

УДК 577

## НЕЙРОПИЛИН – НОВЫЙ ИГРОК В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

© 2022 г. О. А. Гомазков\*

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия*

Поступила в редакцию 05.01.2022 г.

После доработки 12.02.2022 г.

Принята к публикации 15.02.2022 г.

Семейство гликопротеинов, именуемых нейропилинами, привлекает внимание как новый участник патогенеза COVID-19. Представления о проникновении SARS-CoV-2 в клетки хозяина традиционно связаны с рецепирующей ролью белка АПФ2. Новые данные свидетельствуют о возможности усиления легочной трансфекции вируса за счет содействия нейропилинов. Выделяются две особенности: (а) большой диапазон участия нейропилинов в клеточных и тканевых процессах; (б) сопутствующая, усиливающая эффект миссия, связанная с корцепцией регуляторных белков. Эти обстоятельства определяют особую роль диссеминированных по многим тканям нейропилинов в патогенезе COVID-19: сосудистой системы, иммунотромбоза и поражения органов с коморбидными проявлениями. Однако, представление нейропилинов как “обобщенной” терапевтической мишени за счет корригирующего воздействия на зоны поражения, оказывается неоднозначным подходом и требует избирательной стратегии.

*Ключевые слова:* COVID-19, патогенез, нейропилины, фактор хозяина (*host factor*), таргетная терапия

**DOI:** 10.31857/S1027813322020066

### ВВЕДЕНИЕ

Развитие событий, связанных с пандемией COVID-19, побудило к масштабному анализу патогенеза, сложного комплекса негативных процессов. Клинические данные свидетельствуют, что исходный респираторный дистресс-синдром, вызываемый вирусом SARS-CoV-2, приобрел огромный диапазон последствий. Речь идет о клинических нарушениях целых систем, отдельных органов, тканей, биохимических процессов. Патогенез COVID-19 развивается по инвертированным (“испорченным”) схемам патофизиологических процессов, которые служат обоснованием для определения вероятных клеточно-молекулярных мишеней специальной терапии.

Среди новых объектов патогенеза COVID-19 обращает на себя внимание группа гликопротеинов, именуемая нейропилинами, много лет пребывавшая “на обочине” интереса биологов и патофизиологов. Дополняющие данные последних лет демонстрируют широкий спектр возможностей нейропилинов в сложной динамике патогенеза. Выделяются две особенности нового участника: (а) большой диапазон участия в клеточных и тканевых регуляторных процессах и, соответственно, реализации различных физиологических функций; (б) сопутствующая, усиливающая миссия нейро-

пилинов, связанная с корцепцией ведущих белков васкулярных и нейрогенных систем организма.

Рассмотрение места и способов участия нейропилинов в комплексе патохимических инцидентов COVID-19 дополняют клинические характеристики: характер патологии, этапы патогенеза, избирательное или системное поражение органов и др. С этих позиций традиционное стремление связывать “механику” патогенеза с возможностями определения мишеней терапии приобретает также неординарные толкования.

### НЕЙРОПИЛИНЫ. ОСНОВНЫЕ ПОЗИЦИИ

Нейропилин впервые идентифицирован как трансмембранный гликопротеин, выделенный из оболочки глаза африканской лягушки. Он был также обнаружен в развивающемся головном мозге, обозначенный как нейропиль – рецептор развития аксонов [1]. Соответственно, вещество получило наименование “нейропилин”, хотя его роль в биологических процессах представляется ныне более значительной.

Нейропилины в виде изоформ NRP-1 и NRP-2 содержат несколько специализированных доменов. Определена химическая структура доменов, важная для взаимодействия с другими регуляторными молекулами, которая определяет вариативность участия в физиологических процессах [2]. В частности, установлена роль NRP-1 как сопут-

\* Адресат для корреспонденции: 119121 Россия, Москва, Полюдиновская ул., 10/8, e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru.

ствующего компонента ростового фактора эндотелия (VEGF) в различных формах ангиогенеза и развития опухолей [3].

Субдомены NRP-1 b1 и b2, помимо VEGF, связываются с плацентарным фактором (PLGF) и гепарином и др. Эти модули взаимодействуют с С-концевыми доменами факторов свертывания крови V и VIII. Модули нейропилинов a1 и a2 контактируют с семафоринами 3A (аксональные молекулы, направляющие конус роста), участвуя в контроле развивающихся нейронов [4, 5]. Для нейропилинов характерно взаимодействие с трансдукторными белками внутриклеточного сигналинга, включая фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), Akt, ERK, MAPK и др.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОПИЛИНОВ

Исследования последнего десятилетия показали, что нейропилины могут сотрудничать с широким спектром трансмембранных регуляторных молекул. NRP-1 функционирует как корецептор эндотелиального фактора сосудов (VEGF), фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), эпидермального фактора (EGF), фактора роста фибробластов (FGF), инсулиноподобного фактора (IGF), и др. Нейропилины функционально причастны к миграции и инвазии различных клеток, мембранным нарушениям, ангиогенезу и др. В результате NRP-1 ассоциируется как связующий компонент (hub гесертог) биохимических лигандов, участвующих в контроле сосудистой системы организма [6].

Нейропилины принимают участие в заболеваниях, сопровождающих эндотелиальную дисфункцию, патологический ангиогенез, иммуногенез, нейродеструктивные процессы. Клинические данные демонстрируют поражения печени, почек, эндокринной системы, ретинопатии, онкологических процессах и других заболеваниях, ассоциируемых с экспрессией NRP-1 [7]. По данным доклинических исследований NRP-1 вовлечен в васкуляризацию и прогрессирование некоторых видов опухолей, включая рак легких, простаты, кишечника [8]. NRP-1 и -2 имеют отношение к протеинуриновой нефропатии при повреждении цитокинами проксимальных тубулярных клеток [9].

### НЕЙРОПИЛИН ОБЛЕГЧАЕТ АГРЕССИЮ КОРОНАВИРУСА ПРИ COVID-19

Согласно распространенной концепции проникновения SARS-CoV-2 в клетки “хозяина” облегчается шиповидными белками за счет связывания вируса с АПФ2 [10]. Последующие события затрагивают поражения клеток сосудистого эндотелия, вызванные цитокиновым штормом, с развитием нейровоспаления и микротромбозов.

Основной клеточной мишенью агрессии вируса служит ангиотензин-превращающий фермент второго типа, АПФ2 – (*angiotensin-converting enzyme* (ACE2)), ключевой фактор гемо-сосудистой регуляции. За счет высокого аффинитета коронавирус нивелирует активность АПФ2, нарушая контроль гемоваскулярных и цитоиммунных процессов. Принципиальным положением, которое определяет специфичность и масштабность инфекции COVID-19, оказывается совпадение химических структур, благодаря которым SARS-CoV-2 использует АПФ2 в качестве “тройного коня” для внедрения в клетки-хозяина [11].

Семейство нейропилинов привлекает внимание как новый участник инициации и развития патогенеза COVID-19. Появляются серии исследований, рассматривающие NRP-1 как *host factor* проникновения вируса SARS-CoV-2 и как компонент усиления его контагиозности [12]. Проникновение SARS-CoV-2 дополняется присоединением NRP-1 и конформационными изменениями структуры вируса, использующими белковый шип S для прикрепления к клеткам “хозяина”. В традиционной трактовке связывающий домен структуры SARS-CoV-2 взаимодействует с рецептором АПФ2; в новом представлении эндогенная протеза фуринов за счет образуемых фрагментов вируса S1 и S2 формирует связь с рецепторами NRP-1 и NRP-2. В качестве контрольного доказательства было установлено, что блокирование этого взаимодействия селективными ингибиторами снижало инфекционность SARS-CoV-2 в культуре клеток [13, 14].

В новой постановке задачи рассматривается влияние шипа SARS-CoV-2 (белок S1) на активацию эндотелиальных клеток микрососудов. Апоптоз альвеолярных и эндотелиальных клеток, пораженных вирусом SARS-CoV-2, включает передачу сигналов с участием рецептора Fas, который, соединяясь с NRP-1, участвует в “штормовой” активации цитокинов. Таким образом, NRP-1, который служит фактором трансфекции и усиления коронавируса SARS-CoV-2, может быть включен в последующие события патогенеза в других тканях [15].

До недавнего времени представления о проникновении SARS-CoV-2 в клетки хозяина были преимущественно ассоциированы с ролью АПФ2 в качестве основного рецептора. Однако уровень распространения АПФ2 представляется довольно низким в клетках респираторного и обонятельного эпителия в сравнении с другими тканями [16]. Новые данные о сопутствующей, стимулирующей роли NRP-1 в этих процессах повышают вероятность проникновения коронавируса в клетки легких. Более того, с этой точки зрения положение о поражающем действии SARS-CoV-2 обретает дополнительные аргументы трактовки. Поскольку полиорганные проявления заболевания

являются важной частью симптоматики COVID-19, нейропептины могут рассматриваться как соучастники инфекционного процесса на последующих этапах патологии.

### НЕЙРОПЕПТИНЫ И СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

NRP-1 экспрессируется во многих сосудистых клетках эндотелия. Нарушение эндотелия в патогенезе COVID-19 оказывается ключевым процессом в “разладе” комплекса взаимосвязанных процессов: трансцеллюлярной диффузии, гемостаза, микроциркуляции, поддержания тонуса сосудов, системного артериального давления. В рамках общего вывода постулируется, что нейропептины, выступая в роли корцепторов мембранных лигандов, влияют на процессы сосудистой проницаемости, ангиогенеза, иммунных ответов, нейрональной диффузии и др. По-видимому, их участие в комплексе с ведущими регуляторами эндотелий-зависимых процессов оказывается одним из факторов диссеминированного патогенеза COVID-19 [17, 18]. Тяжелая форма COVID-19 связана с такими сосудистыми осложнениями как дисрегуляция в системах гемостаза и иммунотромбоза [19, 20].

Контролируя адгезию и проницаемость эндотелиальных клеток, NRP-1 может рассматриваться как причина последующего повреждения клеток эндотелия: его дисфункции и коагулопатии. Предполагается механизм связывания ангиогенных лигандов в домене b1 NRP-1 с белком S коронавируса SARS-CoV-2 [21].

Как показывают исследования “доковидного периода”, нейропептины вовлечены в большой круг физиологических процессов. NRP-1 активируется в клетках эндотелия сосудов и гладких мышц в ответ на активацию фактора роста фибробластов (FGF) и тромбоцитов (PDGF) [22]. VEGF действует на эндотелиальные клетки как пролиферативный и стимулирующий миграцию фактор, эффективность которого усиливается NRP-1 по правилу обратной связи [23]. Эти данные указывают на сопричастность NRP-1 к дисфункции эндотелиального барьера в условиях гиперактивации VEGF [24].

Особая роль экспрессированного NRP-1 в патологическом ангиогенезе подтверждена возможностью блокирования ингибиторами [25, 26].

### УЧАСТИЕ НЕЙРОПЕПТИНОВ В ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Значительный объем информации характеризует роль нейропептинов в комплексе иммунологических процессов. Аналитический обзор S. Roy и соавторов описывает “многоликую” (multifaceted) роль нейропептинов в различных типах иммунных

клеток в контроле защиты и адаптивных процессов. Экспрессия NRP-1 описана в клеточных фенотипах, включая макрофаги и субпопуляции Т-клеток. Было отмечено, что NRP-1 экспрессируется в бронхиальных и сосудистых макрофагах, Т- и В- клетках и других фенотипах. В микроглии NRP-2 идентифицирован в компартментах аппарата Гольджи [27]. Установлено, что NRP-1, как сопутствующий компонент связи между клеткой-мишенью и Т-лимфоцитами, способствует адгезии и локализации зоны контакта. Этот механизм указывает на вероятную роль NRP-1 в инициации первичного иммунного ответа [28].

При оценке сигнальных биохимических путей, определяющих активность нейропептинов при иммуногенезе, было установлено, что нокаут NRP-1 устранял индуцированную интерфероном- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) экспрессию хемокина 10 и трансдукторного белка STAT1 в клетках головного мозга. Блокирование NRP-1 снижает активацию цепочки STAT1–CXCL10, влияет на инфильтрацию лимфоцитов, подавляет демиелинизацию нейронов. Результаты свидетельствуют о роли NRP-1 в патогенезе воспалительных реакций, причастных к повреждению гематоэнцефалического барьера [29] – ситуации достаточно типичной для патогенеза COVID-19.

Клеточное воспаление и диссонанс иммунной системы рассматриваются как значительные факторы патогенеза COVID-19. Клинические данные документируют, что тяжесть COVID-19 связана с уровнем провоспалительных цитокинов и клеточным иммунным профилем [30]. Важным показателем дисрегуляции служит нарушение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, как прогноз тяжелого развития заболевания [31]. Клеточное воспаление, вызванное SARS-CoV-2, приводит к гиперсекреции цитокинов, гранулоцитов, макрофагов. Провоспалительные медиаторы, высвобождаемые активированными макрофагами, усиливают повреждение эндотелиальных клеток, способствуя нарушению структуры сосудов и развитию прокоагуляционного статуса [32]. Henry и коллеги представили гипотезу микрососудистой коагулопатии и иммунотромбоза в патогенезе COVID-19 как сопряжение чрезвычайной активности иммунной системы и дисфункции клеток эндотелия. В период вирусной инвазии активированные тромбоциты, факторы свертывания крови и эффекторные системы врожденного иммунитета способствуют формированию сгустков и множественных тканевых поражений [33].

Обозначение NRP-1 в качестве фактора усиления трансфекции вируса в легкие или в носовые полости пациента открывает путь для представления NRP-1 как вероятной мишени антиковидной терапии. Однако этот подход следует рассматривать с учетом роли NRP-1 в иммуносупрессии, с

выраженными негативными и фатальными последствиями. Постмортальные исследования документируют роль воспаления в повреждении органов как причины тяжелых случаев COVID-19. Гипервоспаление и органная дисфункция при COVID-19 не соответствуют тканевому и клеточному распределению SARS-CoV-2, демонстрируя тканеспецифическую толерантность. Таким образом, согласно предлагаемой версии сложные проявления патогенеза обусловлены, в первую очередь, расстройством иммунных систем организма [34]. Этот анализ представляется важным при выборе стратегии терапевтической коррекции, ориентированной на блокирование нейропилинов. С учетом универсальной причастности к большому числу физиологических процессов оценка негативной роли NRP-1, как терапевтической мишени при COVID-19, представляется безусловной. (См. далее раздел “Нейропилин и сложности выявления мишеней терапии”).

## COVID-19. ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА И НЕЙРОПИЛИН

**Нейропилин и мозг.** NRP-1 представляет собой трансмембранный белок, который участвует в большом спектре патофизиологических процессов. Анализ экспрессии NRP-1 в головном мозге человека продемонстрировал его роль как дополнительного медиатора инфекции SARS-CoV-2 в структурах центральной нервной системы. Сопоставляя эти данные с результатами доклинических исследований, можно предположить, что NRP-1 может быть вовлечен в некоторые формы неврологических расстройств и поражение мозга при COVID-19.

Для изучения NRP-1 в отдельных структурах головного мозга человека был использован метод секвенирования РНК. Определялся уровень NRP-1 в эндотелиальных клетках, макрофагах, нейронах, олигодендроцитах, астроцитах. Экспрессия РНК NRP-1 была самой высокой в гиппокампе в сравнении с обонятельной областью, базальными ганглиями, таламусом, гипоталамусом, средним мозгом, мозжечком, продолговатым мозгом. Отсюда следует заключение о большом разнообразии возможных неврологических проявлений при COVID-19, и так называемый “нейротропизм” клеток SARS-CoV-2, сопряженный с экспрессией нейропилинов, приобретает положение особой концепции [35].

Нейроны и эндотелиальные клетки микрососудов мозга экспрессируют NRP-1 за счет управляющих сигналов: взаимодействие между клеточными лигандами, сигнальными белками Sema3 или VEGF и отдельными доменами нейропилина обеспечивает избирательную регуляцию процессов в нейрональных и сосудистых тканях. Ранее, в доклинических исследованиях было установлено,

что NRP-1 опосредует провоспалительный уровень эндотелиальных клеток в очагах рассеянного склероза человека. Участие NRP-1 в инфльтрации воспалительных клеток и разрушении гематоэнцефалического барьера было подтверждено нокаутной манипуляцией на фоне экспрессии хемокинов [29].

**Нейропилин как “host factor” коронавируса.** Клинические данные свидетельствуют, что COVID-19 проявляется большим комплексом симптомов, указывающих на поражения центральной и периферической нервной системы. Около одной трети пациентов с COVID-19 испытывает неврологические и нейропсихиатрические расстройства в острой или отдаленной фазах заболевания: отмечаются симптомы энцефалопатии, нарушений сознания, поражений кортикоспинального тракта, ноцицептивные реакции.

“Гематогенный путь” вирусной трансфекции в мозг связан с нарушением защитной роли гематоэнцефалического барьера: эндотелиальные клетки головного мозга обнаруживают провоспалительные реакции при воздействии субъединиц SARS-CoV-2. В модельных опытах было установлено, как пораженные клетки пропускают инфекцию в зоны головного мозга [36].

Экспериментальные исследования, выполненные с различными штаммами SARS-CoVs, показали возможность поражения нейронов, расположенных в центрах продолговатого мозга [37]. Перенос эту информацию на нынешнюю ситуацию, Ли и соавторы полагают, что фатальные случаи патогенеза COVID-19 могут быть связаны с регуляторной дисфункцией кардиореспираторного центра мозга [38].

Анализ путей вирусной инвазии при COVID-19 выявляет эшелонированный механизм неврологических осложнений. Проникновение коронавируса через легкие или обонятельные луковицы может вызывать нетипичные формы поражения мозга. Появление в поле зрения нового фактора – NRP-1 – дополняет концепцию “нейротропизма” SARS-CoV-2 помимо взаимодействия с ACE2 [39]. Аутопсийный анализ клеток обонятельного эпителия у больных COVID-19 показал, что NRP-1 облегчает путь и патогенные эффекты самого SARS-CoV-2 [40].

Эта позиция позволяет констатировать роль нейропилинов в усилении неврологических осложнений при COVID-19. У пациентов с ранее установленным диагнозом болезни Альцгеймера была выявлена повышенная экспрессия АПФ2 в неокортексе, височной доле и СА1 зоне гиппокампа [41]. Генетический анализ подтверждает, что такие больные обнаруживали повышенную экспрессию NRP-1 в сравнении с контрольной группой. Установлено соответствие экспрессии генов АПФ2//NRP-1 и тяжести патологии [42].

## НЕЙРОПИЛИН И СЛОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ МИШЕНЕЙ ТЕРАПИИ

Обзор материала о новом участнике патогенеза COVID-19 позволяет суммировать несколько положений, связанных с необычной ролью нейропилина в большом спектре регуляторных процессов.

(1) Характерным проявлением патогенеза COVID-19 служит острое повреждение легких с инвертированной реакцией иммунных систем. Вызываемый вирусной атакой “цитокиновый шторм” демонстрирует клиническую картину провоспалительной этиологии с дисфункцией эндотелия и сосудистой системы в целом, тромбогенными поражениями, неврологическим диссонансом. Сосудистые расстройства, в первую очередь, легких, но также сердца, мозга, почек, эндокринных органов, кишечника и др., оказываются продолжением иммуногенного патогенеза. Дисфункция сосудистого эндотелия, как одной из ведущих характеристик заболевания, обусловлена рецепторным взаимодействием коронавируса SARS-CoV-2 с белком АПФ2 и за счет избыточных иммунных ответов.

Особую роль играют сопутствующие регуляторные белки, которые в условиях COVID-19 становятся компонентами диссонанса и усиления негативных процессов. Рассмотрение информации по нейропилину позволяет представить нового “игрока” системного патогенеза и на этом примере обозначить непростую сущность “таргетной” стратегии терапии.

(2) Данные последнего периода свидетельствуют, что в патогенезе COVID-19 выявляются дополнительные, усиливающие, пути проникновения коронавируса в клетки. Участие трансмембранных белков в качестве независимых сайтов стыковки с фрагментами вируса послужило объяснению тканевого тропизма SARS-CoV-2: селективные лиганды молекул клетки-хозяина действуют как кофакторы трансфекции в ткани легких и других органов пациента [43].

Выделяется роль NRP-1 в проникновении коронавируса в области альвеолярного эпителия и эндотелия легких. Предполагается, что механизм, использующий NRP-1, может быть триггером цитокинового шторма и инициации воспаления в клетках различных тканей [44]. Поддержание за счет нейропилина трансфекции SARS-CoV-2 через обонятельные луковицы служит одной из причин неврологических расстройств пациента [40].

(3) Анализ первичных, доклинических, исследований предоставляет обобщенную картину клеточных процессов с участием нейропилинов. Особенности структуры химических лигандов NRP-1/2 и взаимодействие с клетками различных органов характеризует нейропилины как модуляторы физиологических процессов, своеобразных

интеграторов молекулярных взаимодействий и передачи сигналов. NRP-1 экспрессируется во многих тканях, в первую очередь, легочном эндотелии, но также в клетках иммунной системы, сетчатки глаза, мозга, периферической нервной системы. Эти процессы определяют особую роль NRP-1, вовлеченного в инфекцию SARS-CoV-2, включая диссонанс свертывающей и фибринолитической систем крови, иммунотромбоз и поражения органов с коморбидными элементами заболевания [21]. В целом, рассмотрение большого спектра функций нейропилинов, как посредников биохимических и клеточных аспектов патогенеза, свидетельствует о вероятной значимости этих веществ в реализации множественных форм поражений, связанных с коронавирусом. Возможно, этот вывод имеет значение не только в клинической фазе COVID-19, но также в трудных по своему пониманию постковидных проявлениях различного генеза.

(4) Особая миссия нейропилинов, сопряженная с экспрессией других белков, определяет их в качестве особой мишени SARS-CoV-2. NRP-1, как сигнальный посредник с разнообразной потенциальностью, участвует в контроле множества клеточных и молекулярных процессов. Оказалось соблазнительным использовать сведения о нейропилинах для объяснения стимулирующего патогенеза механизма COVID-19 и разработки новых мишеней антиковидной стратегии. Выступая в роли корецепторов клеточных лигандов, NRP-1 способствует проникновению коронавируса SARS-CoV-2 и участвует в провоцировании комплекса сосудистых нарушений, включая иммунновоспаление, иммунотромбоз, множественные поражения органов [45].

Однако, учитывая полифонию экспрессии, NRP-1 может оказаться “обобщенной” мишенью, которая затрагивает различные по своей физиологической значимости системы организма. В практическом отношении блокада экспрессии или ингибирования лигандов NRP-1 оказывается далеко не безусловным приемом терапии. На этой основе высказываются критические соображения, которые указывают на вероятные побочные эффекты антинейропилиновой коррекции. Ингибирование нейропилинов, нокдаун или блокада также могут отразиться на реализации других физиологических функций. Исследования с использованием антител к NRP-1 показывают, как такие вмешательства могут влиять на нормальную функцию клеток, нарушая сосудистый эндотелий, проницаемость сосудов, состояние ГЭБ, иммунные ответы [46].

В качестве предварительного заключения следует констатировать, что масштабную ориентацию на NRP-1 как мишень коррекции (терапии), по-видимому, необходимо контролировать, избегая вовлечения функционально сопряженных регуляций, включая иммунную, нервную и дру-

гие системы организма. Стратегия таргетной терапии обретает, таким образом, оговорки и новые требования. Сложность сопряженных звеньев биохимического контроля, демонстрируемая в патогенезе COVID-19, требует использования функционально обоснованной стратегии, селективных мишеней антиковидной терапии.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.), № 122030100170-5.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

*Этическое одобрение.* Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kawakami A., Kitsukawa T., Takagi S., Fujisawa H. // *J. Neurobiol.* 1996. V. 29. № 1. P. 1–17.
2. Appleton B.A., Ping Wu P., Maloney J., Ping Yin J., Liang W.-Ch., Stawick S., Mortara K., Bowman K., Elliott J.M. et al. // *EMBO J.* 2007. V. 26. № 23. P. 4902–4912.
3. Oh H., Takagi H., Otani A., Oh H., Takagi H., Otani A., Shinji Koyama S., Kemmoch S., Uemura A., Honda Y. // *PNAS USA.* 2002. V. 99. № 1. P. 383–388.
4. Pellet-Many C., Frankel P., Jia H., Zacharyet I. // *Biochem. J.* 2008. V. 411. № 2. P. 211–226.
5. Plein A., Fantin A., Ruhrberg Ch. // *Microcirculation.* 2014. V. 21. № 4. P. 315–323.
6. Kofler N., Simons M. // *Curr Opin Hematol.* 2016. V. 23. № 3. P. 260–267.
7. Benedicto A., García-Kamiruaga I., Arteta B. // *World J. Gastroenterol.* 2021. V. 27. № 24. P. 3516–3529.
8. Mamluk R., Gechtman Z., Kutcher M.E., Gasiunas N., Gallagher J., Klagsbrun M. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 27. P. 24818–24825.
9. Schramek H., Sarközi R., Lauterberg Ch., Kronbichler A., Pirklbauer M., Albrecht R., Noppert S.-J., Perco P., Rudnicki M., Strutz F.M., Mayer G. // *Lab. Invest.* 2009. V. 89. № 11. P. 1304–1316.
10. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. // *JAMA Neurol.* 2020. V. 77. № 6. P. 683–690.
11. Tai W., He L., Zhang X. et al. // *Cell Mol. Immunol.* 2021. V. 17. № 14. P. 3786–3794.
12. Perez-Miller S., Patek M., Moutalet A., Perez-Miller S., Patek M., Moutal A., Duran P., Cabel C., Thorne C., Campos S., Khanna R. // *ACS Chem. Neurosci.* 2021. V. 12. № 8. P. 1299–1312.
13. Daly J.L., Simonetti B., Klein K., Chen K.-E., Williamson M.K., Antón-Plágaro C., Shoemark D., Simón-Gra-  
cia L., Bauer M. // *Science.* 2020. V. 370. № 6518. P. 861–865.
14. Kielian M. // *Science.* 2020. V. 370. № 6518. P. 765–766.
15. Mayi B.S., Leibowitz J.A., Arden T., Woods A.T., Ammon K.A., Liu A.E., Raja A. // *PLoS Pathog.* 2021. V. 17. № 1. P. e1009153.
16. Hikmet F., Méar L., Edvinsson Å., Micke P., Uhlén M., Lindskog C. // *Mol. Syst Biol.* 2020. V. 16. № 7. P. e9610.
17. Kreuzt R., Algharably E., Ganten D., Messeril F. // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2020. V. 145. № 10. P. 682–686.
18. Гомазков О.А. // *Успехи совр. биол.* 2021. Т. 141. № 2. С. 118–127.
19. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. // *Inflamm. Res.* 2020. V. 69. № 12. P. 1181–1189.
20. Jayarangaiah A., Kariyanna K.T., Chen X., Kumar A. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020. V. 26. P. 1076029620943293.
21. Parker M.W., Guo H.F., Li X., Linkugel A.D., Kooi C. // *Biochemistry.* 2012. V. 51. P. 9437–9446.
22. Kofler N., Simons M. // *Curr Opin Hematol.* 2016. V. 23. № 3. P. 260–267.
23. Oh H., Takagi H., Otani A., Koyama S., Kemmochi S., Uemura A., Honda Y. // *PNAS USA.* 2002. V. 99. № 1. P. 383–388.
24. Becker P.M., Waltenberger J., Yachechko R., Mirzapoozova T., Sham J., Lee C.G., Elias J., Verin A. // *Circ Res.* 2005. V. 96. № 12. P. 1257–1265.
25. Soker S., Takashima S., Miao H.Q., Neufeld G., Klagsbrun M. // *Cell.* 1998. V. 92. № 6. P. 735–745.
26. Bechet D., Tirand L., Faivre B., Plénat F., Bonnet C., Bastogne T., Frochot C., Guillemin F., Barberi-Heyob M. // *Pharm Res.* 2010. V. 27. № 3. P. 468–479.
27. Roy S., Bag A.K., Singh R.K., Talmadge J., Batra S., Datta K. // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. P. 1228.
28. Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel., Cambot M., Gaulard P., Hermine O., Roméo P.-H. // *Nat. Immunol.* 2002. V. 3. № 5. P. 477–482.
29. Wang Y., Cao Y., Mangalam A.K., Guo Y., La France-Correy R., Gamez J., Atanga P.A., Clarkson B., Zhang Y. et al. // *J. Cell. Sci.* 2016. V. 129. № 20. P. 3911–3921.
30. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y. // *J. Infect. Dis.* 2020. V. 221. № 11. P. 1762–1769.
31. Jamal M., Bangash N.I., Habiba M., Lei Y., Xie T., Sun J., Wei Z., Hong Z., Shao L., Zhang Q. // *Virulence.* 2021. V. 12. № 1. P. 918–936.
32. Rotoli B.M., Barilli A., Visigalli R., Ferrari F., Dall'Asta V. // *Biomedicines.* 2021. V. 9. № 9. P. 1220–1227.
33. Henry B.M., Vikse J., Benoitet S., Favalaro E., Lippi G. // *Clin. Chim. Acta.* 2020. V. 507. P. 167–173.
34. Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H., Elshani M., Armstrong S., Penrice-Randal R., Millar T., Lerpiniere Ch., Tagliavini G., Hartley C., Randle N., Gachanja N. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. V. 203. № 2. P. 192–201.
35. Davies J., Randeve H.S., Chatha K., Hall M., Spandidos D., Kareris E., Kyrou I. // *Mol. Med. Rep.* 2020. V. 22. № 5. P. 4221–4226.

36. *Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., Bullock T.A., McGary H.M., Khan J.A., Razmpour R., Hale J. et al.* // *Neurobiol. Dis.* 2020. V. 146. P. 105131.
37. *Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S.* // *J. Virol.* 2008. V. 82. № 15. P. 7264–7275.
38. *Li Z., Liu T., Yang N., Han D., Mi X., Li Y., Liu K., Vuylsteke A., Xiang H., Guo X.* // *Front. Med.* 2020. V. 14. № 5. P. 533–541.
39. *Hopkins C., Lechien J.R., Saussez S.* // *Med. Hypotheses.* 2021. V. 146. P. 110406.
40. *Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., Djannatian M., Franz J., Kuivanen S., Van der Meer F., Kallio K., Kaya T., Anastasina M., Smura T., Levanov L. et al.* // *Science.* 2020. V. 370. № 6518. P. 856–860.
41. *Zhao Y., Li W., Lukiw W.* // *Folia Neuropathol.* 2021. V. 59. № 3. P. 232–238.
42. *Lim K.H., Yang S., Kim S.-H., Joo J.-Y.* // *Front. Genet.* 2021. V. 12. P. 741175.
43. *Sarabipour S., Mac Gabhann F.* // *FEBS J.* 2021. V. 288. № 17. P. 5122–5129.
44. *Saleki K., Banazadeh M., Miri N.S., Azadmehr A.* // *Rev. Neurosci.* 2021. V. 33. P. 147–160. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0047>
45. *Gudowska-Sawczuk M., Mroczko B.* // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 13. P. 2772.
46. *Abebe C., Ayele T.M., Muche Z.M., Dejenie T.A.* // *Biologics.* 2021. V. 15. P. 143–152.

## Neuropilin is a New Player in the Pathogenesis of COVID-19

**O. A. Gomazkov**

*Orekhovich Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia*

A family of glycoproteins called neuropilins is gaining attention as a new contributor to the pathogenesis of COVID-19. The concept of penetration of SARS-CoV-2 into host cells is traditionally associated with the receptor role of the ACE2 protein. New evidence suggests that it is possible to enhance pulmonary viral transfection by promoting neuropilins. Two features stand out: (a) a wide range of neuropilins participation in cellular and tissue processes; (b) a concomitant, effect-enhancing mission associated with the co-reception of regulatory proteins. These circumstances determine the special role of functionally disseminated neuropilins involved in the pathogenesis of COVID-19 – the vascular system, immunothrombosis and organ damage with comorbid manifestations. However, the presentation of neuropilins as a “generalized” therapeutic target due to the corrective effect on the affected areas turns out to be an ambiguous approach and requires a selective strategy.

*Keywords: COVID-19, pathogenesis, neuropilins, host factor, targeted therapy*