лёгких и летального исхода при данной болезни является не само действие вируса, а гиперреакция иммунной системы организма в ответ на него. Ведущая роль в этом процессе принадлежит цитокиновому шторму, в том числе действию IL-6.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, шиповидный белок, S-белок, IL-6, антителозависимое усиление инфекции, ADE.

The aim of the study was to identify the role of cytokine storm in COVID-19, that emerged at the end of 2019, based on the analysis of 80 publications, including 17.4% Russian and 82.6% foreign publications for 2014–2020 with an average impact factor of 11.94 and a maximum of 74.699. This review includes an in-depth discussion of the possible causes and pathogenetic factors of cytokine storm syndrome development caused by COVID-19. The results of research on the use of various principles of cytokine storm correction are provided. It has been established that lung damage and the development of a fatal outcome are caused not by the virus itself, but by the hyperreaction of the body's immune system. The leading role in this process belongs to the cytokine storm, including the action of IL-6.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, spike protein, S-protein, IL-6, antibody-dependent infection enhancement, ADE.

Введение

В конце 2019 г. был обнаружен новый коронавирус SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила заболевание, вызываемое им, как коронавирусную болезнь 2019 г. (от англ. COroNaVirus Disease 2019 — COVID-19), а 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии, охватившей весь мир. COVID-19 был включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с особо опасными инфекциями (Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66). Существенный рост числа новых случаев заражения

данном вирусом демонстрирует актуальность поиска оптимального способа лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции исходя из понимания патогенеза болезни.

Цель исследования — выявление роли цитокинового шторма при COVID-19 и поиск способов его предотвращения.

Возбудителем новой коронавирусной болезни является оболочечный РНК-вирус SARS-CoV-2. Он относится к царству *Riboviria*, отряду *Nidovirales*, подотряду *Cornidovirineae*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду SARS [1]. К этому же роду относятся вирусы SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), которые вызвали вспышки острых респираторных заболеваний в 2003 и 2013–2015 гг., соответственно.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: E-mail: prof_dolgi@mail.ru

Отличие вируса SARS-CoV-2 от SARS-CoV и MERS-CoV состоит в том, что он характеризуется меньшим уровнем летальности (2,96%) [2], но большим уровнем контагиозности и вирулентности для человека [3].

Материал и методы

Нами было проанализировано 80 источников литературы, из которых отечественных 15,6% и зарубежных 84,4%, со средним импакт-фактором 12,182 (максимальное значение — 74,699), за 2014–2020 гг. На основании этих данных нами был описан и визуализирован патогенез новой коронавирусной инфекции, выявлена роль цитокинового шторма, в том числе IL-6, рассмотрены причины антителозависимого усиления иммунного ответа. А также удалось найти точки приложения терапии для предотвращения гиперактивации иммунной системы и провести оценку статистических данных по эффективности применения рассматриваемой терапии.

Результаты исследования

Вирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к клеткам человека, экспрессирующим ангиотензинпревращающий фермент-2 (angiotensin converting enzyme, ACE2). Этот фермент главным образом находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток сосудов, а также гладкомышечных клеток многих органов. ACE2 не экспрессируется иммунными клетками [4, 5]. Однако иммунные клетки тоже могут быть потенциально инфицированы вирусом SARS-CoV-2, что наблюдалось при таких коронавирусных инфекциях, как SARS-CoV и MERS-CoV [6, 7]. Таким образом, весьма вероятно, что существуют и другие рецепторы для проникновения вируса в различные типы клеток.

Весной 2020 г. было выяснено, что аналогично ситуации с SARS-CoV, рецептор-CD147 (cluster of differentiation 147), называемый также базигином (BSG) или индуктором внеклеточной матрицы металлопротеиназы (EMMPRIN), также выступает в роли рецептора для SARS-CoV-2 [8]. Он относится к иммуноглобулинам суперсемейства, присутствующих в крови человека в физиологических условиях. Интересно, что этот же рецептор используют для проникновения и репликации некоторые другие вирусы, такие как ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека-1) и вирус кори, а также плазмодии малярии [9].

На основании экспериментальных данных было выявлено, что CD147 играет важную роль в регуляции работы таких систем организма, как сердечно-сосудистая [10], нервная [11] и иммунная. Дальнейшие исследования подтвердили гипотезу о том, что CD147 является рецептором для SARS-CoV-2: противовирусные тесты *in vitro* показали, что меплазумаб (анти-CD147 гуманизированное антитело) значительно ингибирует проникновение вирусов в клетки хозяина [12]. Меплазумаб способствовал клиренсу вируса, а также

снижал уровень лимфоцитов и С-реактивного белка (СРБ) до нормы [12]. Процент выздоровления при лечении меплазумабом пациентов с тяжёлыми и критическими проявлениями COVID-19 был выше по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение [12].

Процесс развития цитокинового шторма при COVID-19 происходит следующим образом. Проходя в ACE2-позитивные клетки, SARS-CoV-2 начинает реплицироваться [6]. Репликация вируса оказывает сильное цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая их пироптоз, индуцирующий синтез интерлейкина- 1β (IL 1β) и IL 18 [6]. Высвобождающиеся при гибели заражённых клеток эндогенные «сигналы опасности» (danger-associated molecular patterns, DAMPs) вносят дополнительный вклад в развитие гиперактивации иммунной системы, в так называемый цитокиновый шторм.

Синдром цитокинового шторма или гиперцитокинемии — это потенциально опасная патологическая активация иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и НК-клеток (natural killer cells) с высвобождением ими различных воспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, колониестимулирующих факторов (Г-КСФ — гранулоцитарный, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный), факторов некроза опухоли (ФНО α) и других медиаторов воспаления [13–18]. Суть цитокинового шторма состоит в неконтролируемой выработке огромного количества этих медиаторов, активирующих иммунные клетки, тем самым способствуя высвобождению последними новой порции медиаторов вследствие наличия положительной обратной связи между этими процессами. Таким образом, формируется порочный круг, вызывающий разрушение тканей в очаге воспаления и распространение воспалительного процесса на соседние ткани, и по мере развития, приобретая системный характер.

Цитокиновый шторм неизбежно сопровождается повышенной генерацией активных форм кислорода (АФК) иммунными клетками и развитием окислительного стресса. Причиной усиления свободнорадикальных процессов при стрессе является гипоксия тканей, вызываемая гиперкапноэемией. Гипоксия нарушает структуру и функции митохондриальной ДНК, что инициирует сдвиги синтеза компонентов дыхательной цепи, приводящие к нарастанию уровня супероксид-анион радикала [19, 20]. Дополнительная стимуляция данного процесса связана с деятельностью эндонуклеаз, инициируемых увеличением внутриклеточной концентрации кальция при развитии окислительного стресса [19, 20].

Воспалительные цитокины и АФК воздействуют на клетки лёгочного эпителия и эндотелия,

что приводит к разрушению межклеточных контактов, заполнению интерстициального пространства альвеол жидкостью и нарушению газообмена в лёгких [21], и, как следствие, к развитию дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [21]. В лёгких вследствие воспалительной реакции наблюдается массивная инфильтрация лимфоцитами, нейтрофилами и макрофагами, происходит диффузное повреждение альвеол с формированием гиалиновых мембран, капиллярных микротромбов, микроинфарктов и геморрагий [22, 23].

Наряду с активацией иммунных клеток SARS-CoV-2 подавляет интерфероновый ответ клетки [24]. Основываясь на исследованиях по SARS-CoV, можно предположить, что множественные структурные и неструктурные белки вируса SARS-CoV-2 также выступают в роли антагонистов интерфероновых реакций, как и белки вируса SARS-CoV [24, 25]. Антагонизм возникает на различных стадиях интерфероновой сигнальной цепи. Во-первых, путём предотвращения PRR-распознавания (pattern recognition receptors) вирусной РНК через TBK1-ингибитор (TANK Binding Kinase 1) субъединицы ядерного фактора $IKK\epsilon$ (I-kappa-B kinase epsilon), TRAF3 (TNF (tumor necrosis factor) Receptor Associated Factor 3) и IRF3 (Interferon regulatory factor 3) [24, 25]. Во-вторых, путём предотвращения нисходящей интерфероновой сигнализации через STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) [24]. В-третьих, путём содействия деградации мРНК хозяина и ингибирования трансляции белка хозяина [24]. Весьма вероятно, что по крайней мере некоторые из этих путей имеют место быть при действии SARS-CoV-2. Антагонизм интерферонического ответа способствует репликации вируса, усилению его цитопатического действия, повышенному высвобождению продуктов пироптоза, которые в дальнейшем индуцируют aberrантные воспалительные реакции.

В спектре цитокинов, участвующих в патогенезе синдрома цитокинового шторма при COVID-19, ключевое значение имеет IL-6, который по механизму положительной обратной связи активизирует Th17-клетки, Tfh-клетки (T follicular helper cells), CD8⁺ Т-лимфоциты и другие иммунные клетки, вызывая гиперреакцию иммунной системы [24]. IL-6 является плеiotропным цитокином. Он функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных биологических процессов, связанных с локальным и системным воспалением, метаболизмом и туморогенезом.

Своей плеiotропностью IL-6 обязан уникальной сигнальной системе, состоящей из IL-6-рецептора (IL-6R) и нисходящих сигнальных молекул. IL-6R состоит из двух цепей: IL-6-связывающей

цепи (IL-6R α) и трансмембранного белка gp130 (130 kDa glycoprotein; IL-6R β), являющегося сигнальным рецептором [24]. Нисходящая сигнальная трансдукция опосредуется, в свою очередь, JAKs (Janus kinases) и STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) [24].

IL-6 может передавать сигналы по двум основным путям: через цис-передачу (классический вариант) и транс-передачу (рис. 1) [26]. При передаче цис-сигналов IL-6 связывается с мембраносвязанным рецептором IL-6 (mIL-6R) в комплексе с gp130. Мембранный IL-6R α экспрессируется лишь на некоторых клетках (макрофагах, нейтрофилах, CD4 Т-клетках, гепатоцитах, пододцитах, мегакариоцитах и специализированных клетках эпителия кишечника) в отличие от gp130 (IL-6R β), который экспрессируется практически всеми клетками организма. Однако в кровяном русле и тканях присутствует растворимая форма этой цепи (sIL-6R α). Её функция состоит в предохранении IL-6 от ферментного расщепления, увеличении продолжительности его жизни, а также связывании и активации клеток, не экспрессирующих мембранный IL-6R α , в комплексе с IL-6 и gp130. Этот процесс называется транс-сигнализацией [24].

Активация передачи сигналов в рамках цис-передачи приводит к плеiotропным эффектам на приобретённый иммунитет (В- и Т-клетки), а также врождённую иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK)), которые вносят вклад в возникновение цитокинового шторма [27, 28].

Помимо классической сигнализации и транс-сигнализации, при исследовании коронавирусной инфекции был открыт новый механизм сигнализации IL-6, транс-презентация, суть которого заключается в том, что IL-6 связывается с IL-6R α на мембране специализированных дендритных клеток и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток [24]. Именно этот механизм предположительно играет ключевую роль в реализации потенциала IL-6 относительно формирования «патогенной» субпопуляции Th17-клеток [24].

Положение о ключевой роли IL-6 в патогенезе COVID-19 подтверждается данными многочисленных исследований, свидетельствующими об увеличении концентрации этого цитокина в сыворотке крови пациентов при тяжёлой форме заболевания [29–31]. По данным метаанализа, у пациентов ($n=1302$) с тяжёлым течением COVID-19 уровень IL-6 был выше в 3 раза по сравнению с пациентами с лёгким или умеренным течением заболевания: его базальная концентрация коррелировала с развитием двустороннего поражения лёгких и степенью выраженности лихорадки [32].

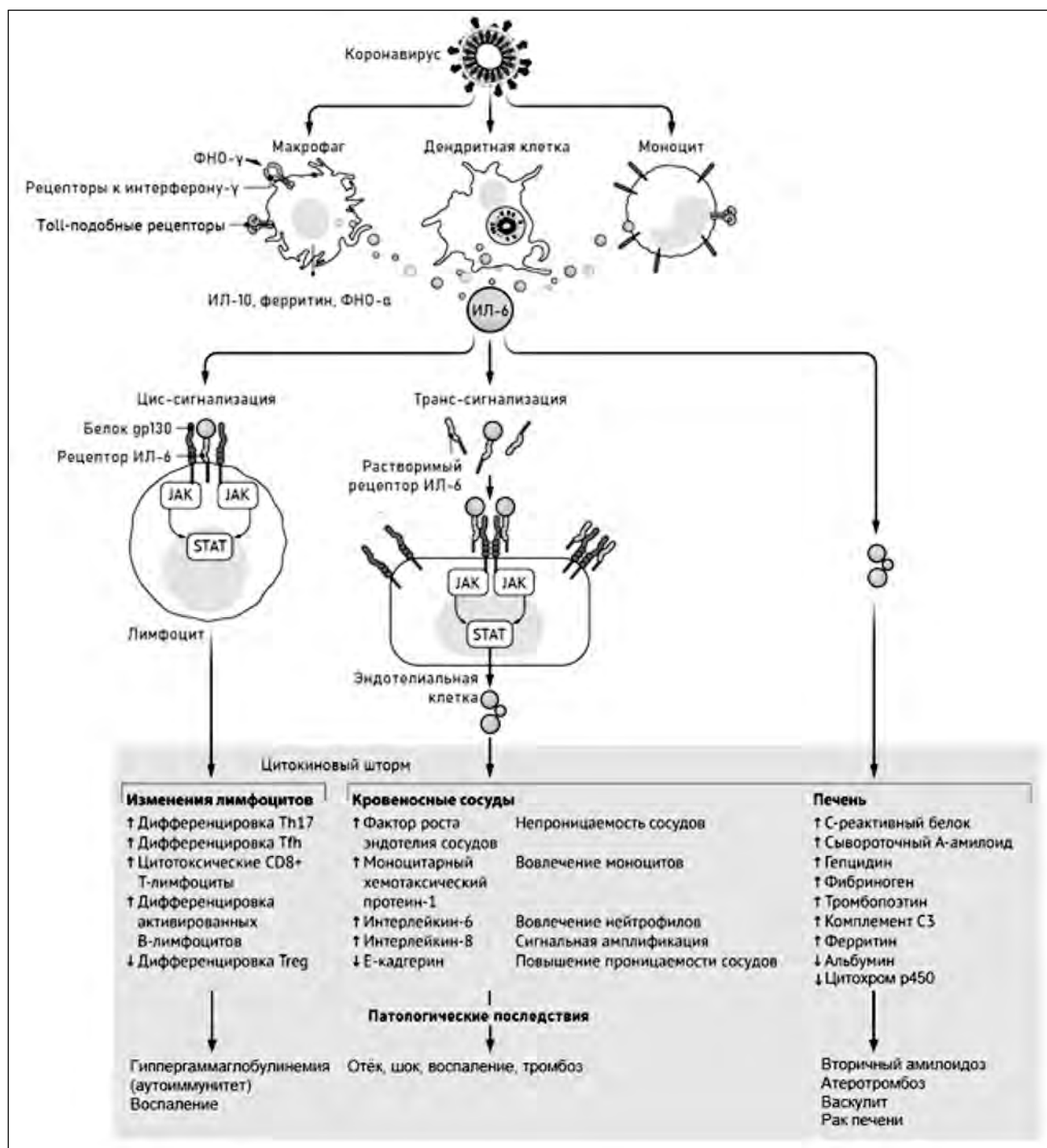


Рис. 1. Пути передачи сигналов IL-6 и патологические последствия (на основании данных литературы) [26–28].

Примечание. JAK – janus-kinase; STAT – signal transducer and activator of transcription.

В других исследованиях было показано, что увеличение концентрации IL-6 ассоциируется с прогрессированием ОРДС и высоким риском летального исхода [33].

Риск развития тяжёлого течения COVID-19 возрастал при уровне IL-6 более 55 пг/мл, а летальности — при его уровне более 80 пг/мл [24]. У пациентов, находившихся в критическом состоя-

нии, увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови коррелировало с распространённостью воспаления лёгких (более 50%), по данным компьютерной томографии (КТ), и выраженным снижением числа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, В-клеток, NK-клеток, моноцитов, эозинофилов и базофилов в периферической крови [34]. Ещё в одном исследовании было установлено, что повы-

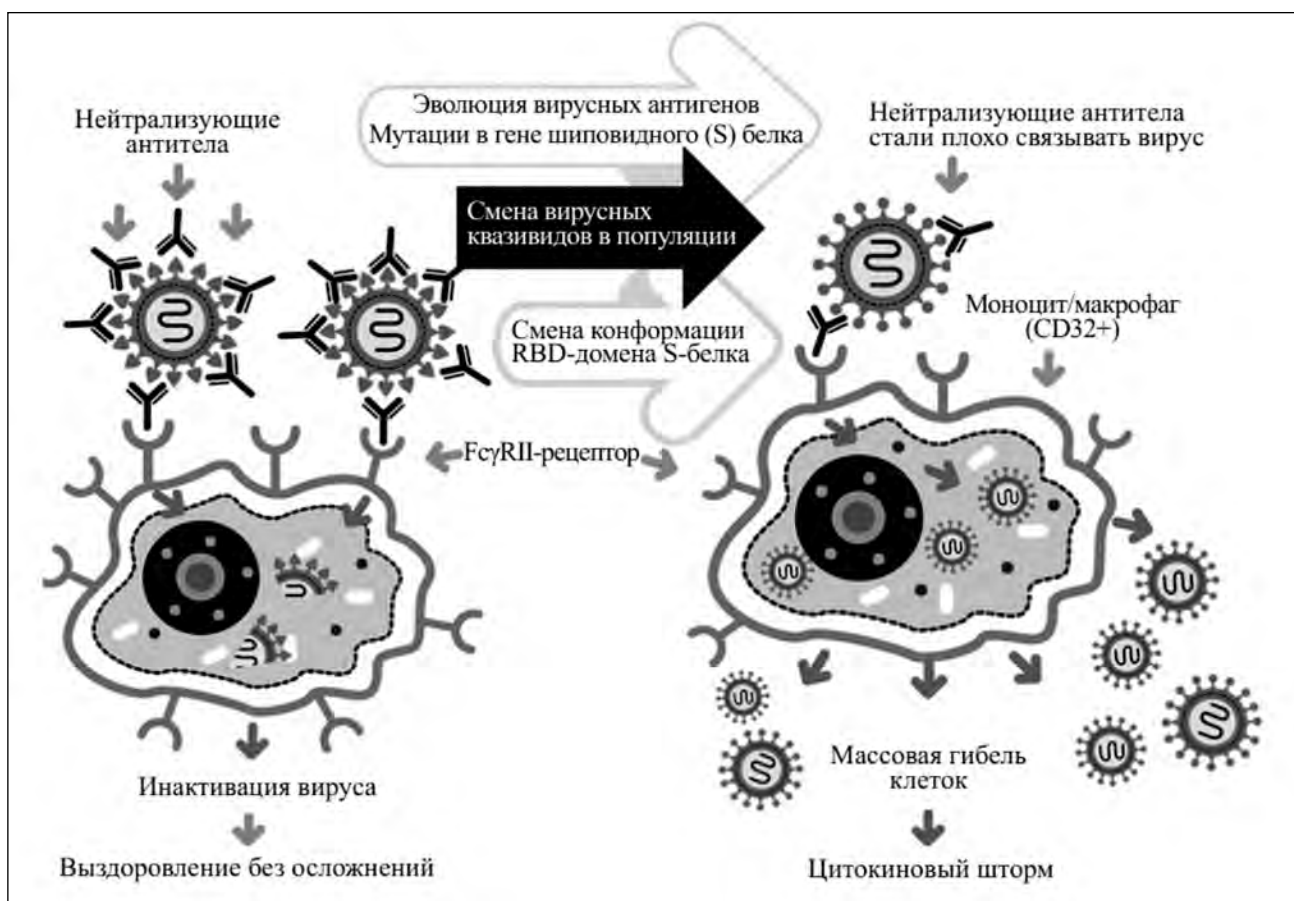


Рис. 2. Схема антителозависимого усиления иммунного ответа для коронавируса SARS-CoV [36].

Примечание. Слева представлен сценарий «правильного» иммунного ответа на коронавирус: нейтрализующие антитела способствуют элиминации вируса из организма. Справа — сценарий «иммунопатологии», возникающей при изменении антигенных детерминант S-белка коронавируса.

шение концентрации IL-6 ассоциировалось с потребностью в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и являлось предиктором развития дыхательной недостаточности (IL-6 > 80 пг/мл; AUC (от англ. Area Under the Curve) = 0,98) [35].

Существует гипотеза, согласно которой цитокиновый шторм, будучи осложнением у больных COVID-19, является следствием антителозависимого усиления иммунного ответа (от англ. antibody dependent enhancement — ADE). Это явление характерно для коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV. Суть явления заключается в том, что связывание вируса происходит не с нейтрализующими антителами, а с субоптимальными (не нейтрализующими), что индуцирует проникновение вируса в иммунные клетки, и вызывает их массовую гибель (рис. 2) [36]. Нейтрализующие антитела прочно связывают вирус, и, оказавшись внутри лейкоцита, он не может освободиться от данных антител и подвергается разрушению протеазами и РНК-азами, а неустойчивый комплекс с субоптимальными антителами разрушается внутри иммунной клетки — вирус легко освобождается от незначительного количества данных антител и

реплицируется, вызывая усиление иммунного ответа и, как следствие, цитокиновый шторм.

При ADE специфические антитела (IgG) формируют несовершенные, недостаточно прочные комплексы с вирусом, помогая ему заражать лейкоциты, экспрессирующие FcγRII (Fcγ-рецептор, он же CD32) [37–39]. Комплекс антитела с вирусом связывается с FcγRII-рецептором лейкоцитов и поглощается этими клетками. В физиологических условиях этот процесс должен приводить к разрушению вируса внутри лейкоцита (левая часть рис. 2). Однако при ADE вирус, освободившись от субоптимальных антител, начинает репликативный цикл внутри лейкоцита (правая часть рис. 2) [37–45].

Этот процесс характерен для вируса SARS-CoV, однако можно предположить, что SARS-CoV-2 тоже вызывает ADE и делает это по сходному механизму [36], поскольку степень гомологии геномов SARS-CoV-2 и SARS-CoV составляет 79% [6].

Для того чтобы лучше понять разницу между SARS-CoV и SARS-CoV-2, обратимся к строению их шиповидных белков (S-белков). Важно отметить, что в процессе своего созревания и функци-

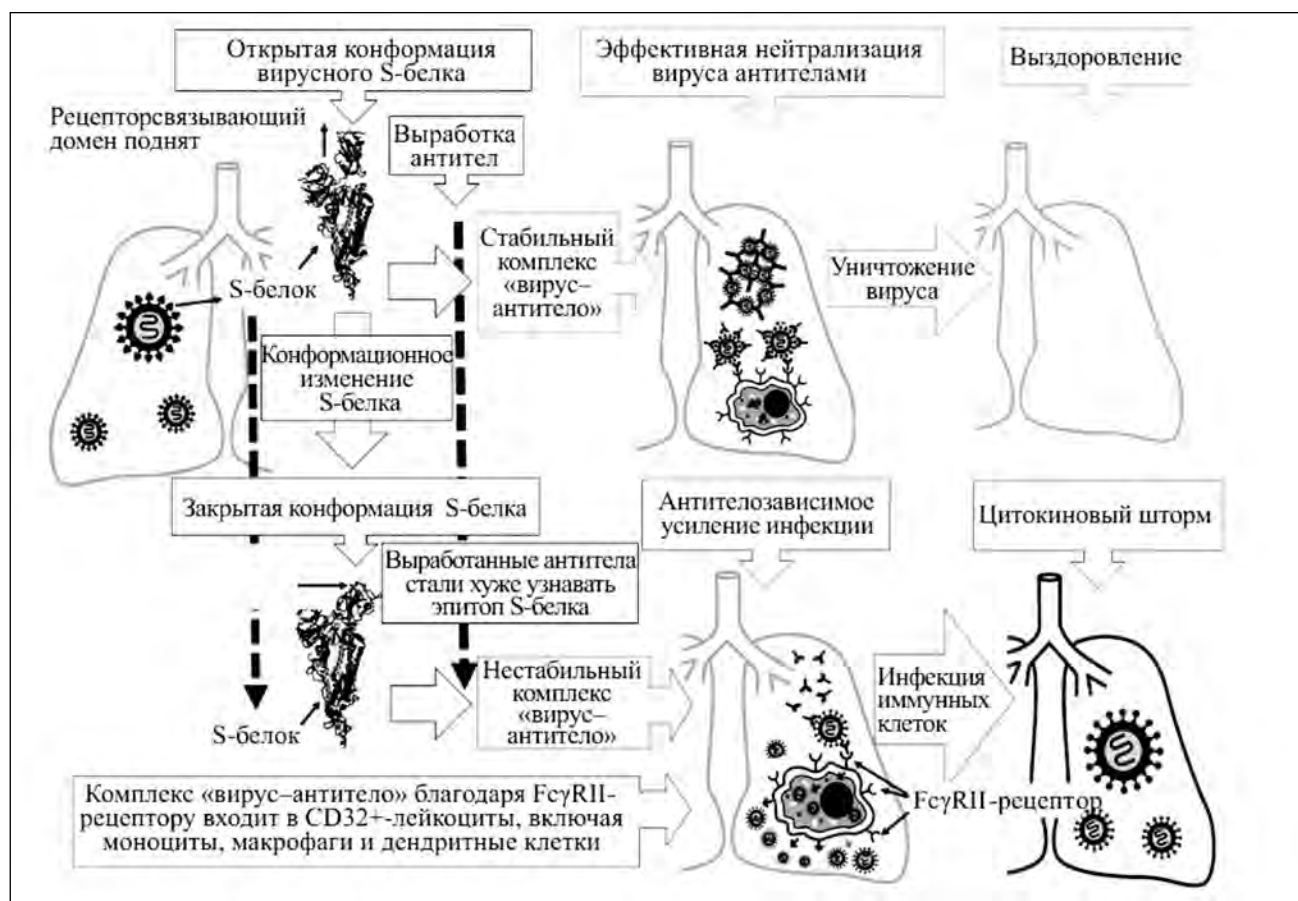


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая гипотезу о взаимосвязи молекулярных характеристик S-белка и патогенеза заболевания COVID-19 (на основании источников литературы) [36].

онирования S-белок может претерпевать ряд трансформаций в виде конформационных изменений. S-белок вируса SARS-CoV-2 функционирует в виде тримера: он образован тремя одинаковыми молекулами, которые кодируются одним и тем же геном. Каждая из таких молекул распадается на две субъединицы S1 и S2 [36]. S1-субъединица может находиться в двух конформациях — открытой и закрытой: рецепторсвязывающий домен (RBD-домен), содержащийся в S-белке, или поднят, или опущен. В работе Y. Jia и соавт. [46] показано, что RBD-домен S-белка вируса SARS-CoV-2 большую часть времени находится в закрытом состоянии. Такая форма белка является слабо иммуногенной и приводит к связыванию вируса с субоптимальными антителами, и, как следствие, к ADE. При приближении к рецептору ACE2 RBD-домен поднимается и связывается с ним, причём связывание это характеризуется более высокой константой, чем для RBD-домена S-белка вируса SARS-CoV-1.

По мнению Y. Jia и соавт., для вируса SARS-CoV-1 более характерна открытая конформация RBD-домена, а для SARS-CoV-2 — закрытая [36]. Таким образом, одна из субъединиц шиповидного

белка способна к значительным конформационным перестройкам и может существовать по меньшей мере в двух конформационных состояниях. Есть данные, свидетельствующие в пользу того, что только в открытой конформации (с открытым RBD-доменом) вирус провоцирует выработку нейтрализующих антител [36]. Если вирус с открытой формой S-белка быстро элиминируется антителами, то вирус с закрытой формой хуже связывается с антителами, и, согласно данной гипотезе, может провоцировать ADE [6] (рис. 3) [36].

Существует ещё одна гипотеза, связанная с антителозависимым усилением иммунного ответа. Согласно этой гипотезе, ADE может быть обусловлено антигенным дрейфом, происходящим за счёт мутаций кодирующего S-белок гена [36], которые приводят к изменению как конформационных, так и линейных антигенных детерминант. На основании тщательного анализа изменчивости аминокислот в разных белках вируса SARS-CoV-2 в массиве данных, состоящем из нескольких тысяч последовательностей [36], была выявлена взаимосвязь между вариабельностью аминокислот и их пространственным расположением на поверхностных антигенных детерминантах вируса.

Более доступная для антител часть молекулы S-белка, а именно S1-субъединица, включающая RBD-домен, имеет большее количество вариабельных аминокислот [47], в то время как белки, скрытые внутри капсида вируса, или белки, не попадающие в капсид, состоят из более консервативных аминокислот [36]. По мнению Ю. Д. Нечипуренко, А. А. Анашкиной и др., эта изменчивость объясняется антигенным дрейфом [36]. Вирус меняет аминокислоты, чтобы изменить антигенные эпитопы и ускользнуть от нейтрализующих антител организма. Меняясь в определённых позициях S-белка, эти аминокислоты могут сдвигать равновесие, делая открытую, либо закрытую конформацию S-белка термодинамически более выгодной и преобладающей. Каждая такая замена будет приводить к сменам антигенных детерминант с вытекающими последствиями.

Раскрытие механизмов развития и прогрессирования болезни, ассоциированной с SARS-CoV-2, привело к разработке и внедрению средств и подходов её терапии и профилактики. Терапия при цитокиновом шторме принципиально подразделяется на этиотропную и патогенетическую. Первая подразумевает предотвращение активации гиперреакции иммунной системы, вторая — к её минимизации.

К этиотропной терапии можно отнести методы использования плазмы реконвалесцентов, нейтрализующих моноклональных антител, химерного белка ACE2-IgG, и вакцины против S2-субъединицы S-белка вируса.

Использование гипериммунной плазмы реконвалесцентов с содержанием высокоаффинных противовирусных антител — распространённый метод лечения особо опасных инфекций, применяемый многие десятилетия. Об эффективности такого способа лечения больных COVID-19 было впервые заявлено учёными В. Zhang и соавт. из Китая [48]. В рамках их исследования была введена аллогенная плазма реконвалесцентов четырём пациентам, в том числе беременной женщине, находившихся в критическом состоянии, в результате чего удалось спасти всех четверых. К. Дуан и соавт. [49] вводили плазму реконвалесцентов, содержащую противовирусные антитела, десятичным пациентам в тяжёлом состоянии в титре, превышающем 1:640, и получили положительный клинический результат у всех десятичных: повышение сатурации кислорода в течение 3 сут и снижение концентрации С-реактивного белка.

Использование нейтрализующих моноклональных антител продолжает методологию лечения с помощью плазмы реконвалесцентов, однако доля нейтрализующих антител в генно-инженерном препарате составляет 100% по сравнению с плазмой, где их содержание незначительно. В дополнение к этому, отсутствуют риски, возни-

кающие при переливании компонентов крови переболевших доноров, что делает терапию более безопасной. Многие учёные отмечают, что получение такого рекомбинантного нейтрализующего агента станет поворотной точкой в терапии больных COVID-19 [50, 51], поэтому усилия большого числа исследователей направлены на разработку именно в данной области.

В качестве альтернативы моноклональным антителам высокоперспективным выглядит разработка и использование нейтрализующих агентов на основе наноантител — однодоменных антител, имеющих в своей структуре только тяжёлую цепь, которые были обнаружены у семейства верблюжьих [52]. Преимущества наноантител перед классическими антителами состоят в их небольшом размере (~15 кДа) и других структурных особенностях, что обеспечивает лучшее проникновение в ткани и распознавание необычных эпитопов, недоступных для классических антител [53]. Наноантитела активно применяются для разработки нейтрализующих препаратов при различных инфекциях, включая SARS-CoV и MERS-CoV. Было выявлено, что специфичные в отношении SARS-CoV и MERS-CoV наноантитела могут обладать выраженной кросс-нейтрализацией и в отношении SARS-CoV-2, что может способствовать существенному ускорению разработки нейтрализующего агента для лечения больных COVID-19 [51].

Использование ингибирующей активность ИЛ-6 моноклональных антител (мАТ) (например, тоцилизумаб — ТЦЗ, сарилумаб — САР) является крупным достижением в лечении синдрома цитокинового шторма [54], в том числе при COVID-19 [55, 56]. Уже на следующий день после инфузии ТЦЗ у пациентов отмечалось улучшение состояния: температура тела нормализовывалась, тяжесть общих симптомов снижалась, уменьшалась потребность в ИВЛ (у 75% пациентов в течение 5 дней), исчезали признаки «матового стекла», по данным КТ, а также нормализовались уровень лимфоцитов и концентрация СРБ (84,2%). Причём лечение ТЦЗ следует начинать, по мнению авторов, как можно раньше при наличии признаков трансформации умеренной формы заболевания в тяжёлую, при появлении диффузных очагов «матового стекла» на КТ-снимках, а также при повышении концентрации ИЛ-6.

Ещё один метод этиотропной терапии — использование химерного белка ACE2-IgG [57]. В результате исследований *in vitro* была выявлена высокая способность химерного белка, состоящего из внеклеточного ACE2-домена и Fc-части IgG1, нейтрализовать вирус [35]. ACE2-IgG связывает свободный вирус путём блокировки его S-белка и предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Преимуществом такого

терапевтического агента перед моноклональными антителами является устойчивость к мутации вируса и ускользанию его тем самым от антител. Взаимодействие химерного белка с вирусом происходит тем же участком, что и ACE2 на клетках, в связи с чем у вируса отсутствует возможность инфицировать клетки с помощью ускользания от растворимого ACE2-IgG.

И последний из рассматриваемых методов этиотропной терапии — применение вакцины против S2-субъединицы S-белка. Есть вероятность, что вакцина, нацеленная на вирусы с открытой формой S-белка, также может провоцировать ADE при появлении в организме человека вируса с закрытой формой этого белка. Закрытая форма может появиться в результате инфекции вирусом, у которого эта форма стабилизирована генетически. Испытания именно такой вакцины, нацеленной исключительно на открытую форму S-белка, проводит компания «Модерна» (Moderna Inc., Кембридж, США) и ряд других разработчиков [36]. Однако вакцины, нацеленные на S1-субъединицу шиповидного белка, предположительно могут провоцировать ADE. Это явление проявится с большой вероятностью при попадании вируса с преобладающей закрытой конформацией S-белка в организм, провакцинированный вирусом или генетическим материалом, с преобладающей открытой формой. Если гипотеза относительно антителозависимого усиления иммунного ответа верна [36], то для общего решения проблемы очень важно, чтобы вакцина не была нацелена на RBD-домен и на S1-субъединицу в целом. Вакцина с меньшей вероятностью спровоцирует ADE, если будет нацелена на S2-субъединицу S-белка или другие консервативные антигенные детерминанты вирусных белков [58].

Методы, относящиеся к патогенетической терапии, включают в себя блокаду провоспалительных цитокинов, применение клеточной терапии, связанной с мезенхимальными стволовыми клетками и с НК-клетками, а также метод активации транскрипционного фактора Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2).

На данный момент для лечения COVID-19 ведутся клинические испытания средств, блокирующих цитокины или их рецепторы, относительно IL-6 (сарилумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб) [55–61], IL-1 β (анакинра) [62, 63], IFN- γ (эмапалумаб) [63], TNF- α (адалиумаб) [64], GM-CSF (намилумаб) [65], CCR5 (леронлимаб) [66]. С учётом того, что время полувыведения ТЦЗ из организма составляет более 7 дней, целесообразным является введение данного препарата пациентам до начала проявления симптомов цитокинового шторма. Вместе с тем, ведутся исследования по использованию ингибиторов янус-киназы (janus-kinase, JAK), например, барицитиниба, федрати-

ниба и руксолитиниба [60, 67–72]. Однако следует отметить, что ингибиторы JAK могут быть противопоказаны при смешанных инфекциях по причине снижения иммунореактивности [73]. Также, по мнению китайских исследователей, потенциальным средством для смягчения цитокинового шторма является мелатонин, обладающий противовоспалительными свойствами [74].

Использование клеточной терапии, связанной с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), широко распространено в регенеративной медицине благодаря иммуномодулирующему и противовоспалительному действию. В проведённых ранее исследованиях [75] было обнаружено, что инфузия аллогенных МСК влияет на степень выраженности интерстициального фиброза лёгких, способствуя его уменьшению. МСК мигрируют в очаг воспаления и экскретируют экзосомы, содержащие противовоспалительные цитокины, факторы роста и микроРНК, способствующие уменьшению интерстициального воспаления [6]. Это нашло применение в лечении ОРДС [76]. Таким образом, можно предположить, что применение МСК при тяжёлой пневмонии, ассоциированной с COVID-19, может являться эффективным средством лечения и профилактики, предотвращающим постпневмонический фиброз и хроническую дыхательную недостаточность у тяжёлых коморбидных пациентов.

Другой вид клеточной терапии основан на применении адаптивной иммунотерапии с помощью аллогенных НК-клеток. Препарат «CYNK-001» на основе НК-клеток, полученных из гемопоэтических стволовых клеток плаценты, был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения пневмонии при COVID-19 [77]. Особое внимание привлекает ещё одно клиническое испытание генно-модифицированных НК-клеток с химерными рецепторами на основе NKG2D и ACE2. Ожидается, что внутриклеточная часть вызовет цитотоксическую реакцию, тем самым специфически уничтожив инфицированные клетки, а внеклеточная часть химерных рецепторов за счёт ACE2 либо NKG2D вступит во взаимодействие с поверхностью клеток, инфицированных SARS-CoV-2. Помимо этого, генно-модифицированные НК-клетки будут выделять суперагонист IL-15 для стимуляции обычных НК-клеток и блокатор GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) для купирования цитокинового шторма [78].

Последний из представленных методов патогенетической терапии — метод активации транскрипционного фактора Nrf2, обеспечивающего функционирование клеток в условиях электрофильного и окислительного стресса [27]. Nrf2 управляет экспрессией генов, участвующих в антиоксидантном ответе, редокс-гомеостазе, биогенезе митохондрий и других про-

цессах. Активация этих генов защищает клетки от развития воспаления [79]: повышается экспрессия гемоксигеназы (HO1), ответственной за деградацию провоспалительных свободных гемов и образование противовоспалительных соединений, таких как СО и билирубин; НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы (NQO1), обладающей антиоксидантной активностью; а также ключевых ферментов биосинтеза глутатиона — основного клеточного антиоксиданта. Nrf2 также выступает в роли транскрипционного репрессора, снижающего количество мРНК и белков (цитокинов воспаления IL-1 β , IL-6 и TNF) в макрофагах [80]. Защитная роль активации Nrf2 при различных воспалительных реакциях продемонстрирована во многих экспери-

ментах на клетках эпителия дыхательных путей и сосудистого эндотелия [27].

Заключение

Таким образом, цитокиновый шторм играет ведущую роль в высоком уровне летального исхода, с ним связывают повреждение ткани и в некоторых случаях именно на него можно опираться при постановке диагноза COVID-19 при отрицательных тестах ПЦР. Новая коронавирусная инфекция опасна именно эффектами, вызываемыми гиперактивацией иммунной системы организма, а не самим вирусом. В связи с этим терапия должна быть направлена главным образом на купирование цитокинового шторма или минимизацию его действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
- who.int [Internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-37. Geneva: World Health Organization. [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20201005-weekly-epi-update-8.pdf>
- Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *The New England journal of medicine* 2020; 382 (13): 1199–1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
- Ziegler C., Allon S., Nyquist S., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020; 181(5): 1016–1035. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035.
- Wu C., Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor for COVID-2019, has significant expression in nasal and mouth tissue and is co-expressed with TMPRSS2 and not co-expressed with SLC6A19 in the tissues. *Research Square* 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-16992/v1.
- Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. — 2020. — Т. 11. — № 1. — С. 7–20. / Baklaushv V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubaliyeva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical Practice* 2020; 11 (1): 7–20. [in Russian]. doi:10.17816/clinpract26339.
- Chu H., Zhou J., Wong B.H., Li C., Chan J.F., Cheng Z-S. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis* 2016; 213 (6): 904–914. doi:10.1093/infdis/jiv380.
- Wang K., Chen W., Zhou Y-S., Lian J-Q., Zhang Z., Du P. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.14.988345.
- Zhang M.Y., Zhang Y., Wu X.D., Zhang K., Lin P., Bian H-J. et al. Disrupting CD147-RAP2 interaction abrogates erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Blood* 2018; 131(10): 1111–1121. doi:10.1182/blood-2017-08-02918.
- Seizer P., Gawaz M., May A.E. Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Res* 2014; 102 (1):17–23. doi:10.1093/cvr/cvu035
- Kanyenda L.J., Verdile G., Martins R., Meloni B.P., Chieng J., Mastaglia F. et al. Is cholesterol and amyloid- β stress induced CD147 expression a protective response? Evidence that extracellular cyclophilin A mediated neuroprotection is reliant on CD147. *J Alzheimer's Dis* 2014; 9 (3): 545–556. doi:10.3233/JAD-131442
- Bian H., Zheng Z-H., Wei D., Zhang Z., Kang W-X., Hao C-Q. et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *MedRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.21.20040691.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumo-
- nia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wang Z., Yang B., Li Q., Wen L., Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (15): 769–777. doi:10.1093/cid/ciaa272.
- Liu Y., Zhang C., Huang F., Yang Y., Wang F., Yuan J. et al. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Nat Sci Rev* 2020; 7 (6): 1003–1011. doi:10.1093/nsr/nwaa037.
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Whang H. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102789. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- Xu B., Fan C.Y., Wang A.L., Zou Y.L., Yu Y.H., He C. et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infection* 2020; 81 (1): 51–60. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.012.
- Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В. Молекулярные механизмы окислительного стресса. *Вестник интенсивной терапии*. — 2016. — № 3. — С. 13–21. / Grebenchikov O.A., Zabelina T.S., Filippovskaya Z.S., Gerasimenko O.N., Plotnikov E.Y., Likhvantsev V.V. Molekulyarnye mekhanizmy oksiditel'nogo stressa. *Vestnik Intensivnoi Terapii* 2016; 3: 13–21. [in Russian]
- Ярыгина Е.Г., Прокотьева В.Д., Бохан Н.А. Окислительный стресс и его коррекция карнозином. *Успехи современного естествознания*. — 2015. — № 4. — С. 106–113. / Yarygina E.G., Prokop'eva V.D., Bokhan N.A. Oxidative stress and its correction by carnosine. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya* 2015; 4: 106–113 [in Russian]
- Зиновкин Р.А., Гребенчиков О.А. Активация транскрипционного фактора NRF2 как подход к предотвращению цитокинового шторма при COVID19. *Биохимия*. — 2020. — Т. 85. — № 4. — С. 978–983. / Zinovkin R.A., Grebenchikov O.A. Aktivatsiya transkriptsionnogo faktora NRF2 kak podkhod k predotvrashcheniyu tsitokinovogo shthora pri COVID19. *Biochemistry* 2020; 85 (4): 978–983. [in Russian] doi:10.31857/S0320972520070118.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (4): 420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Heide R.S. et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7): 681–686. doi:10.1101/2020.04.06.20050575.
- Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. — 2020. — Т. 58. — № 3. — С. 245–261. / Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2020; 58 (3): 245–261 [in Russian] doi:10.14412/1995-4484-2020-245-261.
- Siu K.L., Chan C.P., Kok K.H., Woo P.C., Jin D.Y. Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain. *Cellul Mol Immunol* 2014; 11: 141–149. doi:10.1038/cm.2013.61.
- biochemmack.ru [интернет]. Цитокиновый шторм при различных вариантах течения COVID-19 [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: https://www.biochemmack.ru/news/tsitokinovyj_shorm_pri_razlichnykh_variantakh_techeniya_covid_19/ biochemmack.ru [internet].

- Tsitokinovyy shtorm pri razlichnykh variantakh tekhnii COVID-19 [dostup ot 04.10.2020]. Dostup po ssylke: https://www.biochemmack.ru/news/tsitokinovyy_shtorm_pri_razlichnykh_variantakh_tekhnii_covid_19/ [in Russian]
27. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
 28. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473–474. doi: 10.1126/science.abb8925.
 29. Lui T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med* 2020; 12 (7): e12421. doi: 10.15252/emmm.202012421.
 30. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Inten Care Med* 2020; 46 (5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991.
 31. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
 32. Coomes E.A., Haghighat H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *MedRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.200448058.
 33. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Med* 2020; 180 (1): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 34. Wenjun W., Xiaqing L., Wu S., Chen S., Li Y., Nong N. et al. The definition and risk of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19 infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *J Infect Dis* 2020; 222 (9): 1444–1451. doi: 10.1093/infdis/jiaa387.
 35. Herold T., Jurinovic V., Annreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 128–136. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
 36. Нечипуренко Ю.Д., Анашкина А.А., Матвеева О.В. Изменение антигенных детерминант S-белка вируса SARS-CoV-2 как возможная причина антителозависимого усиления инфекции и цитокинового шторма 2020 г. *Биофизика*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 824–832. / Nechipurenko Y.D., Anashkina A.A., Matveeva O.V. Change of antigenic determinants of SARS-CoV-2 virus S-protein as a possible cause of antibody-dependent enhancement of virus infection and cytokine storm. *Biophysics* 2020; 65 (4): 824–832. [in Russian] doi: 10.31857/S0006302920040262.
 37. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q. et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virology* 2020; 94 (5): 2015–2019. doi: 10.1128/JVI.02015-19.
 38. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z. et al. Retracted article: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular & Molecular Immunol* 2020; 17 (8): 1–3. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9.
 39. Bosteels C., Neyt K., Vanheerswynghels M., van Helden M.J., Sichien D., Debeuf N. et al. Inflammatory type 2 cDCs acquire features of cDC1s and macrophages to orchestrate immunity to respiratory virus infection. *Immunity* 2020; 52 (6): 1039–1056. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.005.
 40. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q. et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 2020; 94 (5): 2015–2019. doi: 10.1128/JVI.02015-19.
 41. Сунотницкий М. В. Слепые пятна вакцинологии. М.: Русская панорама, 2016. / *Supotnitskii M.V. Slepые pyatna vaktsinologii. Moscow: Russkaya Panorama*, 2016. [in Russian]
 42. Сунотницкий М. В. Неудобная иммунология. Актуальная инфектология. — 2016. — № 2 (11). — С. 73–93. / *Supotnitskii M.V. Unwanted immunology. Actual Infectol* 2016; 2 (11): 73–93. [in Russian]
 43. Yip M.S., Leung H.L., Li P.H., Cheung C.Y., Dutry I., Li D. et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Medical Journal* 2016; 22 (3): 25–31.
 44. Wang Q., Zhang L., Kuwahara K., Li L., Liu Z., Li T. et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates. *ACS Infect Dis* 2016; 2 (5): 361–376. doi: 10.1021/acsinfdis.6b00006.
 45. Jaume M., Yip M.S., Leung N.L., Cheung C.Y., Li H.P., Yeung Lee H.H. et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology J* 2014; 11 (82).
 46. Jia Y., Shen G., Zhang Y., Huang K.-S., Ho H.-Y., Hor W.S. et al. Analysis of the mutation dynamics of SARS-CoV-2 reveals the spread history and emergence of RBD mutant with lower ACE2 binding affinity. *BioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.04.09.034942.
 47. Зайчук Т.А., Нечипуренко Ю.Д., Адзубей А.А., Оникенко С.Б., Черешнев В.А., Зайнутдинов С.С. и др. Проблемы создания вакцин против бетакоронавирусов: антителозависимое усиление инфекции и вирус сендай как возможный вакцинный вектор. Молекулярная биология. — 2020. — Т. 54. — № 6. — С. 922–938. / *Zaichuk T.A., Nechipurenko Y.D., Adzubei A.A., Onikienko S.B., Chereshev V.A., Zainutdinov S.S. et al.* The challenges of vaccine development against beta-coronaviruses: antibody dependent enhancement and sendai virus as a possible vaccine vector. *Journal of Molecular Biology* 2020; 54 (6): 922–938. [in Russian]
 48. Zhang B., Liu S., Tan T., Huang W., Dong Y., Chen L. et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020; 158 (1): 9–13. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
 49. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2020; 117 (17): 9490–9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
 50. Jiang S., Hillyer C., Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Science & Society* 2020; 41 (5): 355–359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007.
 51. Wrapp D., de Vlieger D., Corbett K.S., Torres G.M., Wang N., van Breedam W. et al. Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-domain Camelid Antibodies. *Cell Press* 2020; 181 (5): 1004–1015. doi: 10.1010/2020.03.26.010165.
 52. Горшкова Е.Н., Василенко Е.А., Тиллиб С.В., Астраханцева И.В. Однодоменные антитела и биоинженерные препараты на их основе: новые возможности для диагностики и терапии. Медицинская иммунология. — 2016. — Т. 18. — № 6. — С. 505–520. / *Gorshkova E.N., Vasilenko E.A., Tillib S.V., Astrakhanseva I.V.* Single domain antibodies and bioengineering drugs on their basis: new opportunities for diagnostics and therapy. *Meditinskaya Immunologiya* 2016; 18(6): 505–520. [in Russian] doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-505-520.
 53. Krah S., Schröter C., Zielonka S., Empting M., Valldorf B., Kolmar H. Single-domain antibodies for biomedical applications. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2016; 38 (1): 21–28. doi: 10.3109/08923973.2015.1102934.
 54. Koch C., Barrett D., Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15 (8): 813–822. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904.
 55. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
 56. Liu B., Li M., Zhou Z., Guan X., Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmunity* 2020; 111: 102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
 57. helpiks.org [Internet] Химерные белки [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://helpiks.org/4-9030.html>
 58. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England J Med* 2014; 371 (16): 1507–1517. doi: 10.1056/NEJMoa1407222.
 59. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04315298.
 60. Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04321993.
 61. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry: ChiCTR2000029765*. ChiCTR; 2020.
 62. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COV-AID). *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04330638.
 63. Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients With COVID-19 Infection. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04324021.
 64. A clinical study for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chin Clin Trial Registry: ChiCTR2000030089*. ChiCTR; 2020.
 65. Izana starts compassionate use study of potential Covid-19 drug. [Интернет]. — [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/izana-namilumab-covid-19-study/>
 66. Cytodyn.com [Internet]. Novant Health operates a fully integrated health-care system throughout four states. [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.cytodyn.com/newsroom/press-releases/detail/411/novant-health-initiatesphase-2-covid-19-trial-with>
 67. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 68. Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D. et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet* 2020; 20 (4): 400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
 69. Wu D., Yang X.O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53 (3): 368–370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
 70. Safety and Efficacy of Baricitinib for COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Identifier: NCT04340232.

71. Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study. (BARI-COVID). ClinicalTrials.gov; 2020. Identifier: NCT04320277.
72. Study of the Efficacy and Safety of Ruxolitinib to Treat COVID-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov; 2020. Identifier: NCT04331665.
73. Praveen D., Chowdary P.R., Aanandhi M.V. Baricitinib — a janus kinase inhibitor — not an ideal option for management of COVID 19. Intern J Antimicrob Agents 2020; 55 (5): 105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
74. Zhang R., Wang X., Ni L., Di X., Ma B., Niu S. et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Life Sciences 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
75. Averyanov A., Koroleva I., Konoplyannikov M., Revkova V., Lesnyak V., Kalshin V. et al. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. STEM CELLS Translat Med 2020; 9 (1): 6–16. doi: 10.1002/scrm.19-0037.
76. Wilson J.G., Liu K.D., Zhuo H., Caballero L., McMillan M., Fang X. et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. The Lancet Respir Med 2015; 3 (1): 24–32. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70291-7.
77. globenewswire.com [Internet]. Sorrento to provide manufacturing support to celularity as CYNK-001 NK cell trial for COVID-19 begins enrolling patients. 2020. [доступ от 04.10.2020]. Доступ по ссылке: globenewswire.com/news-release/2020/04/02/2010998/0/en/Sorrento-to-provide-manufacturing-support-to-celularity-as-cynk-001-nk-cell-trial-for-covid-19-begins-enrolling-patients.html.
78. A Phase I/II Study of Universal Off-the-shelf NKG2D-ACE2 CAR-NK Cells for Therapy of COVID-19. ClinicalTrials.gov; 2020. Identifier: NCT04324996.
79. Ahmed S.M., Luo L., Namani A., Wang X.J., Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. Biochimica et Biophysica Acta 2017; 1863 (2): 585–597. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.11.005.
80. Kobayashi E.H., Suzuki T., Funayama R., Nagashima T., Hayashi M., Sekine H. et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. Nat Commun 2016; 7: 11624. doi: 10.1038/ncomms11624.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ершов Антон Валерьевич — д. м. н., профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФГБНУ ФНКЦ РР, Москва. ORCID 0000-0001-5758-8552

Сурова Василиса Дмитриевна — студентка 3-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва. ORCID 0000-0002-1700-7757

Долгих Владимир Терентьевич — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Москва

Долгих Татьяна Ивановна — д. м. н., профессор, ведущий эксперт Центра внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований, Москва