

УДК 577.217 : 616.98

COVID-19 И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Обзор

© 2020 Б.В. Черняк¹, Е.Н. Попова¹, А.С. Приходько^{1,2},
О.А. Гребенчиков³, Л.А. Зиновкина², Р.А. Зиновкин^{1,4,5*}

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия; электронная почта: roman.zinovkin@gmail.com

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, 119991 Москва, Россия

³ НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР, 107031 Москва, Россия

⁴ НИИ митохондриологии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия

⁵ Институт молекулярной медицины, Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 27.07.2020

После доработки 11.08.2020

Принята в печать 12.08.2020

Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19 является предметом активного изучения во всем мире. COVID-19, вызываемый SARS-CoV-2, представляет собой сложное заболевание, в котором тесно переплетено взаимодействие вируса с клетками-мишенями, действием иммунной системы и системной реакцией организма на эти события. Многие респираторные вирусные инфекции, включая COVID-19, вызывают смерть инфицированных клеток, активацию компонентов врожденного иммунитета и секрецию цитокинов воспаления. Все эти процессы ассоциированы с развитием окислительного стресса, который вносит важный вклад в патогенез вирусных инфекций. В данном обзоре проведен анализ информации об окислительном стрессе при инфекциях, вызываемых SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами. Основное внимание в обзоре уделено участию сосудистого эндотелия в патогенезе COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: окислительный стресс, эндотелий, SARS-CoV-2, COVID-19, цитокиновый шторм, окислительный стресс.

DOI: 10.31857/S0320972520120064

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве случаев новый коронавирус SARS-CoV-2 вызывает респираторное заболевание, не требующее серьезного медицинского вмешательства, однако до 20% заболевших нуждаются в госпитализации [1]. В тяжелых случаях у пациентов с COVID-19 развиваются несбалансированный и нерегулируемый цитокиновый ответ (т.н. «цитокиновый шторм»), чрезмерные воспалительные реакции в эндотелии и тромбоз сосудов. Эти и другие пока что неизвестные причины могут приводить к развитию острого

респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – главной причине смерти пациентов с COVID-19 [2, 3]. В настоящее время полагают, что основной причиной патологических изменений в органах и тканях является разбалансированная реакция организма на инфекцию: гиперактивация иммунных клеток, эндотелия и тромбоцитов [4]. Весьма вероятно, что окислительный стресс, развивающийся при активации этих клеток, вносит значительный вклад в патогенез COVID-19.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ВЫЗЫВАЕМЫЙ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСАМИ

Различные вирусы имеют разные механизмы индукции окислительного стресса. Способность вирусов вызывать окислительный стресс в ин-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; АТII – ангиотензин II; мтАФК – митохондриальные активные формы кислорода; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; NOS – NO-синтаза; NOX – НАДФН-оксидаза; MMP – матриксные металлопротеиназы.

* Адресат для корреспонденции.

фицированных клетках была впервые обнаружена в 1979 г. у вируса Сендай [5]. С тех пор появилось множество данных, свидетельствующих о наличии окислительного стресса при различных вирусных инфекциях, включая респираторные заболевания [6]. При заражении вирусом гриппа избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) наблюдается в различных тканях [7], включая альвеолярный эпителий [8] и эндотелий [9]. Окислительный стресс характерен также для заражения респираторно-синцитиальным вирусом человека [10], риновирусами [11] и многими другими вирусами. Пациенты, зараженные вирусом гриппа, имеют повышенный уровень окисленных биомолекул: ДНК, липидов и белков [12–14]. В тканях легких у пациентов, умерших от гриппа, наблюдается повышенная генерация АФК, увеличенная экспрессия белка NO-синтазы (NOS2) и повышенный уровень нитрированных белков, что свидетельствует о развитии окислительного и нитрозативного стрессов [15]. В целом, практически все пациенты с вирусной инфекцией, как правило, находятся под действием хронического окислительного стресса [16]. Окислительный стресс вносит свой вклад в патогенез вирусного заболевания, включая нарушение иммунных функций, апоптоз, воспалительный ответ и дисфункцию органов и тканей [16].

Вместе с тем нельзя рассматривать АФК, индуцируемые вирусной инфекцией, исключительно как вредоносные молекулы. АФК необходимы для уничтожения фагоцитированных вирусов иммунными клетками, а также участвуют в передаче сигнала между иммунными клетками [17, 18]. В легких альвеолярные макрофаги обычно продуцируют относительно небольшие количества АФК, которые используются, в первую очередь, для передачи внутриклеточных сигналов.

Таким образом, для адекватного ответа на вирусную инфекцию в организме должен строго поддерживаться редокс-гомеостаз. Нарушение этого баланса в сторону избыточного увеличения АФК приводит к развитию окислительного стресса и последующему повреждению клеток и тканей.

Основными источниками АФК в иммунных клетках при вирусных инфекциях являются многочисленные изоформы НАДФН-оксидазы (NOX) и ксантин-оксидаза. Эти ферменты осуществляют одноэлектронное восстановление кислорода, что приводит к образованию супероксид-аниона. NOX2-оксидаза активна в фагосомах иммунных клеток, и именно она вносит основной вклад в образование АФК при инфекциях гриппа [19], риновирусов человека [20], а

также респираторно-синцитиального вируса и вируса Сендай [21]. Активность ферментов NOX необходима для уничтожения патогенов, но чрезмерная продукция АФК усугубляет течение болезни. Ингибирование активности NOX2 снижает деструктивные воспалительные реакции в тканях легких при гриппе [22, 23], а также уменьшает титр вируса и инфильтрацию воспалительных клеток [24].

Митохондрии являются одним из основных источников АФК в неиммунных клетках, в частности в клетках эндотелия [25]. В нейтрофилах и макрофагах содержание митохондрий невелико, однако образование митохондриальных АФК (мтАФК) необходимо для внутриклеточного сигналинга при воспалительных реакциях этих клеток [26–28].

ВКЛАД ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

Между окислительным стрессом и риском тяжелого течения COVID-19 можно обнаружить несколько общих свойств. Основные факторы риска, связанные с тяжелыми формами болезни и повышенной летальностью от COVID-19, включают в себя: пожилой возраст, монголоидную и экваториальную расу, мужской пол, низкое социально-экономическое положение, гипергликемию и ожирение [29]. Все эти факторы ассоциированы с повышенным окислительным стрессом [30–34]. Однако на основании данных корреляций нельзя определить причинно-следственную связь между уровнем окислительного стресса и тяжестью протекания COVID-19. Можно лишь предполагать, что повышенный уровень окислительного стресса усугубляет течение этой инфекции, а применение антиоксидантов помогает снизить тяжесть протекания COVID-19 [35].

При вирусной пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2, в пораженных легких развиваются патологические процессы, связанные с размножением вируса и гиперактивацией иммунного ответа. Как правило, эти события сопряжены с развитием окислительного стресса. SARS-CoV-2 способен вызывать тяжелую пневмонию, заражая пневмоциты второго типа. В этих клетках имеется большое количество митохондрий [36], которые синтезируют ацетил-КоА, используемый для синтеза жирных кислот и фосфолипидов, которые входят в состав легочных сурфактантов, секретируемых на поверхность эпителиальных клеток [37]. До сих пор неизвестно, вызывает ли COVID-19 окислительный стресс в тканях дыхательного эпителия. У паци-

ентов с COVID-19 в средних и тяжелых формах зачастую развивается дыхательная недостаточность, которую компенсируют с помощью кислородной терапии, которая может приводить к развитию окислительного стресса и ОРДС [38, 39]. Показано, что в условиях гипероксии в митохондриях образуется большое количество АФК [25], что приводит к ингибированию окислительного фосфорилирования и снижению уровня АТФ [40]. Таким образом, прицельная защита митохондрий в клетках легких является перспективным подходом к предотвращению развития по-вреждений легочной ткани при гипероксии.

Считается, что основную роль в воспалительных процессах при тяжелых формах COVID-19 выполняют моноциты и макрофаги [41]. При воспалительной активации эти иммунные клетки выделяют большое количество цитокинов воспаления (IL-1 β , IL-6, TNF, IL-8), которое типично для пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [42–44].

До сих пор неизвестно, какие именно вирусные факторы вызывают сильные воспалительные реакции в макрофагах при COVID-19. В настоящее время имеются три не противоречащие друг другу гипотезы.

Во-первых, такие реакции могут запускать неструктурные вирусные белки, например, белок 3a коронавируса. У SARS-CoV-1 этот белок активирует макрофагальную инфламмасому NLRP3, что сопровождается активацией IL-1 β и повышенным уровнем мтАФК [45]. Вполне возможно, что подобную функцию выполняет и белок 3a SARS-CoV-2, который имеет 72% сходство с гомологичным белком SARS-CoV-1 [46]. Важно отметить, что необходимость образования мтАФК для активации инфламмасы NLRP3 была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [28].

Во-вторых, имеются экспериментальные свидетельства, что в сыворотке тяжелобольных пациентов с COVID-19 комплекс IgG с S-белком SARS-CoV-2 индуцирует сильнейший воспалительный ответ в макрофагах [47]. Избыточная воспалительная способность этого комплекса оказалась связана с изменениями гликозилирования в Fc-фрагменте IgG [47].

Наконец, недавно было обнаружено, что SARS-CoV-2 способен продуктивно инфицировать моноциты и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF [48]. Авторы полагают, что повышенная продукция мтАФК способствует как вирусной репликации, так и активации моноцитов. До сих пор неизвестно, насколько выражен окислительный стресс в макрофагах пациентов с COVID-19.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ COVID-19

Эндотелий служит мишенью как непосредственно для коронавируса SARS-CoV-2, так и для воспалительных цитокинов, которые вырабатываются при COVID-19 [3]. В ответ на цитокины на поверхности эндотелия экспрессируются молекулы адгезии (ICAM1, VCAM1, E-selectin), которые способствуют адгезии и проникновению лейкоцитов через стенку сосуда в ткани, где вызывают ее поражение при инфекции. Активированные клетки эндотелия вырабатывают как воспалительные цитокины, так и хемокины, которые служат для привлечения в очаг воспаления иммунных клеток. В модели инфекции вирусом гриппа было установлено, что эндотелий легочных капилляров создает цикл усиления иммунного ответа, который во многом определяет развитие цитокинового шторма [49]. Авторы показали, что этот цикл усиления можно подавить путем активации сфингозин-фосфатной системы (S1P), что предотвращает развитие цитокинового шторма. Остается невыясненным, работает ли этот механизм при COVID-19 и может ли S1P служить терапевтической мишенью.

Активация под действием воспалительных цитокинов сопровождается повышением проницаемости эндотелия для макромолекул, что может вести к отеку легких. Изолирующие свойства микрососудистого эндотелия определяются, в основном, адгезионными межклеточными контактами, основу которых составляет VE-кадгерин. Разборка этих контактов под действием цитокинов наиболее детально изучена на примере TNF. Под действием TNF может снижаться экспрессия VE-кадгерина [50], а также активироваться протеолитическое отщепление (шеддинг) внеклеточных доменов этого белка, определяющих формирование контактов [51]. TNF может стимулировать фосфорилирование остатков тирозина в VE-кадгерине, нарушая его комплекс с бета-катенином и контактные функции [52]. Кроме того, TNF вызывает перестройку актинового цитоскелета, которая затрагивает комплекс цитоплазматической части VE-кадгерина с бета-катенином [53]. Наконец, TNF вызывает активацию каспаз, которые могут участвовать в разборке контактов. Так, было показано, что под действием TNF в клетках легочного микрососудистого эндотелия крыс происходит активация каспазы-3, перестройка актиновых филаментов, выход бета-катенина из комплексов контактных сайтов и повышение проницаемости монослоя [54]. Активную роль в разруше-

нии адгезионных контактов могут играть ICAM1 и другие молекулы адгезии [55]. Повышение проницаемости легочного эндотелия зависит от разрушения поверхностного слоя гликокаликса, которое может происходить благодаря TNF-зависимой активации гиалуронидаз [56]. Под контролем транскрипционного фактора NF- κ B, индуцируемого TNF, находятся также матриксные металлопротеиназы (ММР), которые способны разрезать и активировать цитокины воспаления (IL-1 β , TNF и TGF β 1), молекулы адгезии и гликокаликс [57]. Разрушение гликокаликса не только ведет к повышению проницаемости эндотелия, но и повышает доступность молекул адгезии, стимулируя адсорбцию лейкоцитов и тромбоцитов.

Важную роль в реализации TNF-зависимого усиления экспрессии молекул адгезии и повышения проницаемости эндотелия играет повышение продукции АФК. Механизм образования АФК под действием TNF не вполне ясен, но ряд работ, проведенных с применением митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1, показали, что митохондриальная продукция АФК во многом определяет эффекты TNF в эндотелии [27, 58–60]. В частности, было показано, что SkQ1 в наномолярных концентрациях предотвращает повышение экспрессии молекул адгезии, протеолиз VE-кадгерина под действием матриксной металлопротеиназы-9 (ММР9), перестройку актинового цитоскелета, а также апоптоз. Мы предполагаем, что именно подавление чрезмерной активации эндотелия под действием SkQ1 защищало мышей от гибели при внутривенном введении TNF [60]. К сходным выводам о роли мтАФК пришли также авторы, исследовавшие TNF-зависимую экспрессию рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) в эндотелии [61]. Как воспалительная активация, так и экспрессия RAGE в эндотелии контролируется транскрипционным фактором NF- κ B, так что именно этот сигнальный путь, по-видимому, служит мишенью мтАФК. Этот вывод подтверждают эксперименты, в которых SkQ1 ингибировал TNF-зависимую активацию NF- κ B [27, 60]. Наряду с мтАФК эффекты TNF в эндотелии зависели от активности НАДФН-оксидазы [61, 62]. Следует отметить, что не все АФК-зависимые эффекты TNF связаны с активацией NF- κ B. Так, например, известно, что TNF, как и другие медиаторы воспаления, способен индуцировать проницаемость эндотелия за счет влияния на активность малых ГТФаз Rho и Rac1 [63]. Вместе с этим показано, что в эндотелиальных клетках АФК опосредуют нарушение межклеточной адгезии, вызванное экспрессией конститутивно активной формы

Rac (Tat-RacV12) [64]. При апоптозе, вызванном в эндотелиальных клетках высокой концентрацией TNF, как и в случае вызванной сублетальными концентрациями TNF подпороговой активации каспаз, расщепляющих внутриклеточные белки адгезионных контактов эндотелия, основной мишенью АФК служат митохондрии [58, 65].

Экспрессия одного из основных воспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) контролируется NF- κ B и повышается под действием IL-1 β и TNF. В некоторых моделях воспалительная активация эндотелия под действием TNF зависит от IL-6 [66]. В острой фазе воспаления эти два цитокина действуют кооперативно. TNF-зависимая экспрессия IL-6 зависит от мтАФК и подавляется SkQ1 [60], что, по-видимому, связано с предотвращением активации NF- κ B. Экспрессия IL-6 также активируется при участии мтАФК в условиях гипоксии [67] и под действием IL-4 [68].

Сигнальные пути, активируемые IL-6, зависят от фосфорилирования остатков тирозина в рецепторном гликопротеиде gp130 [69] и включают активацию STAT3 под действием Янус-киназы (Jak), Notch-сигналинга и MAP киназного каскада. В клетках эндотелия содержание рецепторов к IL-6 чрезвычайно мало и сигнал от IL-6 зависит от *транс*-сигналинга при участии растворимого рецептора IL-6, который активирует gp130 [70]. Показано, что вызванный IL-6 *транс*-сигналинг стимулирует продукцию мтАФК в эндотелии [71]. Кроме того, IL-6 вызывает активацию НАДФН-оксидазы [72, 73], что приводит к окислительному стрессу.

IL-6 стимулирует экспрессию ICAM1 в эндотелии, но сигнальный механизм, в отличие от TNF, определяется не NF- κ B, а транскрипционной активностью фосфорилированного STAT3 [74]. Активация STAT3 под действием IL-6 также стимулирует экспрессию MCP-1, что, возможно, способствует смене нейтрофильной фазы воспаления на макрофагальную [75]. IL-6 стимулирует повышение проницаемости моноцитарных клеток эндотелия *in vitro* [76, 77]. Во всех этих случаях эффекты IL-6 зависели от окислительного стресса. Активация MAP-киназ вызвала лишь краткосрочное повышение проницаемости, а долгосрочный эффект был связан с Jak-зависимой активацией STAT3 [77]. В мышинной модели показано, что IL-6 стимулирует повышение проницаемости эндотелия легочных сосудов, вызванное механической вентиляцией легких [78]. Это наблюдение приобретает особое значение в связи с широким применением искусственной вентиляции легких при лечении COVID-19.

Наряду с воспалительной активацией IL-6 снижает продукцию NO в эндотелии, благодаря STAT3-зависимому снижению экспрессии NO-синтазы (eNOS) [79] и ее инактивации [80]. Кроме того, окислительный стресс, вызванный IL-6, снижает биодоступность NO, усиливая вазомоторную эндотелиальную дисфункцию.

Еще одним фактором, играющим важную роль в нарушении функций легочного эндотелия, может служить фактор роста эндотелия сосудов VEGF. Экспрессия VEGF в эндотелии повышается при воспалении, в условиях гипоксии. В частности, экспрессия VEGF повышается под действием IL-6 [81]. Кроме того, секреция VEGF в мышечных клетках сосудистой стенки стимулируется ангиотензином-II [82]. Повышение уровня VEGF может быть основной причиной усиления ангиогенеза в очагах поражения при COVID-19. Известно, что VEGF не только стимулирует рост сосудов, но и повышает их проницаемость [83], а также адгезию тромбоцитов [84], лейкоцитов и Т-лимфоцитов [85].

Необходимо отметить, что в клетках существуют механизмы, которые препятствуют воспалительной активации, повышению проницаемости эндотелия и тромбообразованию при воспалении [86]. Защитным действием обладают некоторые из простагландинов: PGE₂, PGI₂ и PGA₂ [87] и противовоспалительные цитокины IL-10 и фактор роста TGFβ [88]. Активированный С белок и тромбомодулин защищают эндотелий от повреждения, вызванного тромбоцитами [89].

Таким образом, провоспалительные цитокины IL-6 и TNF, а также VEGF могут совместно индуцировать повреждение эндотелия при COVID-19. Можно полагать, что наряду с антицитокиновой терапией, которая широко применяется при лечении COVID-19, определенный интерес представляют средства, блокирующие VEGF и его сигналинг. Учитывая, что сигнальные механизмы, запускаемые IL-6, TNF и АП II, зависят от продукции АФК и мтАФК, перспективными представляются разработка и испытание антиоксидантов, в том числе митохондриально-направленных.

РОЛЬ АКТИВАЦИИ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ COVID-19

Первое краткое сообщение о поражении эндотелия при COVID-19 было основано на патологоанатомическом исследовании трех пациентов [3]. Авторы обнаружили признаки заражения клеток эндотелия вирусом SARS-CoV-2 не только в сосудах легких, но и в сердце и других

органах. Кроме этого, наблюдалось воспалительное поражение эндотелия, которое, предположительно, было связано с цитокиновым штормом. Дальнейшие исследования полностью подтвердили эти выводы [90].

Повреждение эндотелия при COVID-19 включало разрушение межклеточных контактов, набухание и нарушение контактов с базальной мембраной [90]. Во многих случаях наблюдались признаки тромбоза. Явное нарушение системы свертывания крови указывало на высокую вероятность тромбоэмболии легких и тромбоза глубоких вен. В то же время в эндотелии наблюдался значительный рост содержания ангиотензин-превращающего фермента (ACE2), который служит рецептором при проникновении SARS-CoV-2 в клетку. Одновременно наблюдали значительную стимуляцию ангиогенеза. Так в исследовании Ackermann et al. [90] было показано, что уровень ангиогенеза в легких при COVID-19 был в 2,7 раза выше, чем у пациентов, погибших от последствий заражения вирусом гриппа типа А. Авторы полагают, что в данном случае был активирован механизм инвагинального ангиогенеза, который характерен для нормального развития, для заживления ран, а также для многих патологий [91]. Ангиогенез при COVID-19, по-видимому, был вызван повреждением эндотелия и гипоксией в пострадавших областях легкого. Повышение содержания ACE2 может быть связано с усиленным ангиогенезом или компенсаторной экспрессией в ответ на блокировку его ферментативной активности вирусом, однако этот вопрос пока не исследован (здесь и далее приведены данные, актуальные на 20 июля 2020 г.). Следует отметить, что прямое поражение эндотелия вирусом служит важным компонентом патогенеза и при инфекции вируса гриппа [92], но степень этого поражения существенно ниже, и оно значительно реже приводит к тяжелым последствиям по сравнению с SARS-CoV-2.

Взаимодействие эндотелия легочных капилляров с вирусом SARS-CoV-2 может происходить на ранних стадиях заболевания, если учесть возможность выхода вируса в кровоток без разрушения клеток альвеолярного эпителия и близость эндотелия капилляров. На поздних стадиях при разрушении значительного количества альвеол массовый выход вируса в кровь может вызывать заражение эндотелия прочих сосудов. Даже не проникая в клетку, вирус может вызывать определенный ответ эндотелия благодаря связыванию с ACE2 и подавлению его протеолитической активности. ACE2 (это цинкосодеждающая металлопротеаза) расщепляет пептидный гормон ангиотензин-II (АП II), который

имеет много функций и, в частности, вызывает сужение сосудов и повышение кровяного давления. Пептиды, образующиеся при расщеплении АП II, могут стимулировать сигналинг, противоположный АП II. При снижении активности ACE2 под действием вирусного S-белка концентрация АП II может существенно повышаться в легочных капиллярах. Локальное накопление АП II в легких было показано экспериментально в модели легочного фиброза, вызванного блеомицином [93]. В этой модели основными источниками АП II были клетки альвеолярного эпителия и легочные миофибробласты. Что касается уровня АП II в кровотоке, его системное повышение при COVID-19 представляется маловероятным, поскольку даже при тяжелых формах не наблюдается высокой вирусемии, а ACE2 является массовым белком. В настоящее время существует единственное сообщение о повышении уровня АП II в крови больных COVID-19 [94].

Основным рецептором АП II является AT1R, который в эндотелии активирует сложный сигналинг, включающий MAP киназный каскад, протеинкиназу C, а также транскрипционный фактор NF- κ B, что ведет к активации NOX2, экспрессии цитокинов, молекул адгезии и циклооксигеназы (COX2) [95]. В эндотелии NOX2 служит основным источником АФК, которые оказались необходимы для сигналинга от AT1R [96]. В работах Dikalov et al. [97, 98] было обнаружено, что стимуляция АП II вызывает повышенную продукцию мТАФК, что вызывает дополнительную активацию NOX2. В экспериментах с использованием митохондриальных ингибиторов и митохондриально-направленных антиоксидантов авторы показали, что снижение продукции мТАФК подавляет сигналинг от AT1R. Вопрос о том, что является причиной усиления продукции мТАФК остается открытым. Dikalov et al. показали, что сигналинг от АП II снижен у мышей с нокаутом по гену циклофилина D (CypD) [99]. Этот митохондриальный белок служит важным регуляторным компонентом системы митохондриальной неселективной поры (permeability transition pore, mPTP), открытие которой может приводить к повышению мТАФК [100]. Одной из причин открытия поры могут служить АФК, образуемые NOX2. Таким образом, АП II запускает цикл с положительной обратной связью, который ведет к окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции (рисунок).

Активация эндотелия под действием АП II может происходить кооперативно с действием воспалительных цитокинов. Так, в частности, IL-6 стимулирует экспрессию AT1R и АП II-зависимый сигналинг, что приводит к дальнейше-

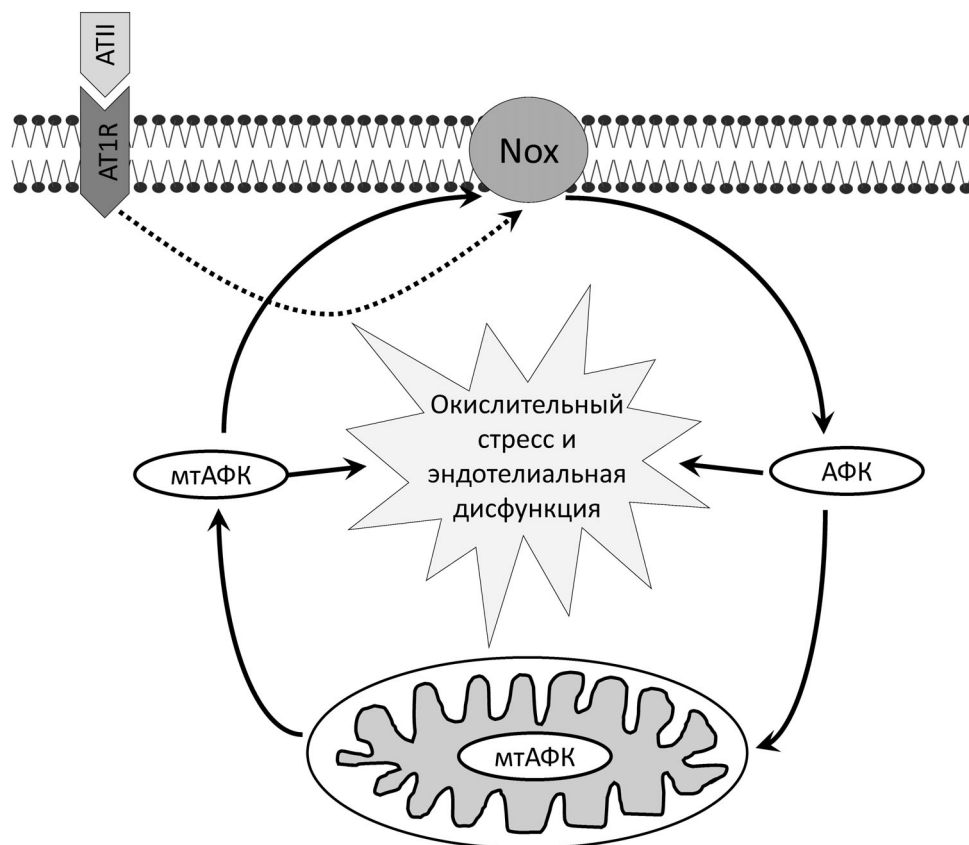
му усилению окислительного стресса и дисфункции эндотелия [101]. Нокаут гена IL-6 снижает дисфункцию эндотелия, вызванную введением АП II [73].

В моделях острого поражения легких, вызванного кислотой или липополисахаридом бактериальной стенки, нокаут гена ACE2 значительно усиливал поражение, а рекомбинантный ACE2 или ингибитор AT1R защищали легкие [102]. Повышение экспрессии молекул адгезии, секреция воспалительных цитокинов и хемокинов, а также повышение проницаемости приводят к острой воспалительной активации эндотелия при превышении нормального уровня АП II. Кроме того, оно чревато повышенной сорбцией тромбоцитов и выходом из клеток фактора свертывания крови фон Виллебранда, что может служить одной из причин тромбозов [103]. В отсутствие патологий АП II, по-видимому, не вносит значительного вклада в процесс тромбообразования [104], однако при COVID-19 этот эффект вполне возможен. У пациентов с COVID-19 под действием цитокинов воспаления активируются тромбоциты, что, предположительно, способствует образованию тромбов [105].

Наряду с активацией эндотелия АП II вызывает секрецию воспалительных цитокинов в альвеолярном эпителии [106] и нарушение клиренса альвеолярной жидкости, связанное с инактивацией Na⁺-каналов [107]. Кроме того, АП II индуцирует в альвеолах эпителиально-мезенхимальный переход, что вызывает повышение проницаемости эпителия и отек легких [108]. Наконец, АП II в высокой концентрации вызывает апоптоз клеток эпителия [109].

Следует отметить, что гипотезу о роли АП II в патогенезе COVID-19 высказывали неоднократно (см., например [110]), однако она пока не получила экспериментального подтверждения. Препараты, блокирующие продукцию АП II или сигналинг от AT1R, являются распространенными средствами от гипертонии. Масштабное исследование, проведенное в Медицинской школе Нью-Йоркского университета [111] показало, что прием этих средств не влияет на вероятность заражения и тяжесть протекания COVID-19. Применение рекомбинантного растворимого ACE2 *in vitro* значительно снижало заражение SARS-CoV-2 благодаря конкуренции с природным ACE2 за связывание вируса [112]. Можно предполагать, что и при заражении вирусом использование этого белка будет приводить к снижению уровня АП II и препятствовать развитию COVID-19.

Экспериментальных данных, позволяющих оценить последствия заражения эндотелиальных клеток SARS-CoV-2, пока не получено. Ис-



Ангиотензин II (АТII) взаимодействует с рецептором AT1R и индуцирует продукцию АФК через НАДФН-оксидазу (NOX) в клетках эндотелия, что вызывает окислительный стресс в митохондриях и эндотелиальную дисфункцию. Предполагается, что S-белок SARS-CoV-2 связывается с ACE2, что вызывает локальный или системный дефицит этого фермента, расплывающегося АТII, вследствие чего повышается уровень АТII

следования взаимодействия с эпителием SARS-CoV-1, успешно начатые в 2004 г. [113], продолжения не получили. Для коронавируса MERS подобные исследования не проводили. Немногие исследования посвящены нарушению функций эндотелия при заражении вирусом гриппа типа А. Так, например, показано, что заражение этим вирусом мышей вызывает снижение уровня Крюппель-подобного фактора 2 (KLF2) в эндотелии [114]. В эндотелии KLF2 тормозит воспалительную активацию, предотвращает нарушение проницаемости и развитие атеросклероза [115]. Интересно, что одной из мишеней KLF2 в эндотелии служит Nrf2 [116], так что возможно, что его активация определяет защитное действие KLF2.

ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

В настоящее время проводятся многочисленные испытания различных антиоксидантов

для терапии COVID-19 (<https://clinicaltrials.gov/>), к моменту написания данного обзора результаты этих испытаний неизвестны. Тем не менее, уже сейчас в протоколы лечения средних и тяжелых форм COVID-19 зачастую включают такие антиоксиданты, как NAC [117].

В первую очередь, использование антиоксидантов представляется разумным на стадии COVID-19, требующей уменьшения воспалительных реакций. Предполагается, что такая терапия может предупредить повреждения органов и тканей от цитокинового шторма и окислительного стресса [118, 119].

Во-вторых, снижение окислительного стресса антиоксидантами может привести к уменьшению вирусной нагрузки. В недавней работе на моноцитах здоровых доноров было показано, что репликация SARS-CoV-2 подавляется NAC и митохондриально-направленным антиоксидантом MitoQ [48]. Авторы предполагают, что снижение АФК предотвращает активацию NIF1- α и последующее переключение метаболизма моноцитов на гликолиз, которые необхо-

димы для репликации коронавируса. Для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие исследования.

Еще один пример использования митохондриально-направленных антиоксидантов можно найти в работе группы To et al. [120], в которой изучали профилактическое и терапевтическое действие митохондриально-направленного антиоксиданта MitoTEMPO на модели инфекции мышей вирусом гриппа H3N2. Интраназальное применение MitoTEMPO уменьшило смертность, титр вируса, а также понизило уровень воспаления в дыхательных путях, уменьшив инфильтрацию нейтрофилов. Точные механизмы противовирусного действия MitoTEMPO остаются неизвестными, вполне вероятно, что снижение мтАФК привело к уменьшению экспрессии молекул межклеточной адгезии, что объясняет уменьшение инфильтрации иммунных клеток, а также — к уменьшению активности инфламмосомы NLRP3, продуцирующей IL-1 β . Снижение титра вируса может быть объяснено повышением уровня противовирусного интерферона IFN-1 β , однако авторы данной работы измеряли его количество только на уровне мРНК, а не белка. Важно отметить, что использование MitoTEMPO не снижало адаптивный иммунный ответ легочными дендритными клетками и не влияло на популяции В- и Т-клеток легких, участвующих в гуморальном и клеточном иммунитете [120].

Возможно, что антиоксиданты могут повлиять на процесс образования тромбов, который является частым и опасным для жизни осложнением при COVID-19. Цитокиновый шторм может приводить к АФК-зависимому апоптозу эндотелиальных клеток [121], при этом снижение мтАФК с помощью SkQ1 предотвращает ФНО-индуцированный апоптоз *in vitro* [65]. Уменьшение гибели эндотелиальных клеток может также предотвратить активацию тромбообразования.

Еще один подход к борьбе с окислительным стрессом при COVID-19 заключается в индукции эндогенных антиоксидантных систем. Транскрипционный фактор Nrf2 контролирует экспрессию антиоксидантных и других защитных систем клетки. В экспериментах с мышами, получавшими АТП в течение 14 дней, было показано, что активация Nrf2 с помощью *трет*-бутилгидрохинона понижала уровень АФК и снижала микрососудистую эндотелиальную дисфункцию и гипертензию [122]. Сходные результаты были получены *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток из артериол, где Nrf2 активировали с помощью сульфорафана [123]. Более подробно перспективы использования активаторов Nrf2 для терапии COVID-19 обсуждаются в обзоре [124].

Таким образом, использование митохондриально-направленных антиоксидантов является многообещающим подходом к снижению окислительного стресса и сопутствующих осложнений при вирусных инфекциях. Требуются дальнейшие исследования на животных моделях и клинические испытания на пациентах для выявления терапевтического потенциала такого подхода.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (20-04-60452 и 17-00-00088).

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность профессору, академику РАН Владимиру Петровичу Скулачеву, без участия которого данная работа не появилась бы на свет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu, Z., and McGoogan, J. M. (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention, *JAMA*, **323**, 1239-1242, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., et al. (2020) Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China, *JAMA Intern. Med.*, **180**, 934-943, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., et al. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet*, **395**, 1417-1418, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
4. Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., et al. (2020) Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19, *Cell*, **181**, 1036-1045.e9, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
5. Peterhans, E. (1979) Sendai virus stimulates chemiluminescence in mouse spleen cells, *Biochem Biophys. Res. Commun.*, **91**, 383-392, doi: 10.1016/0006-291x(79)90630-2.
6. Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., and Ivanov, A. V. (2018) Redox biology of respiratory viral infections, *Viruses*, **10**, 392, doi: 10.3390/v10080392.
7. Buffinton, G. D., Christen, S., Peterhans, E., and Stocker, R. (1992) Oxidative stress in lungs of mice infected with

- influenza A virus, *Free Radic Res. Commun.*, **16**, 99-110, doi: 10.3109/10715769209049163.
8. Amatore, D., Sgarbanti, R., Aquilano, K., Baldelli, S., Limongi, D., et al. (2015) Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redox-sensitive pathways activated by NOX4-derived ROS, *Cell Microbiol.*, **17**, 131-145, doi: 10.1111/cmi.12343.
 9. Hendricks, K., To, E., Vlahos, R., Broughton, B., Peshavariya, H., and Selemidis, S. (2016) Influenza A virus causes vascular endothelial cell oxidative stress via NOX2 oxidase, *Eur. Respir. J.*, **48**, doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3967.
 10. Martínez, I., García-Carpizo, V., Guijarro, T., García-Gomez, A., Navarro, D., Aranda, A., and Zambrano, A. (2016) Induction of DNA double-strand breaks and cellular senescence by human respiratory syncytial virus, *Virulence*, **7**, 427-442, doi: 10.1080/21505594.2016.1144001.
 11. Biagioli, M. C., Kaul, P., Singh, I., and Turner, R. B. (1999) The role of oxidative stress in rhinovirus induced elaboration of IL-8 by respiratory epithelial cells, *Free Radic. Biol. Med.*, **26**, 454-462, doi: 10.1016/s0891-5849(98)00233-0.
 12. Lim, J.-Y., Oh, E., Kim, Y., Jung, W.-W., Kim, H.-S., Lee, J., and Sul, D. (2014) Enhanced oxidative damage to DNA, lipids, and proteins and levels of some antioxidant enzymes, cytokines, and heat shock proteins in patients infected with influenza H1N1 virus, *Acta Virol.*, **58**, 253-260, doi: 10.4149/av_2014_03_253.
 13. Erkekoğlu, P., Aşçı, A., Ceyhan, M., Kizilgün, M., Schweizer, U., et AL. (2013) Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children, *Turk. J. Pediatr.*, **55**, 271-282.
 14. Ng, M. P. E., Lee, J. C. Y., Loke, W. M., Yeo, L. L. L., Quek, A. M. L., et al. (2014) Does influenza A infection increase oxidative damage? *Antioxid. Redox Signal.*, **21**, 1025-1031, doi: 10.1089/ars.2014.5907.
 15. Nin, N., Sánchez-Rodríguez, C., Ver, L. S., Cardinal, P., Ferruelo, A., et al. (2012) Lung histopathological findings in fatal pandemic influenza A (H1N1), *Med. Intensiva*, **36**, 24-31, doi: 10.1016/j.medin.2011.10.005.
 16. Reshi, M. L., Su, Y.-C., and Hong, J.-R. (2014) RNA viruses: ROS-mediated cell death, *Int. J. Cell. Biol.*, **2014**, 467452, doi: 10.1155/2014/467452.
 17. Finkel, T. (2011) Signal transduction by reactive oxygen species, *J. Cell. Biol.*, **194**, 7-15, doi: 10.1083/jcb.201102095.
 18. Yang, Y., Bazhin, A. V., Werner, J., and Karakhanova, S. (2013) Reactive oxygen species in the immune system. *Int. Rev. Immunol.*, **32**, 249-270, doi: 10.3109/08830185.2012.755176.
 19. To, E. E., Broughton, B. R. S., Hendricks, K. S., Vlahos, R., and Selemidis, S. (2014) Influenza A virus and TLR7 activation potentiate NOX2 oxidase-dependent ROS production in macrophages, *Free Radic. Res.*, **48**, 940-947, doi: 10.3109/10715762.2014.927579.
 20. Kaul, P., Biagioli, M. C., Singh, I., and Turner, R. B. (2000) Rhinovirus-induced oxidative stress and interleukin-8 elaboration involves p47-phox but is independent of attachment to intercellular adhesion molecule-1 and viral replication, *J. Infect. Dis.*, **181**, 1885-1890, doi: 10.1086/315504.
 21. Fink, K., Duval, A., Martel, A., Soucy-Faulkner, A., and Grandvaux, N. (2008) Dual role of NOX2 in respiratory syncytial virus- and sendai virus-induced activation of NF-kappaB in airway epithelial cells, *J. Immunol.*, **180**, 6911-6922, doi: 10.4049/jimmunol.180.10.6911.
 22. Ye, S., Lowther, S., and Stambas, J. (2015) Inhibition of reactive oxygen species production ameliorates inflammation induced by influenza A viruses via upregulation of SOCS1 and SOCS3, *J. Virol.*, **89**, 2672-2683, doi: 10.1128/JVI.03529-14.
 23. Vlahos, R., Stambas, J., Bozinovski, S., Broughton, B. R. S., Drummond, G. R., and Selemidis, S. (2011) Inhibition of Nox2 oxidase activity ameliorates influenza A virus-induced lung inflammation, *PLoS Pathog.*, **7**, e1001271, doi: 10.1371/journal.ppat.1001271.
 24. Snelgrove, R. J., Edwards, L., Rae, A. J., and Hussell, T. (2006) An absence of reactive oxygen species improves the resolution of lung influenza infection, *Eur. J. Immunol.*, **36**, 1364-1373, doi: 10.1002/eji.200635977.
 25. Turrens, J. F. (2003) Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *J. Physiol.*, **552**, 335-344, doi: 10.1113/jphysiol.2003.049478.
 26. Vorobjeva, N., Prikhodko, A., Galkin, I., Pletjushkina, O., Zinovkin, R., et al. (2017) Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degranulation of human neutrophils *in vitro*, *Eur. J. Cell. Biol.*, **96**, 254-265, doi: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003.
 27. Zinovkin, R. A., Romaschenko, V. P., Galkin, I. I., Zakharova, V. V., Pletjushkina, O. Y., Chernyak, B. V., and Popova, E. N. (2014) Role of mitochondrial reactive oxygen species in age-related inflammatory activation of endothelium, *Aging*, **6**, 661-674, doi: 10.18632/aging.100685.
 28. Zhou, R., Yazdi, A. S., Menu, P., and Tschoop, J. (2011) A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature*, **469**, 221-225, doi: 10.1038/nature09663.
 29. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., et al. (2020) OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients, *Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
 30. Skulachev, V. P., Anisimov, V. N., Antonenko, Y. N., Bakeeva, L. E., Chernyak, B. V., et al. (2009) An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach, *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437-461, doi: 10.1016/j.bbabi.2008.12.008.
 31. Morris, A. A., Zhao, L., Patel, R. S., Jones, D. P., Ahmed, Y., et al. (2012) Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the morehouse and emory team up to eliminate health disparities (meta-health) study, *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, **10**, 252-259, doi: 10.1089/met.2011.0117.
 32. Kander, M. C., Cui, Y., and Liu, Z. (2017) Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases, *J. Cell. Mol. Med.*, **21**, 1024-1032, doi: 10.1111/jcmm.13038.
 33. Janicki-Deverts, D., Cohen, S., Matthews, K. A., Gross, M. D., and Jacobs, D. R., Jr. (2009) Socioeconomic status, antioxidant micronutrients, and correlates of oxidative damage: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study, *Psychosom. Med.*, **71**, 541-548, doi: 10.1097/PSY.0b013e31819e7526.
 34. King, G. L., and Loeken, M. R. (2004) Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications, *Histochem. Cell. Biol.*, **122**, 333-338, doi: 10.1007/s00418-004-0678-9.
 35. Delgado-Roche, L., and Mesta, F. (2020) Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection, *Arch. Med. Res.*, **51**, 384-387, doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
 36. Massaro, G. D., Gail, D. B., and Massaro, D. (1975) Lung oxygen consumption and mitochondria of alveolar epithelial and endothelial cells, *J. Appl. Physiol.*, **38**, 588-592, doi: 10.1152/jappl.1975.38.4.588.
 37. Cloonan, S. M., and Choi, A. M. K. (2016) Mitochondria in lung disease, *J. Clin. Invest.*, **126**, 809-820, doi: 10.1172/JCI81113.

38. Park, H. S., Kim, S. R., and Lee, Y. C. (2009) Impact of oxidative stress on lung diseases, *Respirology*, **14**, 27-38, doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01447.x.
39. Mach, W. J., Thimmesch, A. R., Pierce, J. T., and Pierce, J. D. (2011) Consequences of hyperoxia and the toxicity of oxygen in the lung, *Nurs. Res. Pract.*, **2011**, 260482, doi: 10.1155/2011/260482.
40. Das, K. C. (2013) Hyperoxia decreases glycolytic capacity, glycolytic reserve and oxidative phosphorylation in MLE-12 cells and inhibits complex I and II function, but not complex IV in isolated mouse lung mitochondria, *PLoS One*, **8**, e73358, doi: 10.1371/journal.pone.0073358.
41. Merad, M., and Martin, J. C. (2020) Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages, *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 355-362, doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
42. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., and HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet*, **395**, 1033-1034, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
43. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., et al. (2020) The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China, *Clin. Immunol.*, **214**, 108393, doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
44. Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., et al. (2020) Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019, *J. Clin. Invest.*, **130**, 2620-2629, doi: 10.1172/JCI137244.
45. Chen, I.-Y., Moriyama, M., Chang, M.-F., and Ichinohe, T. (2019) Severe acute respiratory syndrome coronavirus Viroprotein 3a activates the NLRP3 inflammasome, *Front. Microbiol.*, **10**, 50, doi: 10.3389/fmicb.2019.00050.
46. Xu, J., Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A. E., Zhu, W., Xie, L., Wang, Y., and Guo, X. (2020) Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV, *Viruses*, **12**, doi: 10.3390/v12020244.
47. Hoepel, W., Chen, H.-J., Allahverdiyeva, S., Manz, X., Aman, J., et al. (2020) Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses, bioRxiv, doi: 10.1101/2020.07.13.190140.
48. Codo, A. C., Davanzo, G. G., Monteiro, L. de B., de Souza, G. F., Muraro, S. P., et al. (2020) Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis, *Cell. Metab.*, doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
49. Teijaro, J. R., Walsh, K. B., Cahalan, S., Fremgen, D. M., Roberts, E., et al. (2011) Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection, *Cell*, **146**, 980-991, doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015.
50. Herwig, M. C., Tsokos, M., Hermanns, M. I., Kirkpatrick, C. J., and Müller, A. M. (2013) Vascular endothelial cadherin expression in lung specimens of patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome and endothelial cell cultures, *Pathobiology*, **80**, 245-251, doi: 10.1159/000347062.
51. Drey Mueller, D., Pruessmeyer, J., Groth, E., and Ludwig, A. (2012) The role of ADAM-mediated shedding in vascular biology, *Eur. J. Cell. Biol.*, **91**, 472-485, doi: 10.1016/j.ejcb.2011.09.003.
52. Angelini, D. J., Hyun, S.-W., Grigoryev, D. N., Garg, P., Gong, P., et al. (2006) TNF-alpha increases tyrosine phosphorylation of vascular endothelial cadherin and opens the paracellular pathway through fyn activation in human lung endothelia, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **291**, L1232-L1245, doi: 10.1152/ajplung.00109.2006.
53. Marcos-Ramiro, B., García-Weber, D., and Millán, J. (2014) TNF-induced endothelial barrier disruption: beyond actin and Rho, *Thromb. Haemost.*, **112**, 1088-1102, doi: 10.1160/TH14-04-0299.
54. Sawant, D. A., Wilson, R. L., Tharakan, B., Stagg, H. W., Hunter, F. A., and Childs, E. W. (2014) Tumor necrosis factor- α -induced microvascular endothelial cell hyperpermeability: role of intrinsic apoptotic signaling, *J. Physiol. Biochem.*, **70**, 971-980, doi: 10.1007/s13105-014-0366-8.
55. Sarelius, I. H., and Glading, A. J. (2015) Control of vascular permeability by adhesion molecules, *Tissue Barriers*, **3**, e985954, doi: 10.4161/21688370.2014.985954.
56. Schmidt, E. P., Yang, Y., Janssen, W. J., Gandjeva, A., Perez, M. J., et al. (2012) The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis, *Nat. Med.*, **18**, 1217-1223, doi: 10.1038/nm.2843.
57. Parks, W. C., Wilson, C. L., and López-Boado, Y. S. (2004) Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity, *Nat. Rev. Immunol.*, **4**, 617-629, doi: 10.1038/nri1418.
58. Galkin, I. I., Pletjushkina, O. Y., Zinovkin, R. A., Zakharova, V. V., Chernyak, B. V., and Popova, E. N. (2016) Mitochondria-targeted antioxidant SkQR1 reduces TNF-induced endothelial permeability *in vitro*, *Biochemistry*, **81**, 1188-1197, doi: 10.1134/S0006297916100163.
59. Romaschenko, V. P., Zinovkin, R. A., Galkin, I. I., Zakharova, V. V., Panteleeva, A. A., et al. (2015) Low concentrations of uncouplers of oxidative phosphorylation prevent inflammatory activation of endothelial cells by tumor necrosis factor, *Biochemistry*, **80**, 610-619, doi: 10.1134/S0006297915050144.
60. Zakharova, V. V., Pletjushkina, O. Y., Galkin, I. I., Zinovkin, R. A., Chernyak, B. V., et al. (2017) Low concentration of uncouplers of oxidative phosphorylation decreases the TNF-induced endothelial permeability and lethality in mice, *Biochim. Biophys. Acta. Basis Dis.*, **1863**, 968-977, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.024.
61. Mukherjee, T. K., Mukhopadhyay, S., and Hoidal, J. R. (2005) The role of reactive oxygen species in TNF α -dependent expression of the receptor for advanced glycation end products in human umbilical vein endothelial cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **1744**, 213-223, doi: 10.1016/j.bbamcr.2005.03.007.
62. Min, J.-K., Kim, Y.-M., Kim, S. W., Kwon, M.-C., Kong, Y.-Y., et al. (2005) TNF-related activation-induced cytokine enhances leukocyte adhesiveness: induction of ICAM-1 and VCAM-1 via TNF receptor-associated factor and protein kinase C-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells, *J. Immunol.*, **175**, 531-540, doi: 10.4049/jimmunol.175.1.531.
63. Spindler, V., Schlegel, N., and Waschke, J. (2010) Role of GTPases in control of microvascular permeability, *Cardiovasc. Res.*, **87**, 243-253, doi: 10.1093/cvr/cvq086.
64. Van Wetering, S., van Buul, J. D., Quik, S., Mul, F. P. J., Anthony, E. C., et al. (2002) Reactive oxygen species mediate Rac-induced loss of cell-cell adhesion in primary human endothelial cells, *J. Cell Sci.*, **115**, 1837-1846.
65. Galkin, I. I., Pletjushkina, O. Y., Zinovkin, R. A., Zakharova, V. V., Birjukov, I. S., Chernyak, B. V., and Popova, E. N. (2014) Mitochondria-targeted antioxidants prevent TNF α -induced endothelial cell damage, *Biochemistry*, **79**, 124-130, doi: 10.1134/S0006297914020059.
66. Rochfort, K. D., Collins, L. E., McLoughlin, A., and Cummins, P. M. (2016) Tumour necrosis factor- α -mediated disruption of cerebrovascular endothelial barrier integri-

- ty *in vitro* involves the production of proinflammatory interleukin-6, *J. Neurochem.*, **136**, 564-572, doi: 10.1111/jnc.13408.
67. Pearlstein, D. P., Ali, M. H., Mungai, P. T., Hynes, K. L., Gewertz, B. L., and Schumacker, P. T. (2002) Role of mitochondrial oxidant generation in endothelial cell responses to hypoxia, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **22**, 566-573, doi: 10.1161/01.atv.0000012262.76205.6a.
 68. Lee, Y. W., Lee, W. H., and Kim, P. H. (2010) Oxidative mechanisms of IL-4-induced IL-6 expression in vascular endothelium, *Cytokine*, **49**, 73-79, doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.009.
 69. Murakami, M., Kamimura, D., and Hirano, T. (2019) Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines, *Immunity*, **50**, 812-831, doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.027.
 70. Rose-John, S. (2012) IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6, *Int. J. Biol. Sci.*, **8**, 1237-1247, doi: 10.7150/ijbs.4989.
 71. Valle, M. L., Dworshak, J., Sharma, A., Ibrahim, A. S., Al-Shabraway, M., and Sharma, S. (2019) Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells, *Exp. Eye Res.*, **178**, 27-36, doi: 10.1016/j.exer.2018.09.009.
 72. Ali, M. I., Chen, X., and Didion, S. P. (2015) Heterozygous eNOS deficiency is associated with oxidative stress and endothelial dysfunction in diet-induced obesity, *Physiol. Rep.*, **3**, doi: 10.14814/phy2.12630.
 73. Schrader, L. I., Kinzenbaw, D. A., Johnson, A. W., Faraci, F. M., and Didion, S. P. (2007) IL-6 deficiency protects against angiotensin II induced endothelial dysfunction and hypertrophy, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 2576-2581, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.153080.
 74. Wung, B. S., Ni, C. W., and Wang, D. L. (2005) ICAM-1 induction by TNF α and IL-6 is mediated by distinct pathways via Rac in endothelial cells, *J. Biomed. Sci.*, **12**, 91-101, doi: 10.1007/s11373-004-8170-z.
 75. Kaplanski, G., Marin, V., Montero-Julian, F., Mantovani, A., and Farnarier, C. (2003) IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation, *Trends Immunol.*, **24**, 25-29, doi: 10.1016/s1471-4906(02)00013-3.
 76. Ali, M. H., Schlidt, S. A., Chandel, N. S., Hynes, K. L., Schumacker, P. T., and Gewertz, B. L. (1999) Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction, *Am. J. Physiol.*, **277**, 1057-1065, doi: 10.1152/ajplung.1999.277.5.L1057.
 77. Alsaffar, H., Martino, N., Garrett, J. P., and Adam, A. P. (2018) Interleukin-6 promotes a sustained loss of endothelial barrier function via Janus kinase-mediated STAT3 phosphorylation and de novo protein synthesis, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **314**, C589-C602, doi: 10.1152/ajpcell.00235.2017.
 78. Birukova, A. A., Tian, Y., Meliton, A., Leff, A., Wu, T., and Birukov, K. G. (2012) Stimulation of Rho signaling by pathologic mechanical stretch is a "second hit" to Rho-independent lung injury induced by IL-6, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **302**, L965-L975, doi: 10.1152/ajplung.00292.2011.
 79. Saura, M., Zaragoza, C., Bao, C., Herranz, B., Rodriguez-Puyol, M., and Lowenstein, C. J. (2006) Stat3 mediates interleukin-6 [correction of interelukin-6] inhibition of human endothelial nitric-oxide synthase expression, *J. Biol. Chem.*, **281**, 30057-30062, doi: 10.1074/jbc.M606279200.
 80. Hung, M.-J., Cherng, W.-J., Hung, M.-Y., Wu, H.-T., and Pang, J.-H. S. (2010) Interleukin-6 inhibits endothelial nitric oxide synthase activation and increases endothelial nitric oxide synthase binding to stabilized caveolin-1 in human vascular endothelial cells, *J. Hypertens.*, **28**, 940-951, doi: 10.1097/HJH.0b013e32833992ef.
 81. Cohen, T., Nahari, D., Cerem, L. W., Neufeld, G., and Levi, B. Z. (1996) Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor, *J. Biol. Chem.*, **271**, 736-741, doi: 10.1074/jbc.271.2.736.
 82. Alagappan, V. K. T., Willems-Widyastuti, A., Seynhaeve, A. L. B., Garrelds, I. M., ten Hagen, T. L. M., Saxena, P. R., and Sharma, H. S. (2007) Vasoactive peptides upregulate mRNA expression and secretion of vascular endothelial growth factor in human airway smooth muscle cells, *Cell Biochem. Biophys.*, **47**, 109-118, doi: 10.1385/cbb:47:1:109.
 83. Murohara, T., Horowitz, J. R., Silver, M., Tsurumi, Y., Chen, D., Sullivan, A., and Isner, J. M. (1998) Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin, *Circulation*, **97**, 99-107, doi: 10.1161/01.cir.97.1.99.
 84. Woodfin, A., Voisin, M.-B., and Nourshargh, S. (2007) PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 2514-2523, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151456.
 85. Zhang, J., Silva, T., Yarovsky, T., Manes, T. D., Tavakoli, S., et al. (2010) VEGF blockade inhibits lymphocyte recruitment and ameliorates immune-mediated vascular remodeling, *Circ. Res.*, **107**, 408-417, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.210963.
 86. Simmons, S., Erfinanda, L., Bartz, C., and Kuebler, W. M. (2019) Novel mechanisms regulating endothelial barrier function in the pulmonary microcirculation, *J. Physiol.*, **597**, 997-1021, doi: 10.1113/JP276245.
 87. Ke, Y., Oskolkova, O. V., Sarich, N., Tian, Y., Sitikov, A., et al. (2017) Effects of prostaglandin lipid mediators on agonist-induced lung endothelial permeability and inflammation, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **313**, 710-721, doi: 10.1152/ajplung.00519.2016.
 88. Tedgui, A., and Mallat, Z. (2006) Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways, *Physiol. Rev.*, **86**, 515-581, doi: 10.1152/physrev.00024.2005.
 89. Okajima, K. (2004) Prevention of endothelial cell injury by activated protein C: the molecular mechanism(s) and therapeutic implications, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **2**, 125-133, doi: 10.2174/1570161043476429.
 90. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., et al. (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19, *N. Engl. J. Med.*, doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
 91. De Spiegelaere, W., Casteleyn, C., Van den Broeck, W., Plendl, J., Bahramsoltani, M., Simoens, P., Djonov, V., and Cornillie, P. (2012) Intussusceptive angiogenesis: a biologically relevant form of angiogenesis, *J. Vasc. Res.*, **49**, 390-404, doi: 10.1159/000338278.
 92. Armstrong, S. M., Mubareka, S., and Lee, W. L. (2013) The lung microvascular endothelium as a therapeutic target in severe influenza, *Antiviral. Res.*, **99**, 113-118, doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.003.
 93. Li, X., Molina-Molina, M., Abdul-Hafez, A., Ramirez, J., Serrano-Mollar, A., Xaubet, A., and Uhal, B. D. (2006) Extravascular sources of lung angiotensin peptide synthesis in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **291**, L887-L895, doi: 10.1152/ajplung.00432.2005.
 94. Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., et al. (2020) Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury, *Sci. China Life Sci.*, **63**, 364-374, doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
 95. Forrester, S. J., Booz, G. W., Sigmund, C. D., Coffman, T. M., Kawai, T., Rizzo, V., Scalia, R., and Eguchi, S. (2018)

- Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology, *Physiol. Rev.*, **98**, 1627-1738, doi: 10.1152/physrev.00038.2017.
96. Griendling, K. K., Minieri, C. A., Ollerenshaw, J. D., and Alexander, R. W. (1994) Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells, *Circ. Res.*, **74**, 1141-1148, doi: 10.1161/01.res.74.6.1141.
 97. Nazarewicz, R. R., Dikalova, A. E., Bikineyeva, A., and Dikalov, S. I. (2013) Nox2 as a potential target of mitochondrial superoxide and its role in endothelial oxidative stress, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **305**, H1131-H1140, doi: 10.1152/ajpheart.00063.2013.
 98. Dikalov, S. I., and Ungvari, Z. (2013) Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **305**, H1417-H1427, doi: 10.1152/ajpheart.00089.2013.
 99. Itani, H. A., Dikalova, A. E., McMaster, W. G., Nazarewicz, R. R., Bikineyeva, A. T., Harrison, D. G., and Dikalov, S. I. (2016) Mitochondrial cyclophilin D in vascular oxidative stress and hypertension, *Hypertension*, **67**, 1218-1227, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07085.
 100. Bernardi, P., Rasola, A., Forte, M., and Lippe, G. (2015) The mitochondrial permeability transition pore: channel formation by F-ATP synthase, integration in signal transduction, and role in pathophysiology, *Physiol. Rev.*, **95**, 1111-1155, doi: 10.1152/physrev.00001.2015.
 101. Wassmann, S., Stumpf, M., Strehlow, K., Schmid, A., Schieffer, B., Böhm, M., and Nickenig, G. (2004) Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor, *Circ. Res.*, **94**, 534-541, doi: 10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D.
 102. Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., et al. (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure, *Nature*, **436**, 112-116, doi: 10.1038/nature03712.
 103. Kostapanos, M. S., Florentin, M., Elisaf, M. S., and Mikhailidis, D. P. (2013) Hemostatic factors and the metabolic syndrome, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **11**, 880-905, doi: 10.2174/1570161113116660171.
 104. Labinjoh, C., Newby, D. E., Dawson, P., Johnston, N. R., Ludlam, C. A., Boon, N. A., and Webb, D. J. (2000) Fibrinolytic actions of intra-arterial angiotensin II and bradykinin *in vivo* in man, *Cardiovasc. Res.*, **47**, 707-714, doi: 10.1016/s0008-6363(00)00126-7.
 105. Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., et al. (2020) Platelet gene expression and function in COVID-19 patients, *Blood*, doi: 10.1182/blood.2020007214.
 106. Aumiller, V., Balsara, N., Wilhelm, J., Günther, A., and Königshoff, M. (2013) WNT/ β -catenin signaling induces IL-1 β expression by alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **49**, 96-104, doi: 10.1165/rcmb.2012-0524OC.
 107. Deng, J., Wang, D.-X., Deng, W., Li, C.-Y., and Tong, J. (2012) The effect of endogenous angiotensin II on alveolar fluid clearance in rats with acute lung injury, *Can. Respir. J.*, **19**, 311-318, doi: 10.1155/2012/951025.
 108. Buckley, S. T., Medina, C., and Ehrhardt, C. (2010) Differential susceptibility to epithelial-mesenchymal transition (EMT) of alveolar, bronchial and intestinal epithelial cells *in vitro* and the effect of angiotensin II receptor inhibition, *Cell Tissue Res.*, **342**, 39-51, doi: 10.1007/s00441-010-1029-x.
 109. Wang, R., Zagariya, A., Ibarra-Sunga, O., Gidea, C., Ang, E., et al. (1999) Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells, *Am. J. Physiol.*, **276**, 885-889, doi: 10.1152/ajplung.1999.276.5.L885.
 110. Sriram, K., and Insel, P. A. (2020) A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance, *Br. J. Pharmacol.*, doi: 10.1111/bph.15082.
 111. Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxel, A. B., Iturrate, E., et al. (2020) Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and Rrsk of Covid-19, *N. Engl. J. Med.*, **382**, 2441-2448, doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
 112. Monteil, V., Kwon, H., Prado, P., Hagelkrüys, A., Wimmer, R. A., et al. (2020) Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2, *Cell*, **181**, 905-913.e7, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
 113. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J., and van Goor, H. (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis, *J. Pathol.*, **203**, 631-637, doi: 10.1002/path.1570.
 114. Huang, R.-T., Wu, D., Meliton, A., Oh, M.-J., Krause, M., et al. (2017) Experimental lung injury reduces Krüppel-like factor 2 to increase endothelial permeability via regulation of RAPGEF3-Rac1 signaling, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **195**, 639-651, doi: 10.1164/rccm.201604-0668OC.
 115. Jha, P., and Das, H. (2017) KLF2 in regulation of NF- κ B-mediated immune cell function and inflammation, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, doi: 10.3390/ijms18112383.
 116. Fledderus, J. O., Boon, R. A., Volger, O. L., Hurttala, H., Ylä-Herttuala, S., et al. (2008) KLF2 primes the antioxidant transcription factor Nrf2 for activation in endothelial cells, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **28**, 1339-1346, doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165811.
 117. Ibrahim, H., Perl, A., Smith, D., Lewis, T., Kon, Z., et al. (2020) Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous n-acetylcysteine, *Clin. Immunol.*, 108544, doi: 10.1016/j.clim.2020.108544.
 118. Assimakopoulos, S. F., and Marangos, M. (2020) N-acetyl-cysteine may prevent COVID-19-associated cytokine storm and acute respiratory distress syndrome, *Med. Hypotheses*, **140**, 109778, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109778.
 119. Poe, F. L., and Corn, J. (2020) N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2, *Med. Hypotheses*, **143**, 109862, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
 120. To, E. E., Erlich, J. R., Liong, F., Luong, R., Liong, S., et al. (2020) Mitochondrial reactive oxygen species contribute to pathological inflammation during influenza A virus infection in mice, *Antioxid. Redox Signal.*, **32**, 929-942, doi: 10.1089/ars.2019.7727.
 121. Winn, R. K., and Harlan, J. M. (2005) The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases, *J. Thromb. Haemost.*, **3**, 1815-1824, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01378.x.
 122. Wang, C., Luo, Z., Carter, G., Wellstein, A., Jose, P. A., et al. (2018) NRF2 prevents hypertension, increased ADMA, microvascular oxidative stress, and dysfunction in mice with two weeks of ANG II infusion, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **314**, R399-R406, doi: 10.1152/ajpregu.00122.2017.
 123. Lopes, R. A., Neves, K. B., Tostes, R. C., Montezano, A. C., and Touyz, R. M. (2015) Downregulation of nuclear factor erythroid 2-related factor and associated antioxidant genes contributes to redox-sensitive vascular dysfunction in hypertension, *Hypertension*, **66**, 1240-1250, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06163.
 124. Zinovkin, R. A., and Grebenchikov, O. A. (2020) Transcription factor Nrf2 as a potential therapeutic target for prevention of cytokine storm in COVID-19 patients, *Biochemistry*, **85**, 978-983, doi: 10.1134/S0006297920070111.

COVID-19 AND OXIDATIVE STRESS**Review**

**B. V. Chernyak¹, E. N. Popova¹, A. S. Prikhodko^{1,2}, O. A. Grebenchikov³,
L. A. Zinovkina², and R. A. Zinovkin^{1,4,5*}**

¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia; E-mail: roman.zinovkin@gmail.com*

² *Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia*

³ *Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, 107031 Moscow, Russia*

⁴ *Institute of Mitoengineering, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia*

⁵ *Institute of Molecular Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, 119991 Moscow, Russia*

Received July 27, 2020

Revised August 11, 2020

Accepted August 12, 2020

Pathogenesis of the novel coronavirus infection COVID-19 is the subject of active research around the world. COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 is a complex disease in which interaction of the virus with target cells, action of the immune system and the body's systemic response to these events are closely intertwined. Many respiratory viral infections, including COVID-19, cause death of the infected cells, activation of innate immune response, and secretion of inflammatory cytokines. All these processes are associated with the development of oxidative stress, which makes an important contribution to pathogenesis of the viral infections. This review analyzes information on the oxidative stress associated with the infections caused by SARS-CoV-2 and other respiratory viruses. The review also focuses on involvement of the vascular endothelium in the COVID-19 pathogenesis.

Keywords: oxidative stress, endothelium, SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, oxidative stress