

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1630148>

Роль воспаления в патогенезе новой коронавирусной инфекции

Н.А. Климов¹, А.С. Симбирцев^{1,2}¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В патогенезе COVID-19 важную роль играет активация различных типов клеток эпителия, эндотелия и иммунокомпетентных клеток, что сопровождается гиперпродукцией цитокинов и других провоспалительных медиаторов, активацией системы комплемента и служит причиной неадекватно сильного воспаления с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Развивающаяся в тканях лёгких и в других тканях гипертрофическая реакция приводит к значительным тканевым изменениям и нарушениям функционирования органов. Особенностью инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, является сочетание гибели клеток с воспалением. При COVID-19 происходит гибель не только пневмоцитов, но и многих других клеток. Механизмом разрушения клеток выступает запрограммированная клеточная гибель, которая осуществляется через главные, тесно связанные между собой пути: апоптоз, пироптоз и некроптоз. Эти процессы способствуют защите организма от внутриклеточных патогенов: инфицированные клетки гибнут, освобождаемые из них патогены, в том числе незрелые, подвергаются связыванию специфическими рецепторами, антителами, опсонизации и фагоцитозу. Формируется локальное воспаление, предназначенное для элиминации патогена. Однако индукция слишком высокого уровня воспаления является важной составляющей иммунопатогенеза COVID-19. В настоящее время иммунопатогенез COVID-19, в частности роль воспаления в развитии тяжёлых клинических проявлений инфекции, во многом изучен. Стало очевидным, что при данном заболевании наблюдается сложная иммунопатология, включающая чрезмерную активацию адаптивной и врождённой ветвей иммунной системы, а также взаимодействие между различными иммунными клетками и поражёнными тканями.

Ключевые слова: COVID-19; воспаление; цитокины; комплемент.

Как цитировать:

Климов Н.А., Симбирцев А.С. Роль воспаления в патогенезе новой коронавирусной инфекции // Цитокины и воспаление. 2023. Т. 20, № 4. С. 16–28.

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1630148>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI630148>

Role of inflammation in the pathogenesis of novel coronavirus infection

Nikolay A. Klimov¹, Andrey S. Simbirtsev^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The activation of various types of epithelial, endothelial, and immunocompetent cells, along with hyperproduction of cytokines and other proinflammatory mediators and activation of the complement system, plays a crucial role in the pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). These conditions lead to severe inflammation and acute respiratory distress syndrome. Hyperinflammatory reactions in the lungs and other tissues result in significant tissue damage and organ dysfunction. A specific feature of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is the combination of cell death and inflammation. In COVID-19, not only pneumocytes but also many other cells are killed. These cells undergo programmed cell death through three main pathways: apoptosis, pyroptosis, and necroptosis. These processes help protect organisms from intracellular pathogens by releasing them from infected cells, which then bind to specific receptors and antibodies, undergo opsonization, and are phagocytosed. Localized inflammation aims to eliminate these pathogens, but severe inflammation is an important component of the immunopathogenesis of COVID-19. The immunopathogenesis of COVID-19, particularly the role of inflammation in the development of severe clinical signs, is now largely understood. This disease has a complex immunopathology, including excessive activation of adaptive and innate branches of the immune system and interactions between immune cells and affected tissues.

Keywords: COVID-19; inflammation; cytokines; complement.

To cite this article:

Klimov NA, Simbirtsev AS. Role of inflammation in the pathogenesis of novel coronavirus infection. *Cytokines and Inflammation*. 2023;20(4):16–28.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI630148>

Submitted: 09.04.2024

Accepted: 05.08.2024

Published online: 17.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, в начале 2020 года стремительно охватила человечество с формированием клинических проявлений в виде COVID-19, что привело к колоссальным показателям заболеваемости, значительному числу тяжёлых форм со смертельными исходами. Всем без исключения странам пришлось принять беспрецедентные меры по защите населения с использованием всех возможных организационных, лечебных и профилактических мероприятий. Лишь в середине 2023 года пандемия новой коронавирусной инфекции объявлена Всемирной организацией здравоохранения закончившейся. Прошло 4 года, настало время осмыслить, что это была за пандемия, в чём её уникальные особенности, с чем таким неожиданным, страшным, потребовавшим колоссальных совместных усилий столкнулось человечество.

Несмотря на официальное окончание пандемии, частота появления случаев COVID-19 сохраняется на высоком уровне, и эта инфекция, возможно, постепенно переходит в разряд сезонных заболеваний [1]. По-видимому, нам придётся сосуществовать с SARS-CoV-2 и с другими коронавирусами ещё многие годы. Со временем тяжесть течения COVID-19 снизилась, но всё равно встречаются тяжёлые случаи со смертельным исходом.

ОСОБЕННОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2 КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Коронавирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 связываются с клетками при помощи вирусного белка S, расположенного на шипах коронавируса. Белок S взаимодействует с «главным» клеточным вирусным рецептором — ангиотензин-превращающим ферментом II типа (ACE2), который экспрессируется на поверхности альвеолярных пневмоцитов II типа (83% всех клеток лёгких, экспрессирующих ACE2, являются пневмоцитами), эпителиальных клеток многих органов и тканей, клеток кишечника, почек, сердца, яичек, мозга, ряда иммунных клеток, а также тромбоцитов, клеток эндотелия, гладкомышечных клеток и макрофагов. Помимо ACE2 были обнаружены многочисленные альтернативные рецепторы и корецепторы связывания данных вирусов с клетками, обладающие меньшей аффинностью к белку S, большинство из которых функционирует в качестве «помощников» ACE2 [2]. При связывании с рецептором происходит ограниченный протеолиз белка S клеточными протеиназами TMPRSS2, TMPRSS4, фурином, обеспечивающими его конформационные изменения, необходимые для проникновения вируса в клетку, где происходит цикл его размножения (синтез вирусной РНК, синтез вирусных белков, сборка вируса и его выход в экстраклеточное пространство путём экзоцитоза) [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРОГО COVID-19

В большинстве случаев заболевание протекает в виде гриппоподобного синдрома, который самостоятельно или при проведении симптоматического лечения проходит в течение недели, также возможна бессимптомная форма. Заболевание, таким образом, прекращается на стадии 1 — стадии ранней инфекции, благодаря защитному действию врождённой иммунной системы, в первую очередь продукции интерферонов I типа. Однако примерно в 15% случаев развивается более тяжёлая форма заболевания — вирусная пневмония [4]. При вирусной пневмонии (стадия 2 — пневмония) наблюдаются симптомы воспаления лёгких, могут появляться нарушения дыхания и гипоксия. Через 8 дней после начала заболевания в крови больного обнаруживаются антитела к вирусу, в частности к вирусному белку S.

Инфекция SARS-CoV-2 и разрушение клеток лёгких запускают местный иммунный ответ, привлекая иммунные клетки, в том числе макрофаги и моноциты, которые реагируют на инфекцию, высвобождают провоспалительные цитокины и стимулируют иммунные реакции T- и B-клеток. В большинстве случаев активированная иммунная система больного способна устранить вирусную инфекцию и на данной стадии заболевания. Хотя основным очагом инфекции являются лёгкие, патологоанатомическое исследование больных, скончавшихся в период от 4 до 230 дней после начала заболевания, показало наличие вирусной РНК (в том числе её репликативной формы) во многих тканях и органах, включая сердце, лимфатические узлы, тонкую кишку, надпочечники, поджелудочную железу и мозг [5].

Примерно в 5% случаев заболевание переходит в стадию 3 — стадию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) [6]. На данной стадии происходит возрастание тяжести пневмонии с развитием ОРДС, коагулопатий и синдрома активации макрофагов. Различают три фазы ОРДС — экссудативную, пролиферативную и фибринозную. В экссудативной фазе под воздействием провоспалительных цитокинов и инфильтрирующих лёгкие иммунных клеток, а также в связи с гибелью пневмоцитов в результате вирусной инфекции данных клеток возникают повреждения лёгочных альвеол. В пролиферативной и фибринозной фазах в альвеолах накапливаются фиброциты, миофибробласты и фибробласты, продуцирующие фибронектин и коллаген. В ткани лёгких происходят усиление продукции TGF- β и подавление продукции коллагеназы, что также повышает отложение в лёгочной ткани коллагена. В результате при ОРДС развивается фиброз лёгких, снижающий качество и продолжительность жизни больного [7]. На фоне циркуляции вируса продолжают возрастать концентрации провоспалительных цитокинов в крови, достигая очень высоких значений, данное состояние получило название «цитокиновый шторм» [8].

АКТИВАЦИЯ И ГИБЕЛЬ КЛЕТОК ПРИ COVID-19

Особенностью инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, является сочетание гибели клеток с воспалением. В частности, при патологоанатомическом исследовании больных, умерших от острого тяжёлого COVID-19, в альвеолах в большом количестве обнаруживаются погибшие пневмоциты [9]. Однако при COVID-19 происходит гибель не только пневмоцитов, но и многих других клеток. Механизмом разрушения клеток выступает запрограммированная клеточная гибель (ПКГ), которая осуществляется через главные, тесно связанные между собой пути: апоптоз, пироптоз и некроптоз. Включение ПКГ способствует защите организма от внутриклеточных патогенов: инфицированные клетки гибнут, освобождаемые из них патогены, в том числе незрелые, подвергаются связыванию специфическими рецепторами, антителами, опсонизации и фагоцитозу. ПКГ индуцирует локальное воспаление, предназначенное для элиминации патогена. Однако индукция слишком высокого воспаления является важной составляющей иммунопатогенеза COVID-19 [10].

При COVID-19 происходит активация и гибель многих клеток: лимфоциты (Т- и В-клетки), естественные киллеры (NK-клетки), а также дендритные клетки, кардиомиоциты и эндотелиальные клетки погибают от апоптоза; макрофаги — от пироптоза и некроптоза; моноциты — от апоптоза и пироптоза; адипоциты — от некроптоза и апоптоза; нейтрофилы — от нетоза и некроптоза; эпителиальные клетки — от апоптоза и некроптоза. В результате некроптоза погибают клетки островков поджелудочной железы и надпочечников [10].

Причиной клеточной гибели в ряде случаев служит прямое инфицирование клеток вирусом SARS-CoV-2, в других случаях — сочетание высоких концентраций отдельных цитокинов, характерное для острого COVID-19. Например, сочетание IFN- γ и TNF является губительным для макрофагов, полученных из костного мозга человека, при этом происходит образование специфических инфламмасом, запускающих ключевые компоненты развития пироптоза, апоптоза и некроптоза. Данный смешанный тип клеточной гибели получил название «ПАНоптоз» [11].

Пневмоциты

При COVID-19 пневмоциты, обильно экспрессирующие рецепторы ACE2, CD147 и протеиназу TMPRSS2, инфицируются SARS-CoV-2, после чего погибают от пироптоза, провоспалительной формы некроза, опосредуемой каспазами-1, -4, -5, -11. Пироптоз индуцируется в инфицированных SARS-CoV-2 клетках путём формирования инфламмасы NLRP3, активируемой коронавирусными белками ORF3a, ORF3b и E. В процессе пироптоза клетки продуцируют провоспалительные цитокины, главным образом IL-1 β и IL-18 [10].

Нейтрофильные гранулоциты

Активация и повышение содержания нейтрофилов периферической крови наблюдается начиная с первой недели заболевания. Вирус SARS-CoV-2 активирует нейтрофилы человека с участием рецептора ACE2 и протеиназы TRPMSS2 [12]. Кроме того, нейтрофилы, являясь важной частью врождённого иммунного ответа, активируются с участием рецепторов врождённого иммунитета, распознающих патогены (pattern recognition receptors — PRRs). Активированные нейтрофилы поглощают патогены посредством фагоцитоза. В фагосоме поглощённые патогены подвергаются атаке протеазами, активными формами кислорода и антимикробными пептидами, содержащимися в гранулах нейтрофилов.

Далее наступает нетоз — форма ПКГ, при которой погибающие нейтрофилы образуют экстраклеточные сети, содержащие ДНК, гистоны, антимикробные белки (кальпротектин, эластазу и миелопероксидазу) [13]. Основная функция таких сетей — захват патогенов для их последующего фагоцитоза, однако они также обладают провоспалительным и тромбогенным действием. Показано, что избыточное образование нейтрофильных сетей обладает цитотоксическим действием на клетки эпителия лёгких и эндотелиоциты, усиливая провоспалительные каскады, активируя тромбоциты и индуцируя аутоиммунные нарушения [14]. Экстраклеточные сети также участвуют в образовании тромбозов при ОРДС [15]. У больных с тяжёлой формой COVID-19 была обнаружена высокая продукция данных сетей в тканях лёгких, а также было повышено их содержание в периферической крови [4].

Активированные вирусом нейтрофилы интенсивно выделяют провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, MCP-1, GM-CSF), усиливая воспаление и разрушение тканей лёгких при ОРДС [16]. Также активированные нейтрофилы выделяют активные формы кислорода (ROS), избыток которых способен вызывать апоптоз клеток и участвовать в разрушении тканей [17]. Активация и гибель нейтрофилов, сопровождаемые продукцией провоспалительных цитокинов, генерированием ROS и созданием нейтрофильных сетей в альвеолах и кровеносных сосудах, играет важную роль в патогенезе тяжёлой формы COVID-19, в частности в развитии цитокинового шторма [18].

Моноциты и макрофаги

Циркулирующие в крови моноциты, которые рекрутируются в инфицированные ткани, а также тканевые макрофаги, которые могут быть производными либо моноцитов, поступивших из крови, либо резидентных макрофагов, способны заражаться вирусами антителозависимым (через рецептор ACE2) и антителозависимым путями (захватывая комплексы вируса с антителами своими Fc-рецепторами), а также с участием рецепторов системы комплемента. До 10% моноцитов периферической крови пациентов с COVID-19 инфицированы SARS-CoV-2,

причём заражение данных клеток вирусом опосредовано рецептором FcγRIIIa (CD16) — основным рецептором, осуществляющим фагоцитоз комплексов антиген–антитело, при этом в инфицированных клетках обнаруживалась двуспиральная вирусная РНК, что указывает на последующую репликацию вируса. Далее инфицированные клетки погибали от пироптоза [19]. Индукция пироптоза осуществлялась путём формирования и активации инфламмосомы NLRP3 и сопровождалась высокой продукцией IL-1 и IL-18 [20]. Хотя захват и уничтожение вирусов в фагосомах макрофагов и моноцитов являются средством борьбы с вирусной инфекцией, чрезмерный или нерегулируемый провоспалительный ответ данных клеток может существенно усугубить повреждение тканей и тяжесть заболевания [21, 22].

Количество макрофагов при коронавирусной инфекции увеличивается как в бронхоальвеолярной жидкости, так и в лёгочной ткани [19, 23], при этом содержание моноцитов в периферической крови остаётся в рамках нормы, независимо от тяжести заболевания. При тяжёлом течении COVID-19 моноциты и макрофаги лёгких производят избыточное количество провоспалительных молекул (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-7, TNF, IFN I и IFN II типов и провоспалительных хемокинов CCL2, CCL3 и CXCL10) [21, 22]. Чрезмерная активация моноцитов и макрофагов при коронавирусной инфекции способствует гипервоспалению, повышению проницаемости сосудов, повреждению органов и усилению тяжести заболевания, вносит значительный вклад в развитие цитокинового шторма [4].

Эндотелиоциты и коагулопатия

Для инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, характерна активация и апоптотическая гибель инфицированных вирусом эндотелиоцитов кровеносных сосудов разных органов [24] и тромбоцитов [25]. На данные клетки помимо вируса SARS-CoV-2, который способен в них размножаться, действуют провоспалительные цитокины, гипоксия, активированная система комплемента. В результате взаимодействия активированных эндотелиоцитов, тромбоцитов и коагуляционных факторов усиливается коагуляция крови, которая приводит к тромбозам [26]. Тромбоз вен и артерий наблюдается в 15–30% случаев тяжёлой формы COVID-19 [27], микротромбозы сосудов лёгких регистрируются гораздо чаще — в 57% случаев COVID-19 [28].

Кардиомиоциты

Осложнения со стороны работы сердца (сердечная недостаточность, аритмии, миокардиты) встречаются часто (у 20–44% госпитализированных больных) и являются фактором, способствующим высокой смертности при COVID-19 [29]. В развитии данных осложнений участвует как высокий уровень провоспалительных цитокинов, так и непосредственно вирусная инфекция, поскольку кардиомиоциты экспрессируют рецептор ACE2

и катепсины, которые могут осуществлять ограниченный протеолиз белка S, необходимый для внедрения вируса SARS-CoV-2 в клетку. Исследования, проведённые на кардиомиоцитах человека, приготовленных из плюрипотентных стволовых клеток, показали, что в данной модели SARS-CoV-2 инфицирует кардиомиоциты с получением вирусного потомства и последующим апоптозом клеток [29].

Лимфоциты

Для острой фазы COVID-19 характерна лимфопения, наблюдаемая в 72–85% тяжёлых случаев заболевания [30]. При тяжёлом течении COVID-19 снижается содержание в крови CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK-клеток и В-лимфоцитов, а также происходит снижение Т-клеток памяти (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺). Исследования РНК в клетках, полученных из лёгких больных COVID-19, показали, что вирусная инфекция развивается в основном в пневмоцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках, но не в лимфоцитах. Таким образом, вирусная инфекция напрямую не участвует в гибели лимфоцитов [31]. В многочисленных работах было выявлено, что гибель лимфоцитов при COVID-19 может происходить в основном с помощью экстраклеточного пути апоптоза [10].

Цитофлуориметрический анализ образцов бронхоальвеолярной жидкости больных COVID-19 показал, что при относительно лёгком течении заболевания наблюдается значительная клональная экспансия CD8⁺ Т-клеток, указывающая на сильный адаптивный клеточный иммунный ответ. Активированные CD8⁺ и CD4⁺ клетки обнаруживаются в крови пациентов, при выздоровлении их содержание уменьшается вместе с клиническими симптомами болезни, а в тяжёлых случаях вирус-специфические Т-клетки экспрессируют повышенное количество IFN-γ, TNF и IL-2 [32]. Однако, помимо клональной активации Т-клеток, при SARS-CoV-2 также отмечается истощённый фенотип циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и NK-клеток. В отличие от клеток лиц из группы сравнения, при SARS-CoV-2 на клетках повышена экспрессия рецептора NKG2A, являющегося маркером истощённого фенотипа, снижено содержание клеток CD107a+NK, IFN-γ+NK, IL-2+NK, TNF+NK и средняя интенсивность флуоресценции гранзим В+NK. Также у больных SARS-CoV-2 снижено содержание CD107a+CD8⁺, IFN-γ+CD8⁺, IL-2+CD8⁺ Т-клеток [33]. Эти данные говорят о том, что при вирусной инфекции может развиваться функциональное истощение цитотоксических лимфоцитов [34].

Содержание нейтрофилов и соотношение нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови, как правило, значительно выше у больных с тяжёлой формой заболевания по сравнению с формами средней тяжести, также у больных с тяжёлым течением COVID-19 наблюдается снижение содержания в крови лимфоцитов, базофилов, моноцитов и эозинофилов [33, 35].

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА ПРИ COVID-19

Система комплемента является важной частью врождённого иммунного ответа и осуществляет немедленную реакцию на появление молекулярных паттернов патогенов. Активированная система комплемента может осуществлять несколько противовирусных функций:

- нейтрализация вируса за счёт расположения молекул комплемента на поверхности вируса, препятствующих его взаимодействию с клеткой;
- опсонизация, опосредованная комплементом, приводящая к фагоцитозу вирусных частиц посредством рецепторов комплемента, присутствующих в фагоцитах;
- уменьшение общего количества вирусных частиц за счёт агрегационной нейтрализации вирусов;
- образование мембраноатакующих комплексов (МАК), которое может привести к лизису оболочечных вирусов;
- лизис инфицированных вирусом клеток.

Неудивительно, что многие вирусы кодируют белки, подавляющие активацию системы комплемента [36]. В частности, было показано, что структурные белки S, M и N вируса SARS-CoV-2 с высокой аффинностью связывают мембранную и растворимую формы рецептора gC1qR, участвующего в активации классического пути комплемента и кинин-калликреиновой системы. Было сделано предположение, что, связывая растворимый gC1qR, SARS-CoV-2 маскируется, защищаясь от иммунной системы, кроме того, становится платформой, на которой происходит процесс активации комплемента и кинин-калликреиновой системы [37]. Возможно, как и у многих вирусов [36], у SARS-CoV-2 также имеются и другие механизмы защиты от комплемента, однако они пока неизвестны.

Активация системы комплемента при COVID-19

Было показано, что при COVID-19 задействуются все три пути активации системы комплемента: лектиновый, альтернативный и классический, причём наиболее высокая активации характерна для тяжёлой степени заболевания [37]. Рекомбинантные белки S1 (субъединица белка шипа вируса S), N (белок нуклеокапсида), M (мембранный белок), E (белок оболочки) вируса SARS-CoV-2 связывают C1q в сыворотке крови человека, при этом появляется продукт деградации — C4d, что указывает на активацию классического пути [37]. Субъединицы S1 и S2 белка S активируют альтернативный путь [38]. Белок N активирует лектиновый путь, стимулируя протеиназу MASP-2, что ведёт к образованию конвертазы C3 и образованию мембраноатакующего комплекса [39].

Участие системы комплемента в развитии коагулопатии и воспаления

Активированная система комплемента, совместно с повреждёнными эндотелиальными клетками, участвует в нарушении свертывания крови и образовании микротромбозов у больных COVID-19. Повреждение эндотелиоцитов приводит к повышенной экспрессии тканевого фактора, активирующего коагуляцию крови, и понижает экспрессию антикоагулянта тромбомодулина. Цитокины, продукты нейтрофилов (в частности, экстраклеточные ДНКовые сети и ROS) повышают синтез прокоагулянтных белков и подавляют фибринолиз [40]. Продукты активации комплемента в свою очередь индуцируют экспрессию тканевого фактора, секрецию фактора Виллебранда, секрецию фактора V тромбоцитов, сборку активного комплекса FXa/FVa [41]. Структурные белки S, M, и N вируса SARS-CoV-2 также способны связывать высокомолекулярный кининоген и фактор XII свертывания крови, и при инкубации нормальной сыворотки крови человека с данными белками образовывался брадикинин [37].

В результате при COVID-19 тромбозы мелких сосудов, сочетающиеся с некрозом паренхимальных клеток, обнаруживаются во многих органах, в том числе в почках, печени, сердце (миокард) и, конечно, в лёгких [40]. У больных тяжёлой формой COVID-19 наблюдается, на фоне широкого распространения микротромбозов, усиленное потребление коагуляционных факторов крови, что выражается в тромбоцитопении, удлинении протромбинового времени, повышенном содержании в крови D-димера, снижении содержания в крови фибриногена [40].

Участие системы комплемента в лёгочной патологии и развитии воспаления при COVID-19

Активация системы комплемента приводит к патологии лёгких с помощью нескольких механизмов. При аутопсии лёгких больных, умерших от COVID-19, были обнаружены совместные отложения C5b-9 (мембраноатакующего комплекса), C4d, сериновой протеазы MASP-2 и вирусного белка S в микроциркуляторном русле, что указывает на устойчивую системную активацию комплемента в микрососудах лёгких. Активация системы комплемента приводит к продукции фрагментов C3 и C5 — анафилатоксинов C3a и C5a. Данные анафилатоксины привлекают моноциты и нейтрофилы, активируют их и способствуют их агрегации. Так, C5a индуцирует экспрессию IL-1 β и CXCL8/IL-8 мононуклеарными клетками и усиливает экспрессию IL-6 и TNF [42]. Активация данных клеток выражается, в частности, в генерации окислительного взрыва, что играет роль в повреждении лёгких [40]. Взаимодействие между C5a и C5aR на эндотелиальных клетках индуцирует активацию молекул адгезии, которые

способствуют адгезии лейкоцитов на стенках сосудов и их трансмиграции в лёгочные ткани [43]. Нейтрофилы продуцируют фактор В, С3, пропердин, которые способствуют продукции и стабилизации С3-конвертазы на поверхности нейтрофилов и в составе ДНК-сетей. В результате усиливается продукция анафилатоксинов С3а и С5а. Таким образом, происходит взаимодействие и взаимостимуляция продукции ДНК-сетей нейтрофилами и активации комплемента.

Участие системы комплемента в развитии патологии и воспаления других органов при COVID-19

Помимо лёгких, система комплемента участвует в поражении клеток других органов, например почек. Так, в тубулярном эпителии почек пациентов, скончавшихся от COVID-19, было обнаружено обильное отложение С5b-9, оно также присутствовало (но более слабое и не у всех больных) в клубочковом эпителии [44].

Результаты проведённого *post mortem* исследования показали участие системы комплемента и в поражениях головного мозга при COVID-19. Компоненты комплемента С1q и С4d были отмечены на эндотелиальных клетках и тромбоцитах сосудов головного мозга совместно с IgG и IgM. На эндотелиальных клетках также были обнаружены PECAM-1, локализованный совместно с С1q и С4d, и комплекс С5b-9, располагавшийся вместе с IgG и IgM. Данные комплексы регистрировались в сосудах всех отделов мозга. Фибриноген, С1q, IgG и IgM также присутствовали в периваскулярных зонах, в основном в экстраклеточном матриксе, и в некоторых глиальных клетках и нейронах. Фокальные отложения С1q наблюдались в миелиновых оболочках аксонов [45]. Таким образом, антитело-опосредованная цитотоксичность против эндотелиальных клеток и активация комплемента вызывают повышение проницаемости сосудов головного мозга, в результате которого крупные белки (фибриноген, С1q, IgG и IgM) проникают через гематоэнцефалический барьер, а также вызывают агрегацию тромбоцитов, которая приводит к нарушению кровоснабжения и тромбозам.

Фибриноген, не проникающий через гематоэнцефалический барьер здоровых людей, у всех исследованных больных COVID-19 обнаруживался в периваскулярных областях сосудов головного мозга, а у некоторых больных был найден в нейронах и глиальных клетках. Вероятно, фибриноген поглощался данными клетками из паренхимы. В кровеносных сосудах всех областей мозга были обнаружены агрегаты тромбоцитов, в том числе содержащих интегрин-β и фактор Виллебранда, что указывает на образование тромбов. Таким образом, активированная SARS-CoV-2 система комплемента вносит существенный вклад в патогенез COVID-19.

СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ И ДРУГИХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ АКТИВИРОВАННЫМИ КЛЕТКАМИ КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ ПРИ COVID-19

Морфологические изменения в лёгких при COVID-19 связаны с развитием сильного воспалительного ответа, отёком, инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами, некрозом и слущиванием эпителиальных клеток, расширением межальвеолярных перегородок, повреждением эндотелия интерстициальных артериол, микрососудистым тромбозом. Все это приводит к выходу жидкости в просвет альвеол и, как следствие, нарушению газообмена [46, 47]. Коронавирус оказывает сильное цитопатическое действие на клетки нижних отделов дыхательных путей, приводящее к их гибели и в ответ на это — к запуску продукции свободных форм кислорода, синтеза провоспалительных цитокинов, привлекающих и активирующих различные типы лейкоцитов.

В крови большинства больных тяжёлой формой COVID-19 обнаруживаются высокие и чрезвычайно высокие концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов: IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарного и макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), индуцируемого интерфероном белка-10 (IP-10), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), воспалительного белка макрофагов-1α (MIP-1α) IFN-γ, TNF [48]. В наибольшей степени при тяжёлом течении заболевания повышаются концентрации в крови IL-1β, IL-6, IL-10 [32, 35].

В эксперименте первичные эпителиальные клетки лёгких человека заражали вирусом SARS-CoV-2, после чего исследовали транскриптом данных клеток в сравнении с транскриптомом контрольных (не заражённых SARS-CoV-2) клеток. С помощью программы iPathwayGuide были обнаружены провоспалительные хемокины и цитокины, высокая экспрессия которых индуцировалась вирусом в данных клетках [49, 50]. Наиболее высокие повышения экспрессии по сравнению с контрольными клетками (в 3–4 раза) наблюдались для колониестимулирующих факторов G-CSF и GM-CSF, действующих на клетки костного мозга, стимулируя пролиферацию, созревание и образование колоний гранулоцитов, моноцитов и дендритных клеток [49]. Оба цитокина стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и участвуют в формировании лёгочной нейтрофилии, характерной для ОРДС [51]. Посредством продукции CSF инфицированные вирусом SARS-CoV-2 эпителиальные клетки лёгких сигнализируют клеткам костного мозга о необходимости продукции макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов для борьбы с вирусом [51].

На втором месте по степени стимуляции при заражении клеток вирусом SARS-CoV-2 находится группа цитокинов, связывающихся с рецептором CXCR2, которая включает CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8. Данные хемокины, продуцируемые различными клетками в ответ на провоспалительные сигналы, известны как хемоаттрактанты нейтрофилов, также обеспечивающие их адгезию к клеткам эндотелия. Например, CXCL1 и CXCL2, продукция которых возрастает в 1,4 раза при заражении клеток SARS-CoV-2, активно участвуют в рекрутировании нейтрофилов в лёгкие. CXCL8 (увеличение продукции в 2,3 раза в заражённых вирусом клетках) известен как хемоаттрактант нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов [49]. Повышение экспрессии CXCL20 в 3,1 раза было обнаружено при заражении клеток, а также образцов ткани лёгких вирусом SARS-CoV-2. Данный хемокин, являющийся лигандом рецептора CCR6, продуцируется нейтрофилами и также рекрутирует иммунные клетки в очаги воспаления [49]. Вместе с тем заражение клеток вирусом SARS-CoV-2 приводило к подавлению экспрессии CXCL14 — хемокина, подавляющего рекрутирование иммунных клеток. Таким образом, заражение клеток лёгочного эпителия вирусом SARS-CoV-2 приводит к интенсивной инфильтрации лёгких иммунными клетками, в первую очередь нейтрофилами [49].

При заражении клеток лёгочного эпителия SARS-CoV-2 также обнаруживалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-1 α , TNF и C3 компонента комплемента. Полученные результаты указывают на важную роль инфильтрации лёгких нейтрофилами и их активации в патогенезе заболевания, в частности в развитии цитокинового шторма, и объясняют наблюдаемое в тяжёлых случаях острого COVID-19 повышение отношения содержания в крови нейтрофилов к содержанию лимфоцитов [52].

Белок S коронавируса SARS-CoV-2 связывается с рядом лектиновых рецепторов С-типа, расположенных на миелоидных клетках человека: D-SIGN, L-SIGN, LSECtin, ASGR1, CLEC10A, TTYH2, причём с данными рецепторами, кроме TTYH2, белок S связывается участками, удалёнными от сайта связывания с рецептором ACE2, и связывание с ними не приводит к проникновению вируса в клетки и его размножению, однако стимулирует продукцию клетками провоспалительных цитокинов IL-1A, IL-1B, IL-8, CXCL10, CCL2, CCL3, концентрации которых в крови повышены при COVID-19 [53]. Связывание белка S с лектиновыми рецепторами С-типа вносит вклад в развитие генерализованного воспаления и цитокинового шторма. Интересно, что было получено моноклональное антитело, блокирующее как связывание белка S с рецептором ACE2, так и его связывание с лектиновыми рецепторами, которое может быть испытано для лечения COVID-19 [53].

К цитокинам, стимулирующим нетоз, относятся IL-6, CXCL8, TNF, IL-1 β , CCL20, концентрации которых повышены при COVID-19 [49]. Экстраклеточные сети в свою

очередь участвуют в усилении коагуляции крови, приводящей к тромбозам [54]. Клетки лёгочного эпителия усиливают экспрессию CSF2, CSF3, IL-6, IL-1 β , которые стимулируют продукцию тромбоцитов мегакариоцитами, а также экспрессию IL-17R и сигнальных молекул пути IL-17 [49].

При COVID-19 происходит активация системы комплемента, что также усиливает экспрессию ряда цитокинов. Заражение клеток лёгочного эпителия SARS-CoV-2 приводит в том числе к повышению экспрессии компонентов и факторов комплемента C3, B, C1R, C1s, C1q [51]. Известно, что C1q индуцирует экспрессию IL-6 и IL-8 эндотелиоцитами человека [55]. Таким образом, возможно образование петли положительной обратной связи с участием нейтрофилов, нейтрофильных сетей, эндотелиоцитов, системы комплемента, IL-6 и IL-8 в поддержании воспаления и тромбозов при COVID-19.

Цитокиновый шторм связан с усиленной пролиферацией и гиперактивацией Т-клеток, макрофагов, NK-клеток, однако ряд авторов полагает, что значительную и, наверное, главную роль в развитии цитокинового шторма при инфекции SARS-CoV-2 играют тучные клетки лёгких [56, 57]. Тучные клетки, расположенные во многих органах и тканях, известны прежде всего как медиаторы аллергических и анафилактических реакций. Основным местом расположения данных клеток в организме человека является периваскулярное пространство лёгких [6, 57]. Тучные клетки экспрессируют рецептор вируса ACE2 и ряд поверхностных и эндосомальных рецепторов, взаимодействующих с компонентами вируса: TLR-3, связывающий двуспиральную РНК, рецепторы S1P, связывающие вирусный сфингозин-1-фосфат, и RIG-I, связывающий неэпированную вирусную РНК. Тучные клетки также продуцируют сериновые протеиназы, необходимые для конформационной перестройки вирусного белка S, обеспечивающей проникновение вируса в клетку. Провоспалительный цитокин IL-6, высокие концентрации которого наблюдаются в крови больных COVID-19, стимулирует пролиферацию и активацию тучных клеток [6]. Кроме того, SARS-CoV-2 может активировать тучные клетки через рецептор GPRX2, за связывание с которым отвечает домен PDZ в составе белков E и N вируса [58]. Ещё один активатор тучных клеток — вирусный белок S. Показано, что рекомбинантный белок S, в том числе с делетированным доменом связывания с рецептором ACE2, стимулирует продукцию химазы, триптазы и IL-1 β тучными клетками *in vitro* [59].

Помимо вышеперечисленных медиаторов воспаления, активированные тучные клетки продуцируют фактор активации тромбоцитов, гистамин, гепарин, триптазу, простагландин, лейкотриены, брадикинин, химазу, хемокины CCL2 и CXCL8, провоспалительные цитокины, среди них в первую очередь IL-6, IL-1 β , TNF [57]. Высокий уровень активации тучных клеток получил название «синдром активации тучных клеток» [56]. Многие авторы полагают,

что главным или ключевым источником провоспалительных цитокинов при цитокиновом шторме являются именно тучные клетки, которые напрямую активируются вирусом SARS-CoV-2 [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причины развития пандемии COVID-19 и её длительного течения по сравнению с другими острыми коронавирусными инфекциями, видимо, связаны с тем, что человечество никогда не сталкивалось с данным высококонтагиозным патогеном, который оказался способен инфицировать многие клетки в различных органах. Особенно это касается клеток эндотелия сосудов, расположенных во всех органах и тканях организма человека. Как и для многих других вирусов, например вируса гриппа, высокая мутационная активность привела к быстрому появлению новых штаммов, против которых отсутствовал или слабо работал сформированный при встрече с первым диким штаммом иммунный ответ.

Несмотря на значительные успехи в борьбе с COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2 не ушёл из человеческой популяции, не говоря уже о его постоянной персистенции в животном мире. Нет никаких гарантий, что завтра не появится новый вариант мутированного штамма, к которому нет достаточного уровня протективного иммунитета, и не возникнет новый виток эпидемии. Действительно, заболеваемость коронавирусной инфекцией сохраняется на достаточно высоком уровне, во всяком случае, её можно теперь отнести к сезонным респираторным вирусным инфекциям.

В настоящее время иммунопатогенез COVID-19, в частности роль воспаления в развитии тяжёлых клинических проявлений инфекции, во многом изучен. Стало очевидным, что при данном заболевании наблюдается сложная

иммунопатология, включающая чрезмерную активацию адаптивной и врождённой ветвей иммунной системы, а также взаимодействие между различными иммунными клетками и поражёнными тканями. Основной проблемой для понимания нарушения иммунной регуляции являются гетерогенность симптомов, а также множество типов клеток, вовлечённых в сложную патологию COVID-19 и постковидного синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.А. Климов — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; А.С. Симбирцев — концепция и дизайн исследования, написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. N.A. Klimov — data collection and processing, data analysis; A.S. Simbirtsev — research conception and design, text writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biancolella M., Colona V.L., Luzzatto L., et al. COVID-19 annual update: a narrative review // *Hum Genomics*. 2023. Vol. 17, N 1. P. 68. doi: 10.1186/s40246-023-00515-2
2. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19 // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 3. P. 1716. doi: 10.3390/ijms23031716
3. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, N 6. P. 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
4. Mohandas S., Jagannathan P., Henrich T.J., et al. RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) // *Elife*. 2023. Vol. 12. P. e86014. doi: 10.7554/eLife.86014
5. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A., et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // *Nature*. 2022. Vol. 612, N 7941. P. 758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y
6. Batiha G.E., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Welson N.N. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective // *Virology*. 2022. Vol. 19, N 1. P. 158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2
7. Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W., Moss M., Downey G.P. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance // *Eur Respir J*. 2014. Vol. 43, N 1. P. 276–285. doi: 10.1183/09031936.00196412
8. Bordallo B., Bellas M., Cortez A.F., Vieira M., Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? // *Adv Rheumatol*. 2020. Vol. 60, N 1. P. 50. doi: 10.1186/s42358-020-00151-7
9. Zhang H., Zhou P., Wei Y., et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19 // *Annals of Internal Medicine*. 2020. Vol. 172, N 9. P. 629–632. doi: 10.7326/m20-0533
10. Bader S.M., Cooney J.P., Pellegrini M., Doerflinger M. Programmed cell death: the pathways to severe COVID-19? // *Biochem J*. 2022. Vol. 479, N 5. P. 609–628. doi: 10.1042/BCJ20210602

11. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S., et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes // *Cell*. 2021. Vol. 184, N 1. P. 149–168. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025
12. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology // *J Exp Med*. 2020. Vol. 217, N 12. P. e20201129. doi: 10.1084/jem.20201129
13. Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular mechanisms of NETosis // *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 36. P. 191–218. doi: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016
14. Twaddell S.H., Baines K.J., Grainge C., Gibson P.G. The emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory disease // *Chest*. 2019. Vol. 156, N 4. P. 774–782. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.012
15. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis // *J Clin Invest*. 2020. Vol. 130, N 11. P. 6151–6157. doi: 10.1172/JCI141374
16. Cesta M.C., Zippoli M., Marsiglia C., et al. Neutrophil activation and neutrophil extracellular traps (NETs) in COVID-19 ARDS and immunothrombosis // *Eur J Immunol*. 2023. Vol. 53, N 1. P. e2250010. doi: 10.1002/eji.202250010
17. Arcanjo A., Logullo J., Menezes C.C.B., et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19) // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 19630. doi: 10.1038/s41598-020-76781-0
18. Vanderbeke L., Van Mol P., Van Herck Y., et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12, N 1. P. 4117. doi: 10.1038/s41467-021-24360-w
19. Junqueira C., Crespo Â., Ranjbar S., et al. Fc γ R-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation // *Nature*. 2022. Vol. 606, N 7914. P. 576–584. doi: 10.1038/s41586-022-04702-4
20. Sefik E., Qu R., Junqueira C., et al. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology // *Nature*. 2022. Vol. 606, N 7914. P. 585–593. doi: 10.1038/s41586-022-04802-1
21. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, N 6. P. 355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
22. Merad M., Blish C.A., Sallusto F., Iwasaki A. The Immunology and Immunopathology of COVID-19 // *Science*. 2022. Vol. 375, N 6585. P. 1122–1127. doi: 10.1126/science.abm8108
23. Song J.-W., Zhang C., Fan X., et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19 // *Nat Commun*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2
24. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E., Preston R.J.S., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy // *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7, N 8. P. e553–e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5
25. Koupenova M., Corkrey H.A., Vitseva O., et al. SARS-CoV-2 initiates programmed cell death in platelets // *Circ Res*. 2021. Vol. 129, N 6. P. 631–646. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319117
26. Barbosa L.C., Gonçalves T.L., de Araujo L.P., Rosario L.V.O., Ferrer V.P. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship // *Vascul Pharmacol*. 2021. Vol. 137. P. 106829. doi: 10.1016/j.vph.2021.106829
27. Chan N.C., Weitz J.I. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding // *Blood*. 2020. Vol. 136, N 4. P. 381–383. doi: 10.1182/blood.2020007335
28. Hariri L.P., North C.M., Shih A.R., et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review // *Chest*. 2021. Vol. 159, N 1. P. 73–84. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259
29. Bailey A.L., Dmytrenko O., Greenberg L. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis // *JACC Basic Transl Sci*. 2021. Vol. 6, N 4. P. 331–345. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002
30. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care*. 2020. Vol. 8. P. 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4
31. Li S., Jiang L., Li X., et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19 // *JCI Insight*. 2020. Vol. 5, N 12. P. e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070
32. Yang L., Liu S., Liu J., et al. COVID-19: Immunopathogenesis and Immunotherapeutics // *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5, N 1. P. 128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2
33. Zheng M., Gao Y., Wang G., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients // *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17, N 5. P. 533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
34. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients // *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17, N 5. P. 541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
35. Yang Y., Shen C., Li J., et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, N 1. P. 119–127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027
36. Sinha A., Singh A.K., Kadni T.S., Mullick J., Sahu A. Virus-Encoded Complement Regulators: Current Status // *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 2. P. 208. doi: 10.3390/v13020208
37. Savitt A.G., Manimala S., White T., et al. SARS-CoV-2 Exacerbates COVID-19 Pathology Through Activation of the Complement and Kinin Systems // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 767347. doi: 10.3389/fimmu.2021.767347
38. Yu J., Yuan X., Chen H., et al. Direct Activation of the Alternative Complement Pathway by SARS-CoV-2 Spike Proteins is Blocked by Factor D Inhibition // *Blood*. 2020. Vol. 136, N 18. P. 2080–2089. doi: 10.1182/blood.2020008248
39. Gao T., Zhu L., Liu H., et al. Highly Pathogenic Coronavirus N Protein Aggravates Lung Injury by MASP-2-Mediated Complement Over-Activation // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 318. doi: 10.1038/s41392-022-01133-5
40. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact // *Kidney Int*. 2020. Vol. 98, N 2. P. 314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013
41. Keragala C.B., Draxler D.F., McQuilten Z.K., Medcalf R.L. Haemostasis and innate immunity — a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways // *Br J Haematol*. 2018. Vol. 180, N 6. P. 782–798. doi: 10.1111/bjh.15062
42. Jodele S., Köhl J. Tackling COVID-19 Infection Through Complement-Targeted Immunotherapy // *Br J Pharmacol*. 2020. Vol. 178, N 14. P. 2832–2848. doi: 10.1111/bph.15187
43. Wang R., Xiao H., Guo R., Li Y., Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections // *Emerg Microbes Infect*. 2015. Vol. 4, N 5. P. e28. doi: 10.1038/emi.2015.28

44. Diao B., Wang C., Wang R., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection // *Nat Commun.* 2021. Vol. 12, N 1. P. 2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1

45. Lee M.H., Perl D.P., Steiner J., et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 // *Brain.* 2022. Vol. 145, N 7. P. 2555–2568. doi: 10.1093/brain/awac151

46. Wu F., Zhao S., Yu B., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* 2020. Vol. 579, N 7798. P. 265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3

47. Batah S., Fabro A. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians // *Respir Med.* 2021. Vol. 176. P. 106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239

48. Liu J., Li S., Liu J., et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *EBioMedicine.* 2020. Vol. 55. P. 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763

49. Maxwell A.J., Ding J., You Y., et al. Identification of key signaling pathways induced by SARS-CoV-2 that underlie thrombosis and vascular injury in COVID-19 patients // *J Leukoc Biol.* 2021. Vol. 109, N 1. P. 35–47. doi: 10.1002/JLB.4COVR0920-552RR

50. Ahsan S., Draghici S. Identifying significantly impacted pathways and putative mechanisms with iPathwayGuide // *Curr Protoc Bioinforma.* 2017. Vol. 57. P. 7.15.1–7.15.30. doi: 10.1002/cpbi.24

51. Bhattacharya P., Budnick I., Singh M., et al. Dual role of GM-CSF as a pro-inflammatory and a regulatory cytokine: implications for immune therapy // *J Interferon Cytokine Res.* 2015. Vol. 35, N 8. P. 585–599. doi: 10.1089/jir.2014.0149

52. Lagunas-Rangel F.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *J Med Virol.* 2020. Vol. 8, N 10. P. 1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819

53. Lu Q., Liu J., Zhao S., et al. SARS-CoV-2 exacerbates proinflammatory responses in myeloid cells through C-type lectin receptors and TWEET family member 2 // *Immunity.* 2021. Vol. 54, N 6. P. 1304–1319.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2021.05.006

54. Radermecker C., Detrembleur N., Guiot J., et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19 // *J Exp Med.* 2020. Vol. 217, N 12. doi: 10.1084/jem.20201012

55. Van den Berg R.H., Faber-Krol M.C., Sim R.B., et al. The first subcomponent of complement, C1q, triggers the production of IL-8, IL-6, and monocyte chemoattractant peptide-1 by human umbilical vein endothelial cells // *J Immunol.* 1998. Vol. 161, N 12. P. 6924–6930.

56. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome // *Int J Infect Dis.* 2020. Vol. 100. P. 327–332. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016

57. Theoharides T.C. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin // *Biofactors.* 2020. Vol. 46, N 3. P. 306–308. doi: 10.1002/biof.1633

58. Caillet-Saguy C., Durbesson F., Rezelj V.V., et al. Host PDZ-containing proteins targeted by SARS-CoV-2 // *FEBS J.* 2021. Vol. 288, N 17. P. 5148–5162. doi: 10.1111/febs.15881

59. Tsiloni I., Theoharides T.C. Recombinant SARS-CoV-2 Spike Protein Stimulates Secretion of Chymase, Trypsin, and IL-1 β from Human Mast Cells, Augmented by IL-33 // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 11. P. 9487. doi: 10.3390/ijms24119487

REFERENCES

1. Biancolella M, Colona VL, Luzzatto L, et al. COVID-19 annual update: a narrative review. *Hum Genomics.* 2023;17(1):68. doi: 10.1186/s40246-023-00515-2

2. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1716. doi: 10.3390/ijms23031716

3. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8

4. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, et al. RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife.* 2023;12:e86014. doi: 10.7554/eLife.86014

5. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022;612(7941):758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y

6. Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virol J.* 2022;19(1):158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2

7. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J.* 2014;43(1):276–285. doi: 10.1183/09031936.00196412

8. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):50. doi: 10.1186/s42358-020-00151-7

9. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine.* 2020;172(9):629–632. doi: 10.7326/m20-0533

10. Bader SM, Cooney JP, Pellegrini M, Doerflinger M. Programmed cell death: the pathways to severe COVID-19? *Biochem J.* 2022;479(5):609–628. doi: 10.1042/BCJ20210602

11. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell.* 2021;184(1):149–168. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025

12. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med.* 2020;217(12):e20201129. doi: 10.1084/jem.20201129

13. Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020;36:191–218. doi: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016

14. Twaddell SH, Baines KJ, Grainge C, Gibson PG. The emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory disease. *Chest.* 2019;156(4):774–782. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.012

15. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020;130(11):6151–6157. doi: 10.1172/JCI1141374

16. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, et al. Neutrophil activation and neutrophil extracellular traps (NETs) in COVID-19 ARDS

- and immunothrombosis. *Eur J Immunol.* 2023;53(1):e2250010. doi: 10.1002/eji.202250010
17. Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Sci Rep.* 2020;10(1):19630. doi: 10.1038/s41598-020-76781-0
18. Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. *Nature Communications.* 2021;12(1):4117. doi: 10.1038/s41467-021-24360-w
19. Junqueira C, Crespo Â, Ranjbar S, et al. FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature.* 2022;606(7914):576–584. doi: 10.1038/s41586-022-04702-4
20. Sefik E, Qu R, Junqueira C, et al. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. *Nature.* 2022;606(7914):585–593. doi: 10.1038/s41586-022-04802-1
21. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
22. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The Immunology and Immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122–1127. doi: 10.1126/science.abm8108
23. Song JW, Zhang C, Fan X, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2
24. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJS, O'Donnell JS. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e553–e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5
25. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. SARS-CoV-2 initiates programmed cell death in platelets. *Circ Res.* 2021;129(6):631–646. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319117
26. Barbosa LC, Gonçalves TL, de Araujo LP, Rosario LVO, Ferrer VP. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul Pharmacol.* 2021;137:106829. doi: 10.1016/j.vph.2021.106829
27. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood.* 2020;136(4):381–383. doi: 10.1182/blood.202007335
28. Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest.* 2021;159(1):73–84. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259
29. Bailey AL, Dmytrenko O, Greenberg L. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(4):331–345. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002
30. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4
31. Li S, Jiang L, Li X, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(12):e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070
32. Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: Immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2
33. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
34. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
35. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):119–127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027
36. Sinha A, Singh AK, Kadni TS, Mullick J, Sahu A. Virus-Encoded Complement Regulators: Current Status. *Viruses.* 2021;13(2):208. doi: 10.3390/v13020208
37. Savitt AG, Manimala S, White T, et al. SARS-CoV-2 Exacerbates COVID-19 Pathology Through Activation of the Complement and Kinin Systems. *Front Immunol.* 2021;12:767347. doi: 10.3389/fimmu.2021.767347
38. Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct Activation of the Alternative Complement Pathway by SARS-CoV-2 Spike Proteins is Blocked by Factor D Inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080–2089. doi: 10.1182/blood.202008248
39. Gao T, Zhu L, Liu H, et al. Highly Pathogenic Coronavirus N Protein Aggravates Lung Injury by MASP-2-Mediated Complement Over-Activation. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):318. doi: 10.1038/s41392-022-01133-5
40. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020;98(2):314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013
41. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity — a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol.* 2018;180(6):782–798. doi: 10.1111/bjh.15062
42. Jodele S, Köhl J. Tackling COVID-19 Infection Through Complement-Targeted Immunotherapy. *Br J Pharmacol.* 2020;178(14):2832–2848. doi: 10.1111/bph.15187
43. Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y., Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect.* 2015;4(5):e28. doi: 10.1038/emi.2015.28
44. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1
45. Lee MH, Perl DP, Steiner J, et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19. *Brain.* 2022;145(7):2555–2568. doi: 10.1093/brain/awac151
46. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
47. Batah S, Fabro A. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* 2021;176:106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239
48. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
49. Maxwell AJ, Ding J, You Y, et al. Identification of key signaling pathways induced by SARS-CoV-2 that underlie thrombosis and vascular injury in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):35–47. doi: 10.1002/JLB.4COVR0920-552RR
50. Ahsan S, Draghici S. Identifying significantly impacted pathways and putative mechanisms with iPathwayGuide. *Curr Protoc Bioinforma.* 2017;57:7.15.1–7.15.30. doi: 10.1002/cpbi.24
51. Bhattacharya P, Budnick I, Singh M, et al. Dual role of GM-CSF as a pro-inflammatory and a regulatory cytokine: implications for immune therapy. *J Interferon Cytokine Res.* 2015;35(8):585–599. doi: 10.1089/jir.2014.0149

52. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;8(10):1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819
53. Lu Q, Liu J, Zhao S, et al. SARS-CoV-2 exacerbates proinflammatory responses in myeloid cells through C-type lectin receptors and Tweety family member 2. *Immunity.* 2021;54(6):1304–1319.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2021.05.006
54. Radermecker C, Detrembleur N, Guiot J, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *J Exp Med.* 2020;217(12). doi: 10.1084/jem.20201012
55. Van den Berg RH, Faber-Krol MC, Sim RB, et al. The first subcomponent of complement, C1q, triggers the production of IL-8, IL-6, and monocyte chemoattractant peptide-1 by human umbilical vein endothelial cells. *J Immunol.* 1998;161(12):6924–6930.
56. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis.* 2020;100:327–332. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016
57. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.* 2020;46(3):306–308. doi: 10.1002/biof.1633
58. Caillet-Saguy C, Durbesson F, Rezelj VV, et al. Host PDZ-containing proteins targeted by SARS-CoV-2. *FEBS J.* 2021;288(17):5148–5162. doi: 10.1111/febs.15881
59. Tsilioni I, Theoharides TC. Recombinant SARS-CoV-2 Spike Protein Stimulates Secretion of Chymase, Tryptase, and IL-1 β from Human Mast Cells, Augmented by IL-33. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9487. doi: 10.3390/ijms24119487

ОБ АВТОРАХ

* **Симбирцев Андрей Семёнович**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН; адрес: Россия, 197110, Санкт-Петербург, улица Пудожская, д. 7; ORCID: 0000-0002-8228-4240; eLibrary SPIN: 2064-7584; e-mail: simbas@mail.ru

Климов Николай Анатольевич, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-5243-8085; eLibrary SPIN: 6093-7430; e-mail: nklimov@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Andrey S. Simbirtsev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; address: 7 Pudozhskaya street, 197110 Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8228-4240; eLibrary SPIN: 2064-7584; e-mail: simbas@mail.ru

Nikolay A. Klimov, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-5243-8085; eLibrary SPIN: 6093-7430; e-mail: nklimov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author