



Обзорная статья

ИММУННЫЙ СТАТУС И СПЕКТР ЦИТОКИНОВ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

В.Ф. Садыков¹, Р.А. Полтавцева¹, А.В. Чаплыгина², Н.В. Бобкова²

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

²Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФГБУН «ФИЦ Пущинский научный центр биологических исследований» РАН, Россия, 142290, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, 3

Пандемия, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 охватила весь мир, однако эффективных способов лечения этой тяжелейшей патологии до сих пор не создано. В настоящее время установлено, что риском тяжелого течения COVID-19 является не столько сам возраст пациента, сколько так называемые возрастные заболевания, в развитии которых прямо или опосредованно задействована ренин-ангиотензиновая система РАС. Вирус SARS-CoV-19 взаимодействует с одним из основных регуляторных элементов этой системы ACE2 и нарушает баланс двух ветвей РАС, что в итоге проявляется в росте уровня ангиотензина II, который через связывание с ангиотензиновым рецептором 1-го типа (AT1R) вызывает целый ряд патологических состояний, включая гипертонию, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, усиливает пролиферацию клеток, апоптоз, гибель эндотелиальных клеток сосудов и т.д., что нашло отражение во многих обзورах российских и зарубежных авторов. Однако другой, менее отписанной, но не менее важной, мишенью действия ангиотензина II являются клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Последствия этого взаимодействия подробно проанализированы в данном обзоре. При COVID-19 активируются дендритные клетки, увеличивается пролиферация макрофагов и инфильтрация нейтрофилов с дальнейшим включением в этот процесс CD4-лимфоцитов и других клеточных элементов системы адаптивного иммунитета. Гиперактивация иммунной системы сопровождается выбросом большого количества воспалительных цитокинов, что и может привести к реализации цитокинового шторма. Картина усугубляется тормозное действие самого вируса на синтез сигнальных интерферонов на начальных этапах его интернализации в клетку. Отдельный раздел обзора посвящен проблеме прогнозирования риска развития тяжелого состояния и поиску его предикторов, используя анализ состояния РАС и соотношения клеточных элементов иммунной системы, что чрезвычайно важно для принятия решений об объеме необходимой медицинской помощи и стратегиях последующего лечения.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый профиль, цитокиновый шторм, иммунные клетки, иммунодисрегуляция, фактор прогнозирования, иммунный статус, ренин-ангиотензиновая система (РАС).

РНК-содержащий коронавирус SARS-CoV-2 характеризуется высокой контагиозностью и распространяется как больными, так и асимптомными носителями вируса с позитивным ПЦР-тестом, доля которых составляет от 15 до 25 % [1–3]. Коронавирус благодаря поверхностным S-белкам связывается с ангиотензинпревращающими ферментами 2-го типа (ACE2) на поверхности клеток-мишеней в рай-

оне участка с протеазной активностью и проникает внутрь клетки путем эндоцитоза [4]. Для входа в клетки вирус SARS-CoV-2 также использует трансмембранный сериновую протеазу типа 2 хозяина, выступающую как кофактор активации S-белка, а также расщепляющую ACE2, облегчая слияние вирусных клеток с мембранами. Важно отметить, что рецептор связывания с коронавирусом ACE2

© Садыков В.Ф., Полтавцева Р.А., Чаплыгина А.В., Бобкова Н.В., 2022

Садыков Валентин Фидаильевич – анестезиолог-реаниматолог (e-mail: valentinsadykov@yandex.ru; тел.: 8 (910) 468-63-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3511-5292>).

Полтавцева Римма Алексеевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: rimpol@mail.ru; тел.: 8 (916) 549-01-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8625-9205>).

Чаплыгина Алина Вадимовна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных механизмов патологии памяти (e-mail: shadowhao@yandex.ru; тел.: 8 (925) 927-63-14; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6351-1997>).

Бобкова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточных механизмов патологии памяти (e-mail: nbobkova@mail.ru; тел.: 8 (903) 184-52-77; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-687X>).

является важным звеном в функционировании ренин-ангиотензиновой системы (PAC), которой принадлежит центральная роль в поддержании гомеостаза в организме путем регуляции взаимодействия сердечно-сосудистой, дыхательной, системы водно-солевого и углеводного обменов и регуляции кровяного давления [5]. SARS-CoV-2, взаимодействуя с ACE2-рецептором, вносит существенный дисбаланс в функционирование этой жизненно важной системы. При этом необходимо учитывать и тот факт, что вирус, проникая в клетки, не только начинает активно размножаться, но и влияет на ответную реакцию клетки на свое вторжение. К настоящему времени уже опубликовано достаточно много обзоров в России и за рубежом, освещающих эти две стороны действия вируса на организм хозяина, однако практически отсутствует анализ тесной взаимосвязи этих двух систем. Поэтому **целью** данного обзора явился анализ последствий нарушений PAC, вызванных SARS-CoV-2, на состояние элементов врожденного и адаптивного иммунитета, а также оценка возможности прогноза течения заболевания с учетом их изменений.

Физиология PAC и ее связь с иммунной системой организма. В норме PAC обеспечивает поддержание гомеостаза путем регуляции взаимодействия сердечно-сосудистой, дыхательной, системы водно-солевого и углеводного обменов и регуляции кровяного давления [5].

Классическая PAC состоит из двух ветвей, первая из которых включает ангиотензин / ренин / ангиотензин I / ангиотензин-конвертирующий энзим (ACE) / ангиотензин II (ANG II) и его рецепторы AT1R и AT2R. Взаимодействие ANG II с AT1R сопровождается повышением кровяного давления, констрикцией сосудов, повышением активности ADAM17 [6], что приводит к появлению циркулирующей формы TNF- α с последующей индукцией провоспалительных цитокинов, усилинию пролиферации, инфильтрации и апоптозу [5, 7]. В настоящее время уже установлено, что риском тяжелого течения COVID-19 является не столько сам возраст пациента, сколько так называемые возрастные заболевания, в развитии которых прямо или опосредованно задействована активация 1-й ветви и высокий уровень ANG II [8].

Вторая ветвь PAC открыта относительно недавно и включает ACE2/ANG 1-7/рецептор Mas (Mas R) [9]. Ее функция направлена на подавление гиперактивации 1-й ветви. ANG- (1-7) через взаимодействие с Mas-рецептором вызывает торможение NF- κ B-сигнального пути и, как следствие, оказывает противовоспалительное и антиапоптозное действие [10], а также активирует врожденный иммунитет. ACE2 является связующим элементом этих двух ветвей PAC и является ключевым ферментом, превращающим ANG II (1-8) – лиганд AT1R в ANG (1-7) с последующей активацией MasR [11]. По-видимому, вирус, вызывая снижение плотности

ACE2-рецепторов, приводит к дисбалансу активности двух ветвей PAC со снижением содержания ANG 1-7 и повышением активности ANG II со всеми вытекающими негативными последствиями, что и лежит в основе более тяжелого течения болезни у людей пожилого возраста с сопутствующими патологиями, для которых характерен исходно сниженный уровень экспрессии рецептора ACE2 [12]. Закономерно, что повышение соотношения уровней ACE/ACE2 является предиктором развития острого респираторного дистресс-синдрома, который можно предотвратить применением ANG 1-7 [13]. Однако широкое внедрение ANG 1-7 в клиническую практику ограничено его быстрым разрушением в организме и, возможно, сложностью его доставки в ткань легких и мозга при внутривенном введении. Недавно появились данные, что MasR может активироваться не только ANG 1-7, но и нейропептидом FF, аламандином, ангиотензинами III и IV, а также антиопротектином и другими агонистами MasR, разработка которых представляет перспективное направление терапии COVID-19. В настоящее время на разных стадиях клинических испытаний находится более семи соединений, активирующих или усиливающих экспрессию MasR, а также агонистов этого вида рецепторов [14–19]. Из обзора литературы следует, что для лечения COVID-19 и других вирусных инфекций, возбудители которых используют ACE2, для коррекции нарушений PAC предпочтение следует отдавать стойким аналогам ANG 1-7, активирующими MasR.

AT1R локализуется на мембранах многих клеток. Не составляют исключение и клетки, входящие в систему врожденного и адаптивного иммунитетов. На рис. 1 и 2 схематически представлены события, разворачивающиеся при COVID-19 на фоне повышенного уровня ангиотензина II.

В системе врожденного иммунитета наблюдается не только активация дендритных клеток, пролиферация макрофагов и инфильтрация нейтрофилов, но и усиление синтеза провоспалительных цитокинов на фоне повышения чувствительности мембранных Toll-like-рецепторов 2, 4, 7-го и 9-го подтипов, ответственных за узнавание микробных и вирусных патогенов. Сходные события происходят и с клетками адаптивной иммунной системы (см. рис. 2). Лимфоциты T4-helpers через выделение многочисленных провоспалительных цитокинов дополнительно активируют элементы этой системы, что происходит на фоне ослабления тормозного влияния со стороны T-регуляторных клеток и снижения количества выделяемого противовоспалительного цитокина 10.

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 может проникать в мозг и взаимодействовать с ACE2-рецепторами, локализованными на мембранах астроцитов и микроглии [20], где расположены также и многочисленные рецепторы AT1R и TLRs [21]. На рис. 3 схематично представлены последствия взаимодействия вируса с ACE2 и TLR на фоне повышенного

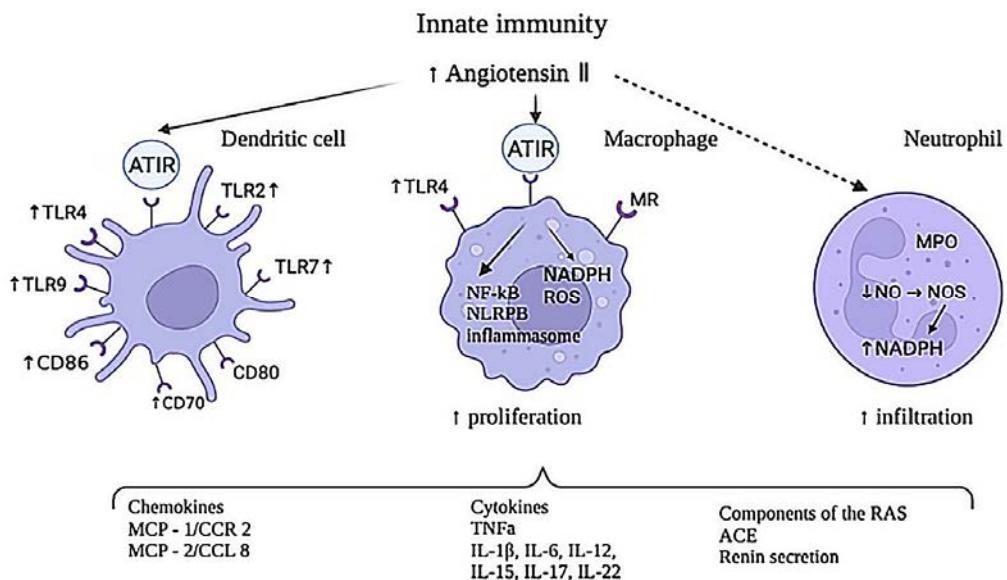


Рис. 1. Схема событий при COVID-19: избыток ангиотензина II действует на клетки врожденного иммунитета через рецепторы ATIR и TLR; повышается активность дендритных клеток, увеличивается пролиферация макрофагов и выработка АФК и NF- κ B; нейтрофилы, хоть и не имеют прямого рецептора для взаимодействия, приобретают способность к инфильтрации и увеличивают производство NADPH

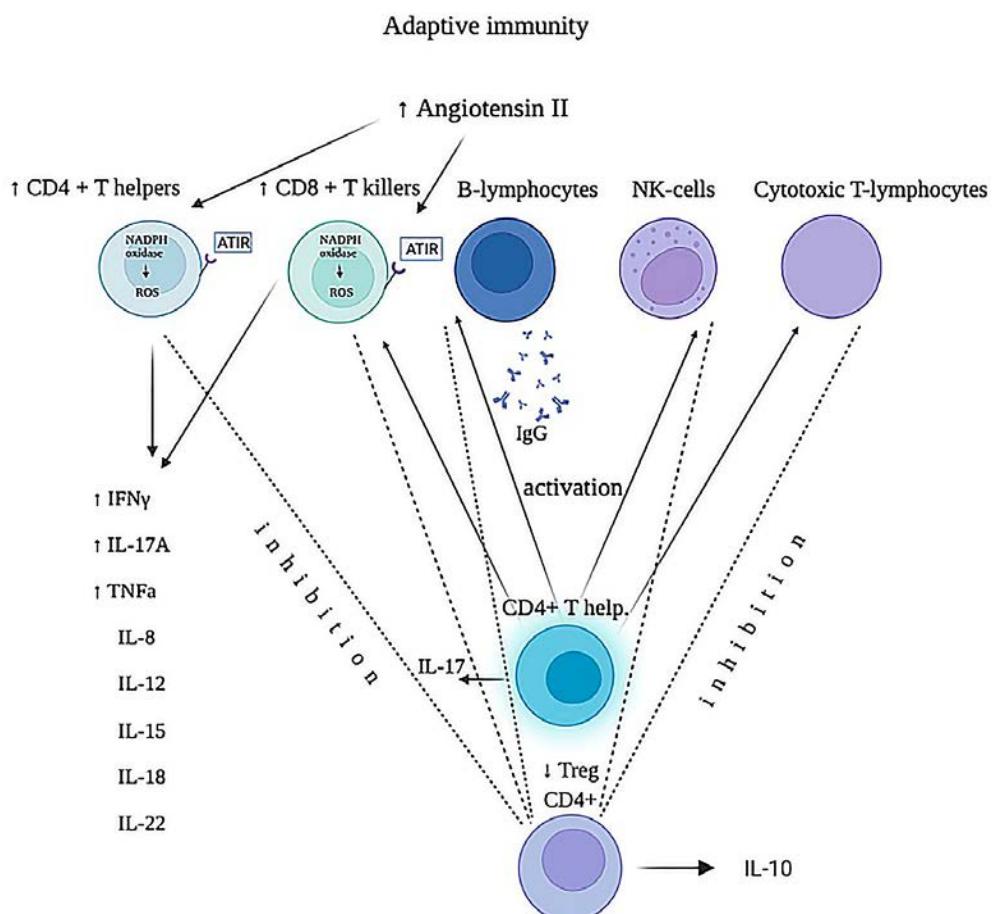


Рис. 2. Схема событий при COVID-19 с клетками адаптивной иммунной системы: избыток ангиотензина II активирует CD4-лимфоциты, которые запускают дальнейший каскад реакций; при этом снижается количество регуляторных Т-клеток, осуществляющих тормозное влияние, в результате чего все клетки становятся гиперактивными, и запускается реакция цитокинового шторма

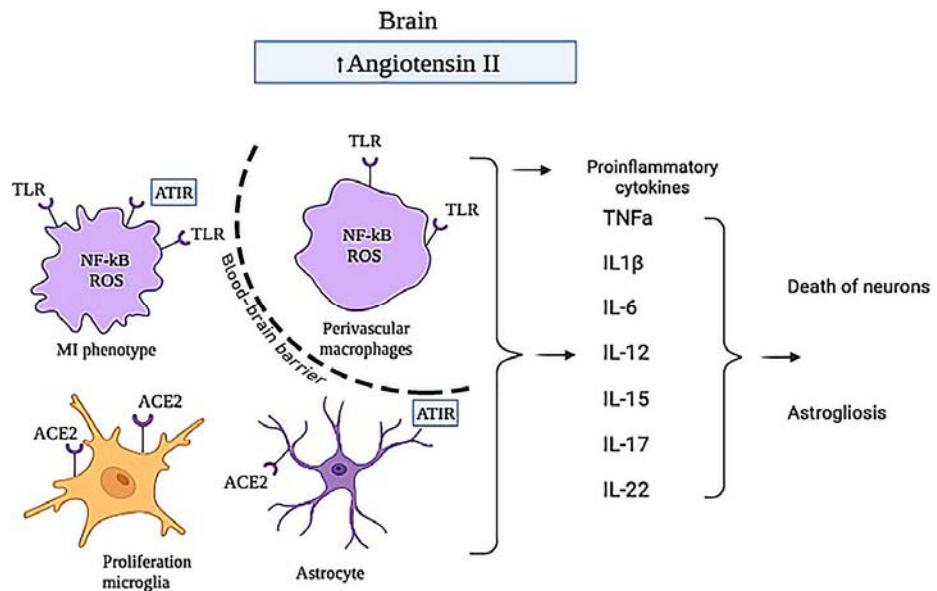


Рис. 3. Схема последствия воздействия вируса COVID-19: накопление ангиотензина II в мозге при блокаде ACE2-рецептора вирусом SARS-CoV-2 действует на рецепторы AT1R и TLR, что приводит к активации провоспалительного пути, выработке активных форм кислорода, синтезу многочисленных провоспалительных цитокинов и гибели нейронов на фоне астроглиоза

уровня ангиотензина II в мозге. Микроглия приобретает провоспалительный фенотип, соответствующий нейровоспалению, увеличивается проницаемость ГЭБ, происходит гибель нейронов и астроглиоз. Макрофаги в сосудистом русле активируются и через выделение активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, что повышает проницаемость ГЭБ и ведет к гибели нейронов, что впоследствии проявляется в виде разнообразных неврологических осложнений после выздоровления.

Важно отметить, что при использовании растворимого внемембранныго sACE 2 в качестве лечебного средства для связывания вируса не наблюдалось значительного улучшения состояния у больных COVID-19, что, возможно, объясняется образованием иммунных комплексов «рекомбинантный sACE2+SARS-CoV-2», вызывающих у пациентов аутоиммунный ответ с образованием антител не только против вируса, но и против частей рецепторов ACE и ACE2 с последующим поражением всех органов и тканей, в которых экспрессируются эти рецепторы, с усугублением тяжести заболевания [22].

Механизм нарушения ответной реакции иммунной системы на заражение вирусом SARS-CoV-2. На первый взгляд, взаимодействие SARS-CoV-2 мало отличается от такового для других вирусов: вначале связывается с эндосомальными Toll-like-рецепторами 3-го и 7-го типов и цитоплазматическими РНК-рецепторами, затем запускается каскад реакций врожденного иммунитета, происходит активация NF-κB- и IRF-путей, продукция интерферонов, интерлейкина-1 и -6, активируется адаптивный клеточный и, как следствие, гуморальный иммунитет. Однако SARS-CoV-2 запускает воспали-

тельный каскад, не давая организму сформировать иммунный ответ, что сопровождается мощным выбросом провоспалительных цитокинов, усугубляет воспалительную реакцию и приводит к массивному повреждению различных тканей иммунными комплексами.

При более детальном анализе этого вопроса можно видеть, что коронавирус проявляет способность к активации синтеза альфа- и гамма-интерферонов в клетке хозяина, а последние могут взаимодействовать с регуляторным сайтом, расположенным в промоторе гена *Ace2*, что приводит к усилению синтеза ACE2, тем самым продлевая возможность дальнейшего распространения вируса в зараженном организме [23]. Поэтому перегрузка активированной вирусом интерфероновой системы стимуляторами иммунитета может привести к обратному эффекту – вызвать «цитокиновый штурм» и необходимость использования супрессоров иммунной системы [24], включая антитела к провоспалительным цитокинам или их рецепторам, таким как IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) или их рецепторам. Предполагаемый механизм, приводящий к развитию «цитокинового шторма», заключается в поэтапном вовлечении ряда внутриклеточных сигнальных путей хозяина. Вошедшая в клетку вирусная РНК узнается эндосомальными РНК-рецепторами хозяина, TLR3 и TLR7, а также цитозольным сенсором РНК, RIG-I/MDA5, что вызывает активацию сигнального каскада NF-κB и IRF3 с транслокацией этих транскрипционных факторов в ядро и стимуляцией экспрессии интерферонов 1-го типа (альфа- и гамма-интерферонов) с последующим их выделением во внеклеточную среду. Интерфероны взаимодействуют с мембранными рецепторами IFNAR и активируют JAK-STAT-систему. Далее

происходит фосфорилирование белков STAT1 и STAT2, которые благодаря комплексообразованию с IRF9 проникают в ядро, где стимулируют ряд генов (ISGs), на промоторе которых расположен элемент ISRE, регулирующий силу ответной реакции. Таким образом, коронавирус грубо вмешивается в формирование защитной реакции на этапе синтеза интерферонов и на этапе фосфорилирования STAT1. Первоначально задержанная стимуляция ISGs затем реализуется в гиперактивации экспрессии провоспалительных цитокинов [24]. Учитывая выраженную гиперреакцию иммунной системы пациентов, зараженных новой инфекцией COVID-19, можно полагать, что особую роль в определении раннего прогноза тяжести течения заболевания играет состояние иммунного статуса пациента.

Осложнения и предикторы тяжелого течения COVID-19. Клиническая картина у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 варьируется от легкой до тяжелой, при этом доля последней наряду с числом летальных случаев неуклонно растет по всему миру. В связи с этим возникает острая необходимость в надежных прогностических признаках тяжести течения данного заболевания [25]. На основании анализа обзоров по прогностическим факторам можно сделать вывод о наличии как минимум 49 переменных, представляющих ценную прогностическую информацию о смертности или тяжелом течении заболевания у пациентов с COVID-19. Выявленные переменные включают социально-демографические признаки, анамнестические данные о сопутствующих заболеваниях, результаты физикального осмотра, лабораторные и рентгенологические данные. Выбор наиболее информативных факторов уже на раннем этапе необходим для определения эффективной тактики лечения [26].

Наиболее ранними предикторами ухудшения состояния больных при COVID-19 являются повышенные значения IL-6, IL-10 и С-реактивного белка (CRP), а также снижение количества лимфоцитов [27]. Так, установлено, что при двусторонней пневмонии у 3–4 % пациентов отмечается развитие остого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который у 3/4 таких больных сопровождается тромботической коагулопатией, в терминальных стадиях приводящей к тромбозам и «цитокиновому шторму», вызываемому системным выделением провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-2, IL-6, IL-7, гранулоцит колоние-стимулирующего фактора, С-X-С motif хемокина 10 (CXCL10), хемокина (С-С motif) лиганда 2 (CCL2) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), при этом отмечается лейкопения, свидетельствующая о сниженном клеточном иммунитете [28].

В настоящее время уже не вызывает сомнения существование неразрывной внутренней связи между иммунитетом и секрецией цитокинов, высокие уровни которых на фоне низкого количества субпопуляций лимфоцитов были связаны с повышенным

риском смерти от COVID-19. Была создана модель прогнозирования на основе IL-8 и количества CD4+ Т-клеток и NK-клеток, показавшая хорошие результаты в прогнозировании смерти пациентов с COVID-19. При использовании порога 0,075 чувствительность и специфичность модели прогнозирования составляли 90,20 и 90,26 % соответственно. Среди всех переменных нейтрофилы, IL-6, CD3, CD56, CD16 клетки и лейкоциты были четырьмя наиболее влиятельными факторами в тяжелых случаях, тогда как в легких случаях первыми пятью переменными были CD, CD56, CD16⁺ клетки, PD-1⁺ NK-клетки, NK-клетки, CD4⁺/CD8⁺ и перфорин. Вместе с тем нейтрофилы внесли наибольший вклад в эту модель, что согласуется с более сильным воспалительным ответом у тяжелых пациентов с COVID-19. Кроме того, для определения хода развития болезни была продемонстрирована полезность измерения подмножеств NK-клеток на ранней стадии госпитализации [29]. Динамический мониторинг цитокинов и субпопуляций лимфоцитов дает потенциальную ценность для управления процессом болезни. Крупные метаанализы выявили отрицательную корреляцию между падением клеточного иммунитета и увеличением уровня провоспалительных цитокинов для прогнозирования перехода от легкой степени течения заболевания к тяжелой [28], при этом в периферической крови происходит значительное уменьшение лимфоцитов, моноцитов, CD4⁺Т-клеток, CD8⁺ Т-клеток, CD3-клеток, клеток CD19 и естественных киллеров (NK), а также увеличение интерлейкина-2 (IL-2), IL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α и интерферона-гамма (INF- γ) [30]. Увеличение концентрации в крови плазмина и плазминогена также является биомаркером повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2, поскольку протеаза плазмин может разрезать соответствующий сайт S-белка SARS-CoV-2, что повышает его вирулентность [31]. Мощным прогностическим фактором развития тяжелой формы COVID-19 является рост отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и нейтрофилов к CD8+ Т-клеткам (N8R) [32].

Как уже указывалось, одним из ключевых признаков тяжелого течения заболевания при COVID-19 является патологическая гиперактивация иммунитета, где центральная роль отведена активации нейтрофилов. Протеомное профилирование плазмы поперечных и продольных когорт госпитализированных пациентов с COVID-19 выявило характерные признаки активации нейтрофилов, включая резистин, липокалин-2, фактор роста гепатоцитов, интерлейкин-8 и фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов, которые были самыми сильными предикторами критического течения заболевания. Важным открытием стал факт, что сигнатура активации нейтрофилов была повышена уже в первый день госпитализации у тех пациентов, у которых впоследствии состояние ухудшилось до критического и требовало перевода в отделение интенсивной

терапии. Исследователями было выдвинуто предположение, что высокие уровни G-CSF стимулируют экстренный гранулопоэз для увеличения продукции нейтрофилов, а IL-8 (CXCL8) управляет миграцией нейтрофилов в легкие и, возможно, другие ткани. Там нейтрофилы активируются и высвобождают RETN, LCN2, HGF, MMP8 и другие белки с анти-микробными и другими воспалительными функциями, которые также вызывают значительные побочные повреждения легких, сосудистой сети и других органов [33]. Известно, что NK-клетки и Т-клетки играют жизненно важную роль в противовирусном иммунитете. Исследования больных с COVID-19 показали, что количество и частота CD4⁺Т-клеток, CD8⁺Т-клеток и NK Т-клеток в тяжелых случаях были значительно ниже, чем в легких случаях. Значительно повышенные уровни экспрессии PD-1 и CD244 на CD8⁺Т-клетках указывают на истощение Т-клеток у пациентов с COVID-19 и на снижение экспрессии CD27 на CD8⁺Т-лимфоцитах в тяжелых случаях по сравнению с легким течением заболевания. Поэтому в качестве предиктора риска для выявления «тяжелых» пациентов эффективно использовать характеристики иммунных клеток и цитокинов.

Прогнозирование риска развития тяжелого состояния – чрезвычайно важная задача, поскольку может помочь в принятии решений об объеме необходимой медицинской помощи и стратегиях последующего лечения. Текущие исследования в этом направлении сосредоточены на ряде предикторов среди клинических и лабораторных данных (модели 4C Deterioration и 4C Mortality Score). Однако важно отметить, что ковариация между прогнозами 4C Deterioration и 4C Mortality не различалась по полу или этнической принадлежности, но ослаблялась у молодых возрастных групп [34]. Коллектив зарубежных ученых из Университета штата Аризона, Гарвардского университета и Национального центра биотехнологической информации (США) разработали математическую модель, позволяющую оценивать вероятность развития цитокинового шторма при COVID-19 в зависимости от интенсивности стимуляции выработки цитокинов иммунными клетками с использованием многочисленных параметров. К сожалению, о возможности развития острого респираторного дистресс-синдрома в ряде мест судят по более простым параметрам, таким как появление высокой температуры, уровню С-белка, снижению числа лимфоцитов, прогрессированию поражения легких, снижению сатурации. Данные исследований показывают, что в процессе оценки тяжести состояния и прогнозирования летального исхода должно учитываться влияние иммуногенетики пациента, а именно гендерных иммуногенетических различий. Так, в настоящее время уже доказано участие локуса AB0, генов HLA, регулирующих экспрессию последовав-

тельностей ДНК, кодирующих цитокины и хемокины [35]. Также было установлено, что пожилые люди мужского пола являются группой повышенного риска тяжелого течения заболевания, развития пневмонии с респираторным дистресс-синдромом и смерти. Возраст является ключевым фактором заболеваемости и смертности от COVID-19, поэтому понимание связанных с возрастом иммунных характеристик пациентов и состояния обеих ветвей РАС с анализом соотношения ACE/ACE2 важно для определения профилактических и терапевтических стратегий. Так, на основании исследования был выявлен ведущий характерный возрастной иммунный признак, связанный с тяжестью заболевания, а именно определены циркулирующие факторы – CXCL8, IL-10, IL-15, IL-27 и TNF- α – положительно коррелирующие с пожилым возрастом, более длительной госпитализацией и более тяжелой формой заболевания [36].

Выводы. Анализ многочисленных публикаций, посвященных различным нарушениям в функционировании РАС и иммунной системы при COVID-19, позволил прийти к заключению о существовании тесной взаимосвязи между этими системами. Связующим элементом является рецептор ACE2, играющий основную роль в интернализации вируса в клетку. Повышение уровня ангиотензина II в результате блокады ACE2-рецептора и взаимодействие с AT1R-рецепторами, локализованными на ряде клеточных элементов врожденного и приобретенного иммунитетов, приводят к гиперактивации последних, что сопровождается синтезом и мощным выбросом во внеклеточное пространство большого количества разнообразных провоспалительных хемо- и цитокинов, что представляет угрозу развития цитокинового шторма. По-видимому, особенностью SARS-CoV-2 является его способность запускать воспалительный каскад до формирования защитного иммунного ответа из-за задержки синтеза интерферонов. Анализ литературы по предикторам тяжелого течения болезни позволил прийти к однозначному выводу, что величина соотношения уровней ACE/ACE2 и иммунный статус больного даже на начальных стадиях заболевания позволяют оценить риск тяжелого течения. Самое пристальное внимание следует уделять изменению состояния нейтрофилов. Таким образом, анализ представленных в обзоре материалов имеет значение не только для фундаментальной медицины, но и содержит данные для практической оценки прогноза течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (Проект № 18-15-00392).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: Key agents for treatment / E.R. Lumbers, R. Head, G.R. Smith, S.J. Delforce, B. Jarrott, J.H. Martin, K.G. Pringle // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. e00917. DOI: 10.1002/prp2.917
2. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.Я. Фисун, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко, К.В. Жданов, К.В. Козлов // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 248–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
3. Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks // *Nature.* – 2020. DOI: 10.1038/D41586-020-00822-X
4. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270–273. DOI: 10.1038/S41586-020-2012-7
5. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros, Q. Nguyen, J.-C. Zhong, A.J. Turner, M.K. Raizada, M.B. Grant, G.Y. Oudit // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
6. Reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase mediate tumor necrosis factor α -converting enzyme (TACE/ADAM-17) activation in primary human monocytes / A.J. Scott, K.P. O'Dea, D. O'Callaghan, L. Williams, J.O. Dokpesi, L. Tatton, J.M. Handy, P.J. Hogg, M. Takata // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 41. – P. 35466–35476. DOI: 10.1074/JBC.M111.277434
7. Chappell M.C. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. – Vol. 310, № 2. – P. H137–H152. DOI: 10.1152/AJPHEART.00618.2015
8. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2022. – URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (дата обращения: 01.05.2022).
9. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas / R.A.S. Santos, A.C. Simões e Silva, C. Maric, D.M.R. Silva, R.P. Machado, I. de Buhr, S. Heringer-Walther, S.V.B. Pinheiro [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, № 14. – P. 8258–8263. DOI: 10.1073/PNAS.1432869100
10. Suppressing inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1–7) in rats with permanent cerebral ischaemia / T. Jiang, L. Gao, J. Guo, J. Lu, Y. Wang, Y. Zhang // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 167, № 7. – P. 1520–1532. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2012.02105.X
11. Santos R.A.S., Ferreira A.J., Simões e Silva A.C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2–angiotensin(1–7)–Mas axis // *Experimental Physiology.* – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. 519–527. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042002
12. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, F. Angeli // *Eur. J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 76. – P. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
13. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1–7) or an angiotensin II receptor antagonist / R.M. Wösten-Van Asperen, R. Lutter, P.A. Specht, G.N. Moll, J.B. van Woensel, C.M. van der Loos, H. van Goor, J. Kamilic [et al.] // *J. Pathol.* – 2011. – Vol. 225, № 4. – P. 618–627. DOI: 10.1002/path.2987
14. Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the MAS receptor / S.Q. Savernini, M. Beiman, R.Q. Lautner, V. de Paula-Carvalho, K. Allahdadi, D. Caires Pessoa, F. Pereira Costa-Fraga, R.A. Fraga-Silva [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 1. – P. 112–120. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.152942
15. AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1–7) on the endothelium / G. Wiemer, L.W. Dobrucki, F.R. Louka, T. Malinski, H. Heitsch // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 847–852. DOI: 10.1161/01.HYP.0000037979.53963.8F
16. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF- κ B pathways in human retinal pigment epithelium / L. Tao, Y. Qiu, X. Fu, R. Lin, C. Lei, J. Wang, B. Lei // *Journal of Neuroinflammation.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 35. DOI: 10.1186/S12974-016-0489-7
17. Liraglutide Enhances the Activity of the ACE-2/Ang(1–7)/Mas Receptor Pathway in Lungs of Male Pups from Food-Restricted Mothers and Prevents the Reduction of SP-A / J. Fandiño, A.A. Vaz, L. Toba, M. Romaní-Pérez, L. González-Matías, F. Mallo, Y. Diz-Chaves // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 6920620. DOI: 10.1155/2018/6920620
18. A Novel Angiotensin-(1–7) Glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation-Related Memory Dysfunction / M. Hay, R. Polt, M.L. Heien, T.W. Vanderah, T.M. Largent-Milnes, K. Rodgers, T. Falk, M.J. Bartlett [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2019. – Vol. 369, № 1. – P. 9–25. DOI: 10.1124/JPET.118.254854
19. Within the Brain: The Renin Angiotensin System / L. Jackson, W. Eldahshan, S.C. Fagan, A. Ergul // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 876. DOI: 10.3390/IJMS19030876
20. COVID-19 – A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained / P. McMillan, T. Dexheimer, R.R. Neubig, B.D. Uhal // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 582166. DOI: 10.3389/fimmu.2021.582166

21. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier / T.P. Buzhdyan, B.J. DeOre, A. Baldwin-Leclair, H. McGary, R. Razmpour, P.A. Galie, R. Potula, A.M. Andrews, S.H. Ramirez // bioRxiv: The Preprint Server for Biology. – 2020. DOI: 10.1101/2020.06.15.150912
22. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats / F.E. Mowry, S.C. Peaden, J.E. Stern, V.C. Biancardi // Pharmacol. Res. – 2021. – Vol. 74. – P. 105877. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105877
23. Translating IL-6 biology into effective treatments / E.H. Choy, F. De Benedetti, T. Takeuchi, M. Hashizume, M.R. John, T. Kishimoto // Nature Reviews. Rheumatology. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 335–345. DOI: 10.1038/S41584-020-0419-Z
24. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism / G.I. Rice, D.A. Thomas, P.J. Grant, A.J. Turner, N.M. Hooper // Biochem. J. – 2004. – Vol. 383, pt 1. – P. 45–51. DOI: 10.1042/BJ20040634
25. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 95. – P. 304–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061
26. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review / A. Izcovich, M.A. Ragusa, F. Tortosa, M.A.L. Marzio, C. Agoletti, A. Bengolea, A. Ceirano, F. Espinosa [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.024195526
27. Laboratory Biomarkers Predicting COVID-19 Severity in the Emergency Room / R. Assandri, E. Buscarini, C. Canetta, A. Scartabellati, G. Viganò, A. Montanelli // Arch. Med. Res. – 2020. – Vol. 51, № 6. – P. 598–599. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.011
28. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / H. Akbari, R. Tabrizi, K.B. Lankarani, H. Aria, S. Vakili, F. Asadian, S. Noroozi, P. Keshavarz, S. Faramarz // Life Sci. – 2020. – Vol. 258. – P. 118167. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118167
29. Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8 + T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease / M. Li, W. Guo, Y. Dong, X. Wang, D. Dai, X. Liu, Y. Wu, M. Li [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 580237. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580237
30. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu, B. Liang, X. Wang, H. Wang, W. Li, Q. Tong [et al.] // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 55. – P. 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
31. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // J. Thromb. Thrombolysis. – 2020. – Vol. 50, № 1. – P. 54–67. DOI: 10.1007/S11239-020-02134-3
32. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.-L. Shi // Nat. Rev. Microbiol. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 141–154. DOI: 10.1038/S41579-020-00459-7
33. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19 / M.L. Meizlish, A.B. Pine, J.D. Bishai, G. Goshua, E.R. Nadelmann, M. Simonov, C.-H. Chang, H. Zhang [et al.] // Blood Adv. – 2021. – Vol. 5, № 5. – P. 1164–1177. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568
34. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S.R. Knight, A. Ho, R. Pius, I. Buchan, G. Carson, T.M. Drake, J. Dunning, C.J. Fairfield [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. m3339. DOI: 10.1136/bmj.m333934
35. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility / J. Zhao, Y. Yang, H. Huang, D. Li, D. Gu, X. Lu, Z. Zhang, L. Liu [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 328–331. DOI: 10.1093/cid/ciaa1150
36. Age-severity matched cytokine profiling reveals specific signatures in COVID-19 patients / R. Angioni, R. Sánchez-Rodríguez, F. Munari, N. Bertoldi, D. Arcidiacono, S. Cavinato, D. Marturano, A. Zaramella [et al.] // Cell Death Dis. – 2020. – Vol. 11, № 11. – P. 957. DOI: 10.1038/S41419-020-03151-Z

Иммунный статус и спектр цитокинов как прогностические признаки риска тяжелого течения заболевания и эффективности интенсивной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / В.Ф. Садыков, Р.А. Полтавцева, А.В. Чаплыгина, Н.В. Бобкова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 148–158. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.14

UDC 615

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.14.eng

Read online 

Review

IMMUNE STATUS AND CYTOKINE SPECTRUM AS PREDICTORS OF THE RISK OF SEVERE DISEASE AND PERFORMANCE INDICATORS OF INTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

V.F. Sadykov¹, R.A. Poltavtseva¹, A.V. Chaplygina², N.V. Bobkova²

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, 4 Akademika Oparina Str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Russian Academy of Sciences, Institute of Cell Biophysics – a Separate Division of Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences, 3 Institutskaya Str., Pushchino, 142290, Russian Federation

The pandemic caused by a new strain of the SARS-CoV-2 coronavirus has swept the whole world but effective methods for treating this severe pathology have not yet been created. It has now been established that a risk of a severe course of COVID-19 is not so much a patient's age itself, but so-called age-related diseases; the renin-angiotensin system (RAS) is directly or indirectly involved into their development. The SARS-CoV-19 virus interacts with one of the main regulatory elements of this system, ACE2, and disrupts the balance between the two RAS branches. This ultimately manifests itself in an increase in levels of angiotensin II, which, through binding to the angiotensin type 1 receptor (AT1R), causes a number of pathological conditions, including hypertension, atherosclerosis, and cardiovascular diseases, enhances cell proliferation, apoptosis, death of vascular endothelial cells, etc. This process has been described in many reviews by Russian and foreign authors. However, cells of innate and adaptive immunity are another less well-described but no less important target of angiotensin II. The consequences of this interaction are analyzed in detail in this review. With COVID-19, dendritic cells are activated, macrophage proliferation and neutrophil infiltration increase with further involvement of CD4-lymphocytes and other cellular elements of the adaptive immunity in this process. Hyperactivation of the immune system is accompanied with the release of a large amount of pro-inflammatory cytokines, which can lead to the occurrence of a cytokine storm. The picture is aggravated by the inhibitory effect produced by the virus itself on the synthesis of signaling interferons at initial stages in its internalization into the cell. A separate section in the review addresses the problem how to predict a risk of a developing serious condition and search for its predictors by analyzing the state of the RAS and ratios of key cellular elements in the immune system. This is extremely important for making decisions concerning the amount of necessary medical care and strategies for subsequent treatment.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine profile, cytokine storm, immune cells, immunodysregulation, predicting factor, immune status, renin-angiotensin system (RAS).

References

1. Lumbers E.R., Head R., Smith G.R., Delforce S.J., Jarrott B., Martin J.H., Pringle K.G. The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: Key agents for treatment. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. e00917. DOI: 10.1002/prp2.917
2. Fisun A.Ya., Cherkashin D.V., Tyrenko V.V., Zhdanov K.V., Kozlov K.V. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Arterial'naya gipertensiya*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 248–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262 (in Russian).

© Sadykov V.F., Poltavtseva R.A., Chaplygina A.V., Bobkova N.V., 2022

Valentin F. Sadykov – anesthesiologist-resuscitator (e-mail: valentinsadykov@yandex.ru; tel.: +7 (910) 468-63-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3511-5292>).

Rimma A. Poltavtseva – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory for Clinical Immunology (e-mail: rimpol@mail.ru; tel.: +7 (916) 549-01-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8625-9205>).

Alina V. Chaplygina – Junior Researcher at the Laboratory for Cellular Mechanisms of Memory Pathology (e-mail: shadowhao@yandex.ru; tel.: +7 (925) 927-63-14; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6351-1997>).

Natalia V. Bobkova – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory for Cellular Mechanisms of Memory Pathology (e-mail: nbobkova@mail.ru; tel.: +7 (903) 184-52-77; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-687X>).

3. Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/D41586-020-00822-X
4. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y. [et al.]. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. DOI: 10.1038/S41586-020-2012-7
5. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.-C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ. Res.*, 2020, vol. 126, no. 10, pp. 1456–1474. DOI: 10.1161/circresaha.120.317015
6. Scott A.J., O'Dea K.P., O'Callaghan D., Williams L., Dokpesi J.O., Tatton L., Handy J.M., Hogg P.J., Takata M. Reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase mediate tumor necrosis factor α -converting enzyme (TACE/ADAM-17) activation in primary human monocytes. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 41, pp. 35466–35476. DOI: 10.1074/jbc.m111.277434
7. Chappell M.C. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2016, vol. 310, no. 2, pp. H137–H152. DOI: 10.1152/ajpheart.00618.2015
8. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. *World Health Organization*, 2022. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (May 1, 2022).
9. Santos R.A.S., Simões e Silva A.C., Maric C., Silva D.M.R., Machado R.P., de Buhr I., Heringer-Walther S., Pinheiro S.V.B. [et al.]. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 14, pp. 8258–8263. DOI: 10.1073/PNAS.1432869100
10. Jiang T., Gao L., Guo J., Lu J., Wang Y., Zhang Y. Suppressing inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1–7) in rats with permanent cerebral ischaemia. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, vol. 167, no. 7, pp. 1520–1532. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2012.02105.X
11. Santos R.A.S., Ferreira A.J., Simões e Silva A.C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2–angiotensin(1–7)–Mas axis. *Experimental Physiology*, 2008, vol. 93, no. 5, pp. 519–527. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042002
12. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 76, pp. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
13. Wösten-Van Asperen R.M., Lutter R., Specht P.A., Moll G.N., van Woensel J.B., van der Loos C.M., van Goor H., Kamilic J. [et al.]. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1–7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J. Pathol.*, 2011, vol. 225, no. 4, pp. 618–627. DOI: 10.1002/path.2987
14. Savernini S.Q., Beiman M., Lautner R.Q., de Paula-Carvalho V., Allahdadi K., Caires Pessoa D., Pereira Costa-Fraga F., Fraga-Silva R.A. [et al.]. Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the MAS receptor. *Hypertension*, 2010, vol. 56, no. 1, pp. 112–120. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.152942
15. Wiemer G., Dobrucki L.W., Louka F.R., Malinski T., Heitsch H. AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1–7) on the endothelium. *Hypertension*, 2002, vol. 40, no. 6, pp. 847–852. DOI: 10.1161/01.hyp.0000037979.53963.8f
16. Tao L., Qiu Y., Fu X., Lin R., Lei C., Wang J., Lei B. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene acetate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF- κ B pathways in human retinal pigment epithelium. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 35. DOI: 10.1186/S12974-016-0489-7
17. Fandiño J., Vaz A.A., Toba L., Romaní-Pérez M., González-Matías L., Mallo F., Díz-Chaves Y. Liraglutide Enhances the Activity of the ACE-2/Ang(1–7)/Mas Receptor Pathway in Lungs of Male Pups from Food-Restricted Mothers and Prevents the Reduction of SP-A. *Int. J. Endocrinol.*, 2018, vol. 2018, pp. 6920620. DOI: 10.1155/2018/6920620
18. Hay M., Polt R., Heien M.L., Vanderah T.W., Largent-Milnes T.M., Rodgers K., Falk T., Bartlett M.J. [et al.]. A Novel Angiotensin-(1–7) Glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation-Related Memory Dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2019, vol. 369, no. 1, pp. 9–25. DOI: 10.1124/jpet.118.254854
19. Jackson L., Eldahshan W., Fagan S.C., Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 3, pp. 876. DOI: 10.3390/ijms19030876
20. McMillan P., Dexheimer T., Neubig R.R., Uhal B.D. COVID-19 – A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 582166. DOI: 10.3389/fimmu.2021.582166
21. Buzhdyan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., McGary H., Razmpour R., Galie P.A., Potula R., Andrews A.M., Ramirez S.H. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2020. DOI: 10.1101/2020.06.15.150912
22. Mowry F.E., Peadeen S.C., Stern J.E., Biancardi V.C. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol. Res.*, 2021, vol. 74, pp. 105877. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105877
23. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Reviews. Rheumatology*, 2020, vol. 16, no. 6, pp. 335–345. DOI: 10.1038/S41584-020-0419-Z
24. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J., Turner A.J., Hooper N.M. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem. J.*, 2004, vol. 383, pt 1, pp. 45–51. DOI: 10.1042/BJ20040634
25. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 95, pp. 304–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061
26. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., Marzio M.A.L., Agnoletti C., Bengolea A., Ceirano A., Espinosa F. [et al.]. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 11, pp. e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955
27. Assandri R., Buscarini E., Canetta C., Scartabellati A., Viganò G., Montanelli A. Laboratory Biomarkers Predicting COVID-19 Severity in the Emergency Room. *Arch. Med. Res.*, 2020, vol. 51, no. 6, pp. 598–599. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.011

28. Akbari H., Tabrizi R., Lankarani K.B., Aria H., Vakili S., Asadian F., Noroozi S., Keshavarz P., Faramarz S. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.*, 2020, vol. 258, pp. 118167. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118167
29. Li M., Guo W., Dong Y., Wang X., Dai D., Liu X., Wu Y., Li M. [et al.]. Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8 + T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 580237. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580237
30. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q. [et al.]. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 2020, vol. 55, pp. 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
31. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2020, vol. 50, no. 1, pp. 54–67. DOI: 10.1007/S11239-020-02134-3
32. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, vol. 19, no. 3, pp. 141–154. DOI: 10.1038/S41579-020-00459-7
33. Meizlish M.L., Pine A.B., Bishai J.D., Goshua G., Nadelmann E.R., Simonov M., Chang C.-H., Zhang H. [et al.]. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv.*, 2021, vol. 5, no. 5, pp. 1164–1177. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568
34. Knight S.R., Ho A., Pius R., Buchan I., Carson G., Drake T.M., Dunning J., Fairfield C.J. [et al.]. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*, 2020, vol. 370, pp. m3339. DOI: 10.1136/bmj.m3339
35. Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X., Zhang Z., Liu L. [et al.]. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 2, pp. 328–331. DOI: 10.1093/cid/ciaa1150
36. Angioni R., Sánchez-Rodríguez R., Munari F., Bertoldi N., Arcidiacono D., Cavinato S., Marturano D., Zaramella A. [et al.]. Age-severity matched cytokine profiling reveals specific signatures in COVID-19 patients. *Cell Death Dis.*, 2020, vol. 11, no. 11, pp. 957. DOI: 10.1038/S41419-020-03151-Z

Sadykov V.F., Poltavtseva R.A., Chaplygina A.V., Bobkova N.V. Immune status and cytokine spectrum as predictors of the risk of severe disease and performance indicators of intensive therapy in patients with coronavirus infection COVID-19. Health Risk Analysis, 2022, no. 4, pp. 148–158. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.14.eng

Получена: 24.10.2022

Одобрена: 07.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022