

ИЗМЕНЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ДЕГРАДАЦИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ SARS-CoV-2

© 2024 г. М. Г. Голубева*

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

*e-mail: Mgolubeva46@mail.ru

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 06.12.2023 г.

Принята к публикации 06.12.2023 г.

Представлены современные отечественные и зарубежные литературные данные о влиянии SARS-CoV-2 на эритроциты при COVID-19 и о влиянии образовавшихся продуктов деградации эритроцитов на организм. Подробно анализируются механизмы детоксикации этих продуктов и возможность рассматривать их в качестве биомаркеров этого тяжелейшего заболевания, а также терапевтических мишеней для борьбы с ним.

Ключевые слова: COVID-19, эритроциты, гем, свободный гемоглобин, рецепторы к SARS-CoV-2

DOI: 10.31857/S0042132424020055, **EDN:** RHQIEV

ВВЕДЕНИЕ

Последние несколько лет мир переживает пандемию COVID-19, которая по-прежнему приводит к миллионам смертей. Клиническая картина данной патологии может варьировать от легких до тяжелых форм поражения нижних дыхательных путей, что приводит к опасным для жизни осложнениям, в частности острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 зарегистрированы также аутоиммунные заболевания: аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), иммунная тромбоцитопеническая пурпура и синдром антифосфолипидных антител. Высказано предположение, что механизмы молекулярной мимикрии, которые связаны с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, могут быть аналогичны наблюдаемым при других вирусных инфекциях – при цитомегаловирусе или вирусе Эпштейна–Барр (Sahu et al., 2021; Osti et al., 2022). SARS-CoV-2 влечет за собой провоспалительные и протромботические последствия, ведущие к усугублению течения болезни и к смерти.

В нескольких исследованиях показано, что свободный гемоглобин и гем, полученные в результате гемолиза, – важные факторы, которые могут быть связаны с тяжестью септических пациентов, включая пациентов с COVID-19.

Доказано, что внеклеточный гемоглобин играет существенную роль в патогенезе сепсиса, поэтому он считается мощным прогностическим фактором исхода заболевания у пациента.

В связи с этим крайне важно дальнейшее исследование механизмов сепсис-индуцированного гемолиза с целью определения возможных терапевтических подходов. Ключевыми из ранее известных триггеров гемолиза при сепсисе являются: трансфузионные реакции (Adamzik et al., 2012), активация комплемента (Janz et al., 2013) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (Hartmann, De Groot, 2013), капиллярная остановка кровотока (Pita Zapata et al., 2010), ограничение поступления глюкозы в красные клетки крови (Effenberger-Neidnicht, Hartmann, 2018), изменения свойств мембран эритроцитов (Lansink et al., 2016), гемолитические патогены (Hamburger et al., 2013) и апоптоз эритроцитов (Effenberger-Neidnicht, Hartmann, 2018).

В 2016 г. сепсис впервые определен как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции реакции хозяина на инфекцию. Сепсис остается одной из важнейших медицинских проблем, требующих решения во всем мире. Хотя ВОЗ сделала сепсис глобальным приоритетом здравоохранения, до сих пор не существует специфической и эффективной терапии сепсиса. Действительно, за предыдущие десятилетия почти все попытки разработать новые лекарства потерпели неудачу. Это может быть отчасти связано с многофакторной сложностью септического каскада и с вытекающими из этого трудностями идентификации мишеней для лекарств. Кроме того, между нерегулируемыми

ответами хозяина в жизненно важных органах могут отсутствовать звенья (Nishibori, 2022).

Продукты, полученные в результате гемолиза, усиливают воспалительные реакции в виде связанных с повреждением молекулярных комплексов DAMPs (damage-associated molecular patterns) как во внутрисосудистом, так и во внесосудистом пространстве. Также гемоглобин обладает сосудоуживающей активностью, истощает оксид азота, а гем или Fe^{2+} продуцируют активные формы кислорода (АФК) через реакцию Фентона, приводящую к повреждению тканей. В настоящее время в клинических условиях не выработано единых терапевтических подходов при гемолизе, связанном с сепсисом, однако в этом отношении могут существовать две терапевтические стратегии: одна из них — дополнительная терапия истощенных белков — гаптоглобина и гемопексина, другая — активация внутренней системы очистки, включая путь макрофаг—CD163. Определение этих целей в борьбе против сепсиса (включая сепсис, вызванный COVID-19) может иметь решающее значение при возможных следующих пандемиях (Ousaka, Nishibori, 2022a).

Специфические белки плазмы, количество которых заметно снижено в острой фазе сепсиса, могут играть важную роль в регуляции клеток крови и эндотелиальных клеток сосудов и в коагуляции. Накапливающиеся данные дают нам представление о новом аспекте патофизиологии сепсиса и септического ОРДС, в том числе при COVID-19 (Nishibori, 2022).

Установлено, что пожилые пациенты, страдающие ожирением, и пациенты с хроническими заболеваниями — наиболее пострадавшие группы при тяжелом ОРДС, SARS-CoV-2 (Голубева, 2022, 2023). Воспаление, будь то септическое, иммунное или другое, влияет на структуру и функцию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). COVID-19 сопряжен с системным иммунным воспалением из-за резкого скачка цитокинов, называемого цитокиновым штормом. Вирусное взаимодействие с эритроцитами и соединениями, связанными с гемоглобином и другими факторами, может влиять на функцию ЛПВП. Поэтому важно найти другие стратегии для предотвращения или снижения вирулентности и патогенности SARS-CoV-2 (Abdelhafez, 2022).

Установлено, что вариантами тяжелых осложнений COVID-19 являются внутрисосудистый гемолиз и изменение состояния красных клеток крови. Наличие взаимосвязи между этими состояниями заставляет исследователей обратить внимание на возможность использования в качестве защиты против тяжелого течения

COVID-19 таких кандидатов в препараты, которые нацелены на гемолиз (Ousaka, Nishibori, 2022b).

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ ГЕМОГЛОБИН И ОКСИД АЗОТА В НОРМЕ И ПРИ COVID-19

Токсическое действие внеклеточного гемоглобина порождает не только оксидативный стресс и появление свободных радикалов, но и истощение оксида азота NO, что приводит к сужению сосудов и гипертонии.

Известно, что NO — одна из ключевых сигнальных молекул, регулирующих функции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем организма. В системе крови он влияет на осмотическую резистентность эритроцитов и на перенос эритроцитами кислорода.

В настоящее время многие исследователи считают NO молекулой XXI в. — так много положительных эффектов дает его применение в клинической практике.

Сигнальная функция NO в значительной мере не могла быть оценена до тех пор, пока фактор релаксации эндотелия не был идентифицирован как NO. С тех пор эндотелиальный NO считается основным источником NO в сосудистом русле (Гайнуллина и др., 2013; Chen, Popel, 2009). Показано, что NO вызывает значительное увеличение текучести мембраны эритроцита на разных глубинах липидного бислоя, что коррелирует с увеличением перекисного окисления липидов. При этом происходят конформационные изменения белков цитоскелета. То есть NO можно рассматривать как молекулу, ответственную за реологические свойства мембраны эритроцитов. Полагают (Brzeszczanska, Gwozdziński, 2008), что NO действует как прооксидантная молекула в концентрациях, для которых мембрана оказывается первой мишенью на пути в цитозоль. Поскольку установлено, что эритроциты обладают NO-синтазой эндотелиального типа, они могут частично регулировать функцию тромбоцитов путем выделения NO на месте (Голубева, 2019; Chen, Mehta, 1998).

При создании лекарственных препаратов против SARS-CoV-2 одной из предполагаемых мишеней является гемолиз. Образующийся свободный гемоглобин вызывает вазоконстрикцию посредством инактивации NO (Reiter et al., 2002).

Установлено, что ингаляционный оксид азота iNO действует как селективный легочный сосудорасширяющий агент, и в настоящее время он одобрен FDA (US Food and Drug Administration) для лечения стойкой легочной гипертензии

новорожденного. Продemonстрировано, что iNO эффективно снижает давление в легочной артерии и улучшает оксигенацию, одновременно уменьшая использование экстракорпорального жизнеобеспечения у гипоксических новорожденных, страдающих стойкой легочной гипертензией. Кроме того, применение iNO считается безопасным лечением с ограниченными побочными эффектами. Несмотря на многообещающие положительные эффекты NO, в литературе по-прежнему отсутствуют высококачественные доказательства использования iNO в клинических условиях. Тем не менее возможно применение iNO в интенсивной терапии и за ее пределами при дыхательной недостаточности и легочной гипертензии взрослых, при почечной недостаточности, связанной с сердечно-легочным шунтированием, а также в качестве профилактической меры при вазоконстрикции, вызванной гемолизом, и при ишемии реперфузионного повреждения. Существуют исследования, в которых авторы стараются представить всеобъемлющее резюме потенциального использования iNO в клинических условиях с его предполагаемыми преимуществами, включая его недавнее применение в сценарии пандемии COVID-19. Сообщалось о рандомизированных контролируемых испытаниях, метаанализах, руководящих принципах, обсервационных исследованиях. В целом iNO демонстрирует широкий спектр потенциальных клинических преимуществ, что, безусловно, требует дальнейших клинических испытаний для определения конкретных терапевтических ролей iNO (Redaelli et al., 2022).

РОЛЬ ГЕМА В РАЗВИТИИ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

Высвобождение гемоглобина в плазму — физиологическое явление, вызванное внутрисосудистым гемолизом, который является фундаментальной особенностью хронических наследственных и приобретенных гемолитических анемий, в том числе связанных с гемоглобинопатиями, нарушениями комплемента и инфекционными заболеваниями, в частности с малярией. Дестабилизация эритроцитов в сосудистой системе приводит к системному воспалению, вазомоторной дисфункции, тромбофилии и пролиферативной васкулопатии. В плазме образуются стабильные комплексы гаптоглобин–гемоглобин, которые впоследствии доставляются в ретикулоэндотелиальную систему благодаря эндоцитозу, опосредованному рецептором CD163. Этот рецептор — макрофаг-специфический белок, его повышенная экспрессия характерна для тканей, реагирующих на воспаление. Как правило, повышение уровня CD163 гораздо более

выражено при острых воспалениях — при бактериемии и сепсисе, при этом уровень CD163 имеет отрицательную корреляцию с выживаемостью (Kowal et al., 2011).

Удаление окислительного и провоспалительного гемоглобина, приводящее к стимуляции гемоксигеназы-1 (HO-1) и производству противовоспалительных метаболитов гема, указывает на то, что CD163 косвенно способствует противовоспалительной реакции. Таким образом, CD163 является потенциальным биомаркером воспаления и терапевтической мишенью, и эта биомаркерная форма CD163 представляет собой растворимый плазменный CD163 (Голубева, 2023; Etzerodt, Moestrup, 2013).

Известно, что гем — это комплексное соединение двухвалентного железа и протопорфирина IX, состоящего из четырех пиррольных колец, соединенных СН-мостиками. Общая доля гема в структуре гемоглобина составляет всего 4%. Молекулярная масса гема 616.5 г/моль. Атом железа имеет 6 связей: четыре — с атомами азота пиррольных колец; пятая — с гистидином; шестая — с кислородом. Гем, возникающий в результате деградации гемоглобина, миоглобина и ферментов с гемовыми протеазными группами, может быть доставлен в плазму. Белки плазмы крови — альбумин, гаптоглобин, гемопексин, а также липопротеины высокой и низкой плотности стремятся захватить гем плазмы, тем самым обеспечивая его полный клиренс.

Адаптивные защитные системы могут выйти из строя из-за продолжающейся внутрисосудистой дезинтеграции эритроцитов. Индукция фермента HO-1, катаболизирующего гем (и потенциально HO-2), представляет собой ответ и эндогенную защиту от больших количеств клеточного гема; однако и этой системы также может быть недостаточно (van Avondt et al., 2019). Поскольку HO-1 — индуцируемый цитопротекторный фермент, который справляется с окислительным стрессом, цитопротекторное действие и противовоспалительные свойства HO-1 могут ограничивать повреждения, вызываемые SARS-CoV-2 (Su et al., 2021).

В экспериментах на мышах с дефицитом HO-1 — Hmox1(–/–) — показано, что полимикробная инфекция низкой степени, вызванная перевязкой и пункцией слепой кишки, приводит к летальному исходу у этих мышей, но не у мышей дикого типа Hmox1(+/+). Защитный эффект этого фермента, катаболизирующего гем, зависит от его способности предотвращать повреждение тканей, вызванное циркулирующим свободным гемом, высвобождаемым из гемоглобина во время инфекции. Введение гема после слабовыраженной инфекции у мышей прово-

цирует повреждение тканей и тяжелый сепсис. Свободный гем способствует патогенезу тяжелого сепсиса независимо от нагрузки патогенами, показывая, что он снижает толерантность хозяина к инфекции.

Развитие летальных форм тяжелого сепсиса после высокодифференцированной инфекции связано со снижением сывороточной концентрации гемсеквестирующего белка гемопексина — Нрх, тогда как введение Нрх после тяжелой инфекции предотвращает и повреждение тканей, и летальность. Предполагают (Larsen et al., 2010), что связывание свободного гема с помощью Нрх может быть использовано для лечения тяжелого сепсиса.

Нрх — это β -1В-гликопротеин с молекулярной массой 63 kD, состоящий из одной полипептидной цепи, включающей 439 аминокислотных остатков. Этот белок кодируется геном *hpx* и принадлежит к семейству белков гемопексинов. Он обладает самым высоким сродством к связыванию с гемом. Поступление гемопексина и последующее его связывание со свободным гемом не только предотвращают прооксидантное и провоспалительное действие гема, но и способствуют детоксикации свободного гема (Голубева, 2023). Только после интернализации гемопексин-гемового комплекса посредством эндоцитоза, опосредованного рецептором CD91, гемопексин высвобождает гем в печеночные паренхиматозные клетки (Ashouri et al., 2021). Кроме того, гликопротеин плазмы крови α 1-микроглобулин — высокочувствительный маркер почечной патологии — способствует деградации гема по еще неизвестному механизму. Во время синтеза гемоглобина эритроидный α -цепь-гемоглобин-стабилизирующий белок специфически связывает свободные субъединицы α -гемоглобина, ограничивая токсичность свободного белка. Высокая токсичность гема определяется его способностью катализировать образование свободных радикалов. При этом гем также является основным и легкодоступным источником железа для патогенных организмов. Отмечено, что “грамотрицательные бактерии забирают связанное с гемом железо через секрецию гемофора, который поглощает либо свободный гем, либо гем, связанный с гем-белками, и транспортирует его к определенному рецептору, который, в свою очередь, высвобождает гем и, следовательно, железо в бактерию” (Ascenzi et al., 2005, p. 749).

Во время инфекции возникают повышенные уровни гема, анемии и десатурации. При сравнении уровней гема, НО-1, ферритина и билирубина у пациентов с COVID-19 при разных уровнях насыщения установлено, что уровни

гема и фермента НО-1 значительно повышены в группе с низкой сатурацией, это означает, что при COVID-19 низкий уровень сатурации может быть связан с гемом и НО-1, однако степень участия этого фермента в противовоспалительном процессе требует дальнейших исследований (Su et al., 2021).

Известно, что световое облучение способно индуцировать выработку АФК с увеличением активности НО-1, что приводит к разрушению гема (Pennings, Kritharides, 2014). Это может быть причиной того, что люди с высоким уровнем НО-1, например курильщики, имеют более низкий риск заражения (Nieto-Torres et al., 2015). Сообщалось (Faghihi, 2020), что введение гемина и металлопорфирина, повышающих экспрессию гена фермента НО-1, ингибирует репликацию вирусов, участвующих в метаболизме железа, в частности SARS-CoV-2, и приводит к уменьшению нейтрофильной инфильтрации и ослаблению пневмонии с усилением интерферонового ответа (Guo, Kooi, 2015).

Гем представляет собой функциональную группу различных белков, включая цитохромы, гемоглобин и миоглобин, и влияет на многие биологические процессы (Roy et al., 2017). Гем также свободно проникает в клетки и модифицирует белки, ДНК и липиды (Alipoor et al., 2021a). Более того, он может транспортироваться из клетки белком устойчивости к раку молочной железы BCRP (breast cancer resistance protein) (Wang et al., 2015). Гем также действует как элемент опасности в DAMPs (Daly et al., 2020; Cantuti-Castelvetri et al., 2020) и активирует передачу сигналов TLR-4 (Toll-like receptor 4) (Mayi et al., 2021), который играет решающую роль во врожденной иммунной системе (Wang et al., 2018).

Следовательно, гем может служить сигнальной молекулой, которая регулирует различные функции: транскрипцию (Wang et al., 2014; Vankadari, Wilce, 2020), клеточную передачу сигналов (Cameron et al., 2021) и поток ионов (Tai et al., 2020).

Поражение почек провоцирует развитие гемолитических заболеваний, которые нередко приводят к летальному исходу, особенно в случае их хронизации. Внутрисосудистая деструкция эритроцитов и связанное с ней накопление гемопротеинов могут вызывать повреждение почек через ряд механизмов, включая окислительный стресс, и через прямые или косвенные провоспалительные эффекты, последние — посредством активации нейтрофилов и моноцитов. Постфильтрация, прогрессирующее закисление мочи ускоряет окисление гемоглобина, структурную дестабилизацию глобина и

высвобождение гема (Deuel et al., 2016; Vallelan et al., 2022). Понимание деталей патофизиологии повреждения почек, вызванного гемолизом, открывает возможности для разработки и реализации новых терапевтических стратегий противодействия неблагоприятным и потенциально смертельным последствиям влияния гемолиза на почки (van Avondt et al., 2019).

ВЛИЯНИЕ SARS-CoV-2 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Напомним, что коронавирусы составляют обширное семейство из 40 вирусов, 7 из которых вызывают заболевания у человека (Беляков и др., 2020). Штаммы человеческого коронавируса, вызвавшие эпидемию SARS-CoV-1 и пандемию COVID-19, относятся к роду β -коронавирусов. При попадании в дыхательные пути человека S-белок (спайковый) шипа вируса связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который высоко экспрессируется пневмоцитами легочного типа 2, сердечными миоцитами и эндотелиальными клетками сосудов (Hoffman et al., 2020). Проникновение SARS-CoV-2 в клетку происходит благодаря ферменту — трансмембранной протеазе TMPRSS2. Этот связанный фрагмент отщепляется, а вирус вместе с оставшейся частью S-белка проникает в клетку хозяина, запускает апоптоз, что в конечном итоге приводит к фагоцитозу апоптотической клетки, особенно макрофагами. Происходит активация иммунного ответа и увеличение высвобождения медиаторов воспаления, включая IL-6, IL-10, G-CSF и TNF- α (Смирнов, Тотолян, 2020; Kichloo et al., 2020). Полный геном SARS-CoV-2 уже достаточно изучен. Установлено, что этот одноцепочечный РНК-содержащий вирус относится к семейству *Coronaviridae*, группе 2b β -коронавирусов и имеет по меньшей мере 70% сходства в генетической последовательности с SARS-CoV, его размер составляет около 100 нм (Беляков и др., 2020). В настоящее время известно, что геномная гомология SARS-CoV-2 примерно на 86.22% совпадает с SARS-CoV-1 (Lippi, Mattiuzzi, 2020) и примерно на 50% с MERS-CoV (Wang D. et al., 2020).

Вероятность заражения людей связана с экспрессией рецепторов АПФ2, которая неодинакова в разных тканях и зависит от возраста, пола и расы. Установлено, что хронические заболевания сердца, легких, сахарный диабет, онкологические заболевания приводят к усилению экспрессии АПФ2, увеличению риска заболевания и к усугублению тяжести его течения (Rapozzi et al., 2021).

Клиницистам известно, что лечение гемолитических заболеваний — одна из труднейших задач современной гематологии. Причем это касается как врожденных заболеваний, в частности серповидно-клеточной анемии, так и приобретенных — аутоиммунных заболеваний и нарушений при переливании крови. Все эти заболевания характеризуются повышенным уровнем разрушения эритроцитов. Свободный гемоглобин, гем и железо усиливают воспаление. Из-за новизны болезни COVID-19 ученые и клиницисты во всем мире прилагают постоянные усилия, чтобы узнать больше об этом заболевании. Активация комплемента, нарушения иммунной системы и каскада коагуляции изучены как наиболее возможные патофизиологические механизмы COVID-19.

Недавними исследованиями установлено (Mendonça et al., 2022), что SARS-CoV-2 способен влиять на генетику и динамику эритроцитов, и это влияние сосуществует с негемеостатической функцией сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной систем во время COVID-19. Согласно гипотезе (Mendonça et al., 2022), систематические изменения динамики эритроцитов, индуцированные SARS-CoV-2, представляют заданное значение для синдрома полиорганной недостаточности и для смертности, связанных с COVID-19.

Состояние и характеристики красных кровяных телец, переносящих кислород, коррелируют с тяжестью гипоксемии у пациентов с COVID-19. В специальном исследовании (Thomas et al., 2020), сочетающем в себе современные подходы к метаболомике, протеомике и липидомике, изучено влияние COVID-19 на эритроциты у 23 здоровых субъектов и 29 пациентов с молекулярно диагностированным COVID-19. В эритроцитах пациентов с COVID-19 повышены уровни гликолитических промежуточных продуктов, что сопровождается окислением и фрагментацией анкирина и спектрина — β - и N-концевых цитозольных доменов полосы 3 эритроцитов. Также наблюдается значительное изменение метаболизма липидов, в частности коротко- и среднецепочечных насыщенных жирных кислот, ацилкарнитинов и сфинголипидов. Тем не менее не зафиксировано никаких изменений клинических гематологических параметров: количества эритроцитов, гематокрита или средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. Наблюдается лишь незначительное увеличение количества гликолитических метаболитов эритроцитов, что согласуется с теоретически рассчитанной способностью гемоглобина разгружать кислород в результате аллостерической модуляции высокоэнергетическими фосфатными соединениями,

возможно, для противодействия гипоксии, вызванной COVID-19.

Гем, высвобождаемый из гем-связывающих белков при внутреннем кровотечении, гемолизе, миолизе или другом повреждении клеток, высокотоксичен из-за окислительного и провоспалительного эффектов. Комплексообразование с высокоаффинным связывающим гем белком Нрх в плазме и спинномозговой жидкости, ослабляет эти эффекты и, как предполагается, способствует клеточному метаболизму гема. С использованием сродства к лиганду гемопексин-гемовый рецептор человека очищен и идентифицирован как белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности LRP/CD91, экспрессируемым в нескольких типах клеток, включая макрофаги, гепатоциты, нейроны и синцитиотрофобласты. Эксперименты по связыванию, включая анализ с помощью анализатора Biacore (GE HealthCare Technologies, Inc., USA), показывают, что образование комплекса Нрх-гем вызывает высокое сродство к рецептору. Исследования поглощения радиоактивно меченого комплекса Нрх-гем в клетках COS, экспрессирующих LRP/CD91, и конфокальная микроскопия клеточного процессинга флуоресцентного комплекса Нрх-гем установили способность LRP/CD91 опосредовать интернализацию Нрх, приводящую к клеточному поглощению гема и лизосомальной деградации Нрх. Поглощение Нрх-гемового комплекса индуцирует LRP/CD91-зависимую транскрипцию мРНК HO-1 в культивируемых моноцитах. Образующиеся Нрх-гемовые комплексы удаляются рецептор-опосредованным путем, показывающим поразительное сходство с CD163-опосредованным клиренсом гаптоглобина-гемоглобина в макрофагах. Кроме того, данные указывают на до сих пор неизвестную роль LRP/CD91 в воспалении (Hvidberg et al., 2005).

Ряд исследователей (Saphire et al., 2000; Luo et al., 2004; Carbajo-Lozoya et al., 2014) приводят примеры потенциальной связи между вирусом и гемоглобином: 1) женщины с более низким уровнем гемоглобина, чем мужчины, менее восприимчивы к инфекции COVID; 2) новорожденные от инфицированных матерей не болеют; β -цепь гемоглобина появляется через несколько недель после рождения; 3) в начале пандемии во многих регионах Средиземноморья (Тунис, Ливия, Сардиния и Сицилия) зарегистрирован очень низкий процент клинических случаев; возможно, это связано с широким распространением в этих областях β -талассемии — заболевания крови, вызванного аномалиями β -цепей гемоглобина.

Один из примеров тяжелых заболеваний — отсроченная церебральная ишемия DCI (delayed cerebral ischemia) после аневризматического субарахноидального кровоизлияния aSAH (aneurysmal subarachnoid hemorrhage), которая является, согласно мировым статистическим данным, основной причиной заболеваемости и смертности. Патофизиология DCI после aSAH, как полагают, определяется токсичными медиаторами, высвобождаемыми в результате лизиса красных клеток крови в субарахноидальном пространстве, включая свободный гемоглобин и гем. Гаптоглобин и Нрх — эндогенно продуцируемые белки острой фазы, которые участвуют в клиренсе этих токсичных медиаторов. Исследованы (Akhter et al., 2020; Griffiths et al., 2020) патофизиологические механизмы, участвующие в DCI, и определены роли эндогенного и экзогенно вводимого гаптоглобина и Нрх в профилактике DCI.

Хотя во многих странах начата кампания по вакцинации, пандемия COVID-19 не находится под контролем. Основное беспокойство вызывает появление новых вариантов SARS-CoV-2; поэтому важно найти подходы для предотвращения или снижения вирулентности и патогенности вируса. В настоящее время механизм действия SARS-CoV-2 до конца не изучен.

На ранних стадиях пандемии клинические исследования показали, что при системном инфицировании пациентов преимущественно поражаются дыхательная и кроветворная системы и гемостаз (WHO, 2021). Биохимические показатели больных демонстрируют: снижение уровня гемоглобина (Lu et al., 2020), повышение уровней сывороточного ферритина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, скорости оседания эритроцитов (Wu, 2020; Alipoor et al., 2021b). При прогрессировании заболевания от легкого к тяжелому отмечается повышение уровня билирубина (Verdecchia et al., 2020), а в некоторых случаях и порфирина (Zou et al., 2020). Эти данные подтверждают связь между метаболизмом железа и SARS-CoV-2, аналогичную другим РНК-вирусам: гепатитов С и В, Эбола, Денге и Зика, а также иммунодефицита человека (Scialo et al., 2020; Jobe, Vijayan, 2021; Kirtipal et al., 2022).

Исследование молекулярной стыковки (Rappozzi et al., 2021) показывает потенциальную связь между вирусом, β -цепью гемоглобина и атакой на гем. Поскольку гем участвует в процессинге микроРНК путем связывания с комплексом DGCR8/DROSHA, высказывается предположение (Rappozzi et al., 2021), что вирус может контролировать этот механизм и препятствовать противовирусному ответу.

SARS-CoV-2-РЕЦЕПТОРЫ НА ЭРИТРОЦИТАХ

В работах многих авторов установлено взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами, расположенными на эритроцитах, предшественниках клеток крови и молекуле гемоглобина. Выделены рецепторы АПФ2, CD147 и CD26 (Li et al., 2003; Yurchenko et al., 2010; Hoffmann et al., 2020; Tai et al., 2020). Кроме того, исследование молекулярной стыковки показало, что вирусный белок ORF8 и поверхностный гликопротеин связываются с порфирином и нацелены на гем на 1- β -цепи гемоглобина. SARS-CoV-2 индуцирует гемолиз (Pushkarsky et al., 2001; Chen et al., 2005), образует комплекс с высвободившимся гемом (Loh, 2020) и генерирует дисфункциональный гемоглобин с пониженным транспортом кислорода и CO₂. Недавние исследования с помощью экспериментального математического моделирования подтвердили увеличение продукции гема и свободного гемоглобина и продемонстрировали связь между SARS-CoV-2 и гемом (Helal et al., 2020).

АПФ2 известен как основное место проникновения SARS-CoV-2 в клетку. АПФ2 распределен по тканям, включая сердечную, сосудистую, желудочно-кишечную, легочную, почечную и нервную системы. Его широкая экспрессия может быть причиной патологических эффектов и полиорганных системных проявлений у пациентов с тяжелыми клиническими исходами (Abrahams, 2020). Тем не менее, и органы с низкой экспрессией АПФ2 по-прежнему демонстрируют серьезное повреждение тканей, вторичное по отношению к SARS-CoV-2, что предполагает потенциальное участие других рецепторов или дополнительных мембранных белков в проникновении вируса (Alipoor, Mirsaedi, 2022).

Существуют некоторые противоречия при определении экспрессии рецептора АПФ2 в клетках крови. Так, полагают (Wang K. et al., 2020b), что этот рецептор не экспрессируется в клетках крови, и в легких его экспрессия относительно низка. Более того, экспрессия АПФ2 у людей снижается с возрастом, в то время как тяжесть заболевания COVID-19 с возрастом увеличивается (Jobe, Vijayan, 2021), что еще раз указывает на возможную роль других путей проникновения вируса в клетку. Все отмечают, что в настоящее время механизм действия SARS-CoV-2 до конца не изучен. С учетом возникающих во время заболевания клинических эффектов, поражений дыхательной и кровеносной систем человека, изменений биохимических параметров (включая снижение уровня гемоглобина и повышение уровня ферритина в

сыворотке) установлено, что SARS-CoV-2 индуцирует гемолиз и взаимодействует с молекулами гемоглобина через АПФ2, CD147, CD26 и с другими рецепторами, расположенными на эритроцитах или предшественниках клеток крови, которые продуцируют дисфункциональный гемоглобин (Kai, Kai, 2020; Alipoor, Mirsaedi, 2022).

Таким образом, SARS-CoV-2 может использовать несколько рецепторов для проникновения в клетку. Попадая в клетку, вирус приводит к клиническим проявлениям прежде всего за счет прямого повреждения и гибели клеток. Однако в дополнение к прямому вирусному повреждению клеток-хозяев SARS-CoV-2 может изменить роль рецепторов в здоровых физиологических путях. Дисрегуляция функциональных рецепторов, вторичная по отношению к проникновению вируса, может играть главную роль в заболеваемости и смертности, наблюдаемых при COVID-19. Описание таких рецепторов — CD147, нейропилина-1 (NRP-1), CD26 — представлено в работах многих авторов (Wang K. et al., 2020a; Alipoor, Mirsaedi, 2022).

Например, запуск и нарушение регуляции АПФ2 приводит к острому воспалению, тромбозу и гиперкоагуляции. Использование CD147 вирусом может быть причиной миокардита и сердечной недостаточности из-за вмешательства в передачу сигналов CD147–CupA. Взаимодействие вируса с рецепторами CD147 эритроцитов может быть причиной гипоксемии. Острый коронарный синдром и острый миокардит считаются двумя основными причинами смертности пациентов с COVID-19. Наконец, использование NRP-1 вирусом играет главную роль в инфицировании ЦНС через обонятельные эпителиальные клетки и в неврологических проявлениях при COVID-19 (Wang K. et al., 2020a).

Таким образом, распознавание рецепторов — первый важный шаг взаимодействия вируса с клеткой. Он определяет вирусный клеточный тропизм, восприимчивость хозяина, патогенность и межвидовую передачу (Zhou et al., 2020).

Одно из клинических проявлений COVID-19 — бессимптомная гипоксемия, связанная с неблагоприятными исходами. Модель биофизического резонансного распознавания показала, что SARS-CoV-2 потенциально может взаимодействовать с белком Band 3 на поверхности эритроцитов — вероятно, это становится причиной неожиданного падения уровня кислорода в крови вследствие изменения мембраны эритроцитов (Cosic et al., 2020). Этот белок, также называемый анионообменником 1, участвует в обмене хлоридов и бикарбонатов через мембрану

эритроцитов и в транспорте CO_2 во время дыхания (Abbas et al., 2018). Белок Band 3 — наиболее распространенный трансмембранный белок в эритроцитах — составляет 25% белков мембран эритроцитов (Aoki, 2017).

Недавний вариант SARS-CoV-2 — Omicron — впервые зарегистрирован в Южной Африке в ноябре 2021 г. Omicron в своем рецептор-связывающем домене содержит многочисленные мутации, которые сильно изменяют его инфекционность и способность к передаче. Этот вариант реплицируется в первичных культурах носового эпителия человека намного быстрее, чем Delta (Pia, Rowland-Jones, 2022) и другие известные варианты (Mlcochova et al., 2021). Среди рецепторов SARS-CoV-2, включая АПФ2, APN и DPP4, Omicron использует АПФ2 в качестве основного рецептора, и его шип связывается с АПФ2 с более высокой аффинностью, чем Alpha и Delta, что объясняется одновременным присутствием мутаций N501Y и Q498R в шипе Omicron (Kumar et al., 2022). Omicron может использовать расширенный диапазон хозяина АПФ2, что дает ему возможность усилить инфекционность и увеличить риск появления будущих вариантов SARS-CoV-2. Необходимо учитывать также появление новых вариантов вируса: английского, бразильского, индийского, которые гораздо более заразны и агрессивны. Совсем недавно МЗ РФ предупредил население о распространении нового штамма вируса Delta, отметив, что при заражении этим штаммом нет ни кашля, ни температуры. Заболеванию сопутствуют сильные боли в суставах, в горле, в голове, общая слабость и воспаление легких. Отмечается, что вирус Delta намного более агрессивен, с более высоким уровнем смертности.

COVID-19 И ИММУНИТЕТ

Эритроциты, помимо газообмена, реализуют еще и модуляцию врожденного и адаптивного иммунитета. Эту функцию выполняют главным образом поверхностные молекулы мембраны (белки, липиды и углеводы), с чем связана повышенная антиоксидантная активность этих клеток. Однако в условиях болезненного состояния эритроциты могут стать провоспалительными клетками. Недавние исследования (Papandopoulos et al., 2022) показали, что в контексте COVID-19 в эритроцитах наблюдается окисление белков, сниженная антиоксидантная активность, повышенный гликолиз, измененный липидами мембраны, усиление связывания в ДНК цитозин—гуанина (CpG) и белков комплемента, а также низкие уровни CD147. Эти изменения приводят к эритроцитарно-зависимому воспалению, которое, возможно, участвует в

статусе гипервоспаления при COVID-19. Современные знания о дисфункции эритроцитов во время COVID-19 предполагают, что белок Band 3 и TLR-9 являются потенциальными терапевтическими мишенями при COVID-19 (Papandopoulos et al., 2022).

Гемолитическая анемия связана с COVID-19 через индукцию АИГА, вызванной образованием аутоантител, или непосредственно через CD147, или через повреждение клеток, опосредованное белком Band 3 эритроцитов. Инфекция SARS-CoV-2 может приводить к гемолитической анемии через цитопатическое повреждение или косвенно, через индукцию аутоантител. Поскольку гемолитическая анемия все чаще ассоциируется с COVID-19, раннее выявление и лечение этого состояния может предотвратить неблагоприятные последствия у пациентов с COVID-19. Кроме того, поскольку гемолитические обострения могут возникать при приеме лекарств для лечения COVID-19 и вакцинации против SARS-CoV-2, требуется постоянный мониторинг осложнений. Учитывая это, интеллектуальные наносистемы предлагают инструменты для тестирования широкого спектра и ранней диагностики инфекции (Al-Kuraishy et al., 2022).

Недавние сообщения об иммунных эффектах COVID-19 — иммунной тромбоцитопении и АИГА — предполагают патологическое взаимодействие между SARS-CoV-2 и различными иммунными клетками тканей организма.

Тромбоцитопения — одна из сложных нозологических форм, с которыми сталкиваются клиницисты в повседневной клинической практике. Известно, что иммуноопосредованные гематологические состояния, характеризующиеся иммунной тромбоцитопенией, АИГА или синдромом Эванса, связаны с предшествующим воздействием различных вирусных инфекций. Тромбоцитарно-вирусное взаимодействие, вероятно, представляет собой комбинацию нескольких путей, которые могут включать активацию комплемента, антигенную мимикрию поверхностных гликопротеинов тромбоцитов, коагулопатию потребления и прямое подавление костного мозга (Schaer et al., 2013). Точно так же АИГА часто ассоциируется с вялотекущими лимфопролиферативными заболеваниями, а коинфекция SARS-CoV-2 потенциально может вызвать гемолиз. Лечение аутоиммунных заболеваний всегда затруднено при наличии активной инфекции. Гематологи и другие врачи часто предпочитают внутривенное введение иммуноглобулинов в качестве начальной терапии, когда высоки опасения по поводу или обострения активной инфекции, или риска приобретения супердобавленной инфекции (Janz, Ware, 2015;

Shver et al., 2016; Böning et al., 2021). Из-за определенной вероятности, что стероиды могут усугубить течение инфекции SARS-CoV-2 и привести к ОРДС, ВОЗ рекомендует не использовать стероиды при COVID-19. Большинство пациентов получали стероиды для лечения аутоиммунного заболевания, а не COVID-19.

Таким образом, гематологические заболевания — тромбоцитопения и анемия — при COVID-19 могут быть вызваны несколькими причинами, и точная диагностика иммунологических причин чрезвычайно важна для своевременного начала соответствующей иммуносупрессии (Sahu et al., 2021).

ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ COVID-19

Уже несколько лет, пока бушует в мире пандемия COVID-19, ученые всего мира пытаются прогнозировать исход заболевания, используя для этого самые разные биомаркеры (Голубева, 2022). Поскольку COVID-19 — острое респираторное заболевание с высоким уровнем госпитализации и смертности, такие биомаркеры срочно необходимы для определения степени риска пациента. Здесь мы остановимся на отдельных показателях красных клеток крови. Так, было показано, что характеристика ширины распределения эритроцитов RDW (red cell distribution width) — компонент общих показателей крови, который отражает изменение клеточного объема, — связана с повышенным риском заболеваемости и смертности при широком спектре заболеваний. Некоторые авторы (Foy et al., 2020) пытались установить, существует ли связь между риском смертности и повышенным RDW при госпитализации и во время госпитализации у пациентов с COVID-19. Основной регистрируемый показатель — выживаемость/смертность пациентов во время госпитализации. Установлено, что пациенты, у которых наблюдался рост RDW в ходе госпитализации, имеют более высокую смертность, по сравнению с теми, у кого RDW не изменилась. Для лиц с нормальной RDW смертность увеличилась с 6% до 24%, а для тех, у кого RDW повышена при поступлении, смертность увеличилась с 22% до 40%. Таким образом, увеличенная RDW на момент госпитализации и увеличение RDW во время госпитализации связаны с повышенным риском смертности для пациентов с COVID-19 (Foy et al., 2020). Некоторые исследователи (Moreno-Torres et al., 2022) пытались проанализировать эффективность показателя RDW для прогнозирования исхода ОРДС при COVID-19. Действительно, поскольку RDW может отражать системную ак-

тивность IL-6, а анизоцитоз представляет собой ингибирование эритропоэза, обусловленное гипервоспалительным фоном, RDW прогнозирует смертность от ОРДС, связанного с COVID-19, и отражает гипервоспалительный фон и эффекты цитокинов, в частности IL-6.

С неблагоприятным прогнозом при COVID-19 связаны и более высокие уровни D-димера, лактатдегидрогеназы и ферритина. При сортировке в отделении неотложной помощи проанализировано (Algassim et al., 2021) влияние начальных уровней гемоглобина на тяжесть и клиническое течение COVID-19 при заболевании, сопровождающемся острым воспалением и нарушением оксигенации. В исследование были включены все взрослые пациенты (всего 601), поступившие в больницу и нуждавшиеся в госпитализации или изоляции в отделении. У пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), уровень гемоглобина был ниже, чем у пациентов, поступивших за пределы ОИТ, и в начальный период (12.84 г/дл против 13.31 г/дл, $p = 0.026$), и в течение курса госпитализации; распространенность анемии (<12.5 г/дл) составляла 65% у пациентов, поступивших в ОИТ, против 43% у пациентов, не находившихся в ОИТ. У пациентов с анемией в ОИТ смертность была выше, чем у пациентов без анемии в ОИТ. Прямая реакция агглютинации для всех пациентов с анемией показала, что 14.7% пациентов в ОИТ и 9% пациентов вне ОИТ имели АИГА. Пациенты с АИГА имели значительно большую продолжительность пребывания в стационаре, по сравнению с пациентами с анемией без АИГА. Более низкий уровень гемоглобина при поступлении в больницу может быть потенциальным показателем тяжести COVID-19 (Algassim et al., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала поворотным пунктом в истории человечества во многих отношениях, начиная с кардинального изменения образа жизни. Также жизненная необходимость и научный интерес спровоцировали лавинообразный рост числа исследований и обогащение знаний о вирусной инфекции и ее последствиях. Высокая патогенность и скорость распространения вируса требуют громадных усилий для борьбы с этим заболеванием.

Высокий уровень инфекционности SARS-CoV-2 может быть связан с его способностью проникать в клетку-хозяина через группу рецепторов на клеточной поверхности. Именно эти рецепторы стали потенциальными мишенями для разработки новых терапевтических

средств против SARS-CoV-2. Помимо прямого повреждения клеток, вызванного вирусом, участие многофункциональных рецепторов хозяина в патологическом взаимодействии может нарушать их исходную функцию. Функциональная дисрегуляция рецепторов, скорее всего, становится причиной усиления провоспалительных каскадов хозяина, полиорганной дисфункции и повреждения сосудов головного мозга — главных виновников смерти у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

В настоящее время уделяется значительное внимание разработке эффективных методов лечения, основанных на факторах проникновения вируса, и несколько таких методов проходят клинические испытания. Быстрое распространение штаммов и появление новых вариантов, проведение трансляционных исследований, подробно описывающих альтернативные пути проникновения вируса, диктуют необходимость быстро переводить результаты исследований в клиническую практику для более эффективного контроля пандемии (Alipoor, Mirsaedi, 2022). Поскольку вирус должен жить и размножаться, используя хозяина, предполагается (Lecerf et al., 2015), что процессинг микроРНК должен поддерживаться строгим контролем, чтобы обеспечить экспрессию собственного гена и предотвратить механизмы защиты хозяина, которые могут его разрушить.

Анализ многочисленных публикаций обнаруживает новое видение механизма действия SARS-CoV-2, который может эффективно действовать через функции гема. Известно, что гемолиз является фактором тяжести сепсиса, в частности при COVID-19, однако антигемолизная терапия в клинических условиях не применялась. Поэтому некоторые авторы (Ousaka, Nishibori, 2022b) предлагают рассматривать гемолиз в качестве новой терапевтической мишени при COVID-19, поскольку тяжелая форма COVID-19 представляет собой вирусный сепсис с характерным быстрым ухудшением течения ОРДС и тромбоэмболии.

Все эти исследования направлены на то, чтобы побудить молекулярных биологов и вирусологов определить новые потенциальные мишени терапевтических стратегий против SARS-CoV-2.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ им. М.В. Ломоносова по фундаментальной теме №121032300076-33 “Регуляторы свертывающей и противосвертывающей систем организма в норме и при патологии”.

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 144 № 2 2024

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При проведении экспериментов на животных соблюдались все этические принципы и нормативные документы, рекомендованные Европейским научным фондом (ESF) и декларацией о гуманном отношении к животным.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Ч. 1. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. СПб.: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2020. С. 1–18.
- Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиол. наук. 2013. № 4. С. 88–102.
- Голубева М.Г. Осмотическая резистентность эритроцитов, методы определения и коррекции, значение при различных патологиях // Успехи соврем. биол. 2019. Т. 139 (5). С. 446–456.
- Голубева М.Г. Роль Р-селектина в развитии нарушений гемостаза при COVID-19 // Успехи соврем. биол. 2022. Т. 142 (2). С. 175–183.
- Голубева М.Г. Роль гаптоглобина в защите организма от токсического действия внеклеточного гемоглобина // Успехи соврем. биол. 2023. Т. 143 (2). С. 114–122.
- Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфек. иммун. 2020. Т. 10 (2). С. 259–268.
- Abbas Y.M., Toye A.M., Rubinstein J.L., Reithmeier R.A.F. Band 3 function and dysfunction in a structural context // Curr. Opin. Hematol. 2018. V. 25 (3). P. 163–170.
- Abdelhafez M. Protective and therapeutic potentials of HDL and ApoA1 in COVID-19 elderly and chronic illness patients // Bull. Natl. Res. Cent. 2022. V. 46. P. 222.
- Abrahams L. COVID-19: acquired acute porphyria hypothesis. 2020. <https://doi.org/10.31219/osf.io/4wkfycc>
- Adamzik M., Hamburger T., Petrat F. et al. Free hemoglobin concentration in severe sepsis: methods of measurement and prediction of outcome // Crit. Care. 2012. V. 16 (4). P. R125.
- Akhter N., Ahmad S., Alzahrani F.A. et al. Impact of COVID-19 on the cerebrovascular system and the prevention of RBC lysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. V. 24 (19). P. 10267–10278.
- Algassim A.A., Elghazaly A.A., Alnahdi A.S. et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection // Ann. Hematol. 2021. V. 100. P. 37–43.
- Alipoor S., Mirsaedi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor // Mol. Biol. Rep. 2022. V. 49 (11). P. 10715–10727.

- Alipoor S.D., Mortaz E., Jamaati H. et al.* COVID-19: molecular and cellular response // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021a. V. 11. P. 563085.
- Alipoor S.D., Mortaz E., Varahram M. et al.* The immunopathogenesis of neuroinvasive lesions of SARS-CoV-2 infection in COVID-19 patients // *Front. Neurol.* 2021b. V. 12. P. 697079.
- Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A., Kaushik A. et al.* Hemolytic anemia in COVID-19 // *Ann. Hematol.* 2022. V. 101 (9). P. 1887–1895.
- Aoki T.* A comprehensive review of our current understanding of red blood cell (RBC) glycoproteins // *Membranes.* 2017. V. 7 (4). P. 56.
- Ascenzi P., Bocedi A., Visca P. et al.* Hemoglobin and heme scavenging // *IUBMB Life.* 2005. V. 57 (11). P. 749–759.
- Ashouri R., Fangman M., Burris A. et al.* Critical role hemopexin mediated cytoprotection in the pathophysiology of sickle cell disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (12). P. 6408.
- Aydemir D., Dağhoğlu G., Candevir A. et al.* COVID-19 may enhance risk of thrombosis and hemolysis in the G6PD deficient patients // *Nucl. Nucleot. Nucl. Acids.* 2021. V. 40. P. 505–517.
- Böning D., Kuebler W., Bloch W.* The oxygen dissociation curve of blood in COVID-19 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021. V. 321. P. L349–L357.
- Brzeszczńska J., Gwozdziński K.* Nitric oxide induced oxidative changes in erythrocyte membrane components // *Cell Biol. Int.* 2008. V. 32 (1). P. 114–120.
- Cameron K., Rozano L., Falasca M., Mancera R.L.* Does the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain interact effectively with the DPP4 (CD26) receptor? A molecular docking study // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (13). P. 7001.
- Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L. et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // *Science.* 2020. V. 370 (6518). P. 856–860.
- Carbajo-Lozoya J., Ma-Lauer Y., Malešević M. et al.* Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir // *Virus Res.* 2014. V. 184. P. 44–53.
- Chen K., Popel A.S.* Nitric oxide production pathways in erythrocytes and plasma // *Biorheology.* 2009. V. 46 (2). P. 107–119.
- Chen L., Mehta J.* Evidence for the presence of L-arginine–nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in the effect of red blood cells on platelet function // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. V. 32 (1). P. 57–61.
- Chen Z., Mi L., Xu J. et al.* Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Infect. Dis.* 2005. V. 191. P. 755–760.
- Cosic I., Cosic D., Loncarevic I.* RRM prediction of erythrocyte Band3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus // *Appl. Sci.* 2020. V. 10 (11). P. 4053.
- Daly J.L., Simonetti B., Klein K. et al.* Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection // *Science.* 2020. V. 370 (6518). P. 861–865.
- Deuel J., Schaer C., Boretti F.S. et al.* Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering heme toxicity response // *Cell Death Dis.* 2016. V. 7 (1). P. e2064.
- Effenberger-Neidnicht K., Hartmann M.* Mechanisms of hemolysis during sepsis // *Inflammation.* 2018. V. 41 (5). P. 1569–1581.
- Etzerodt A., Moestrup S.K.* CD163 and inflammation: biological, diagnostic and therapeutic aspects // *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 18 (17). P. 2352–2363.
- Faghihi H.* CD147 as an alternative binding site for the spike protein on the surface of SARS-CoV-2 // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. V. 24. P. 11992–11994.
- Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E. et al.* Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection // *JAMA Netw. Open.* 2020. V. 3. P. e2022058.
- Griffiths S., Clark J., Adamides A.A., Ziogas J.* The role of haptoglobin and hemopexin in the prevention of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a review of current literature // *Neurosurg. Rev.* 2020. V. 43 (5). P. 1273–1288.
- Guo H.-F., Kooi C.W.V.* Neuropilin function as an essential cell surface receptor // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290 (49). P. 29120–29126.
- Hamburger T., Broecker-Preuss M., Hartmann M. et al.* Effects of glycine, pyruvate, resveratrol, and nitrite on tissue injury and cytokine response in endotoxemic rats // *J. Surg. Res.* 2013. V. 183. P. e7–e21.
- Hartmann M., De Groot H.* Cell-free hemoglobin: a new player in sepsis pathophysiology // *Crit. Care Med.* 2013. V. 41 (8). P. e186–e189.
- Helal M.A., Shouman S., Abdelwaly A. et al.* Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020. V. 16. P. 1109–1119.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. V. 181 (2). P. 271–280.
- Hvidberg V., Manieki M.B., Jacobsen C. et al.* Identification of the receptor scavenging hemopexin–heme complexes // *Blood.* 2005. V. 106 (7). P. 2572–2579.
- Janz D.R., Ware L.B.* The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS // *J. Intensive Care.* 2015. V. 3. P. 20.
- Janz D.R., Bastarache J.A., Peterson J.F. et al.* Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen, and mortality in patients with sepsis: an observational study // *Crit. Care Med.* 2013. V. 41. P. 784–790.
- Jobe A., Vijayan R.* Neuropilins: C-end rule peptides and their association with nociception and COVID-19 // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021. V. 19. P. 1889–1895.

- Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19 // *Hypertens. Res.* 2020. V. 43 (7). P. 648–654.
- Kichloo A., Dettloff K., Aljadah M. et al. COVID-19 and hypercoagulability: a review // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020. V. 26. P. 1076029620962853.
- Kirtipal N., Kumar S., Dubey S.K. et al. Understanding on the possible routes for SARS-CoV-2 invasion via ACE2 in the host linked with multiple organs damage // *Infect. Genet. Evol.* 2022. V. 99. P. 105254.
- Kowal K., Silver R., Sławińska E. et al. CD163 and its role in inflammation // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2011. V. 49 (3). P. 365–374.
- Kumar S., Thambiraja T.S., Karuppanan K., Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: a comparative computational study of spike protein // *J. Med. Virol.* 2022. V. 94. P. 1641–1649.
- Lansink M.O., Görlinger K., Hartmann M. et al. Melatonin does not affect disseminated intravascular coagulation but diminishes decreases in platelet count during subacute endotoxaemia in rats // *Thromb. Res.* 2016. V. 139. P. 38–43.
- Larsen R., Gozzelino R., Jeney V. et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis // *Sci. Transl. Med.* 2010. V. 2. P. 51ra71.
- Lecerf M., Scheel T., Pashov A.D. et al. Prevalence and gene characteristics of antibodies with cofactor-induced HIV-1 specificity // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. P. 5203–5213.
- Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature.* 2003. V. 426 (6965). P. 450–454.
- Lippi G., Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019 // *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2020. V. 42. P. 116–117.
- Loh D. The potential of melatonin in the prevention and attenuation of oxidative hemolysis and myocardial injury from CD147 SARS-CoV-2 spike protein receptor binding // *Melatonin Res.* 2020. V. 3 (3). P. 380–416.
- Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 565–574.
- Luo C., Luo H., Zheng S. et al. Nucleocapsid protein of SARS coronavirus tightly binds to human cyclophilin A // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. V. 321. P. 557–565.
- Mayi B.S., Leibowitz J.A., Woods A.T. et al. The role of neuropilin-1 in COVID-19 // *PLoS Pathog.* 2021. V. 17. P. e1009153.
- Mendonça M., Cruss K., Pinheiro D. et al. Dysregulation in erythrocyte dynamics caused SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19 // *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2022. V. 44 (2). P. 235–245.
- Mlcochova P., Kemp S.A., Dhar M.S. et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variants replication and immune evasion // *Nature.* 2021. V. 599. P. 114–119.
- Moreno-Torres V., Sánchez-Chica E., Castejón R. et al. Red blood cell distribution width as a marker of hyperinflammation and mortality in COVID-19 // *Ann. Palliat. Med.* 2022. V. 11. P. 2609–2621.
- Nieto-Torres J.L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome // *Virology.* 2015. V. 485. P. 330–339.
- Nishibori M. Novel aspects of sepsis pathophysiology: NETs, plasma glycoproteins, endotheliopathy and COVID-19 // *J. Pharmacol. Sci.* 2022. V. 150 (1). P. 9–20.
- Osti N., Ceolan J., Piccoli P. et al. Acute hemolysis by cold antibody during SARS-CoV-2 infection in a patient with Evans syndrome: a case report and literature review // *Blood Transfus.* 2022. V. 20 (2). P. 168–172.
- Ousaka D., Nishibori M. A new approach to combat the sepsis including COVID-19 by accelerating detoxification of hemolysis-related DAMPs // *Nihon Yakuriga-ku zasshi.* 2022a. V. 157 (6). P. 422–425.
- Ousaka D., Nishibori M. Is hemolysis a novel therapeutic target in COVID-19? // *Front. Immunol.* 2022b. V. 13. P. 956671.
- Papandopoulos C., Spourita E., Tentes I. et al. Red blood cell malfunction in COVID-19 molecular mechanisms and therapeutic targets // *Viral Immunol.* 2022. V. 35 (10). P. 649–652.
- Pennings G.J., Kritharides L. CD147 in cardiovascular disease and thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2014. V. 40. P. 747–755.
- Pia L., Rowland-Jones S. Omicron entry route // *Nat. Rev. Immunol.* 2022. V. 22 (3). P. 144.
- Pita Zapata E., Sarmiento Penide A., Bautista Guillén B. Massive intravascular hemolysis secondary to sepsis due to *Clostridium perfringens* // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2010. V. 57 (3). P. 314–316.
- Pushkarsky T., Zybarth D., Dubrovsky L. et al. CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A // *PNAS USA.* 2001. V. 98 (11). P. 6360–6365.
- Rapozzi V., Juarranz A., Habib A. et al. Is haem the real target of COVID-19? // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2021. V. 35. P. 102381.
- Redaelli S., Magliocca A., Malhotra R. et al. Nitric oxide: clinical applications in critically ill patients // *Nitric Oxide.* 2022. V. 121. P. 20–33.
- Reiter C.D., Wang X., Tanus-Santos J.E. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease // *Nat. Med.* 2002. V. 8 (12). P. 1383–1389.
- Roy S., Bag A.K., Singh R.K. et al. Multifaceted role of neurothelin's in the immune system: potential targets for immunotherapy // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. P. 1228.

- Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia // *J. Med. Virol.* 2021. V. 93 (2). P. 1164–1176.
- Saphire A., Bobardt M.D., Gallay P.A. Human immunodeficiency virus type 1 hijacks host cyclophilin A for its attachment to target cells // *Immunol. Res.* 2000. V. 21. P. 211–217.
- Schaer C.A., Deuel J.W., Bittermann A.G. et al. Mechanisms of haptoglobin protection against hemoglobin peroxidation triggered endothelial damage // *Cell Death Differ.* 2013. V. 20 (11). P. 1569–1579.
- Scialo F., Daniele A., Amato F. et al. ACE2: the major cell entry receptor for SARS-CoV-2 // *Lung.* 2020. V. 198. P. 867–877.
- Shver C.M., Upchurch C.P., Janz D.R. et al. Cell-free hemoglobin: a novel mediator of acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. V. 310. P. L532–L541.
- Su W.-L., Lin C.-P., Hang H.-C. et al. Desaturation and heme elevation during COVID-19 infection: a potential prognostic factor of heme oxygenase-1 // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021. V. 54. P. 113–116.
- Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine // *Cell. Mol. Immunol.* 2020. V. 17. P. 613–620.
- Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M. et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients // *J. Proteome Res.* 2020. V. 19. P. 4455–4469.
- Vallelian F., Buehler P., Schaer D. Hemolysis, free hemoglobin toxicity, and scavenger protein therapeutics // *Blood.* 2022. V. 140 (17). P. 1837–1844.
- van Avondt K., Nur E., Zeerleder S. Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury // *Nat. Rev. Nephrol.* 2019. V. 15 (11). P. 671–692.
- Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. V. 9 (1). P. 601–604.
- Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection // *Eur. J. Intern. Med.* 2020. V. 76. P. 14–20.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. V. 323. P. 1061–1069.
- Wang H.-B., Zhang H., Zhang J.-P. et al. Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6240.
- Wang K., Chen W., Zhang Z. et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020a. V. 5 (1). P. 283.
- Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *bioRxiv.* 2020b. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
- Wang Q., Qi J., Yuan Y. et al. Bat origins of MERS-CoV supported by bat coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26 // *Cell Host Microbe.* 2014. V. 16 (3). P. 328–337.
- Wang R., Shen Q., Li X. et al. Efficacy of inverso isomer of CendR peptide on tumor tissue penetration // *Acta Pharm. Sin. B.* 2018. V. 8 (5). P. 825–832.
- WHO. 2021. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* 2020. V. 579. P. 265–269.
- Yurchenko V., Constant S., Eisenmesser E., Bukrinsky M. Cyclophilin–CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. V. 160 (3). P. 305–317.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. V. 395. P. 1054–1062.
- Zou X., Chen K., Zou J. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front. Med.* 2020. V. 14 (2). P. 185–192.

Changes in Erythrocytes and their Degradation Products under the Influence of the SARS-CoV-2

M. G. Golubeva*

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

*e-mail: Mgolubeva46@mail.ru

This review presents modern domestic and foreign literature data on the effect of the SARS-CoV-2 on red blood cells in COVID-19 and on the effect of the resulting erythrocyte degradation products on the body. The mechanisms of detoxification of these products and the possibility of considering them as biomarkers of this severe disease, as well as therapeutic targets for combating it, are considered in detail.

Keywords: COVID-19, red blood cells, heme, free hemoglobin, SARS-CoV-2 receptors