

# Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19

И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>✉1</sup>, А.Г. Чучалин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“ Российской академии наук», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Пандемия COVID-19 указала на насущные проблемы в методологии биомедицинских исследований. Стало очевидно, что быстрая и эффективная разработка средств лечения «новых» вирусных инфекций невозможна без координации междисциплинарных исследований и углубленного анализа данных, получаемых в рамках постгеномной парадигмы. Представлены результаты систематического компьютерного анализа 290 тыс. научных статей по COVID-19 с акцентом на результаты постгеномных исследований SARS-CoV-2. Показана бесперспективность сверхупрощенного подхода, в котором рассматривается только один «наиважнейший белок-рецептор», только один «ключевой ген вируса» и т.п. Постгеномные технологии позволят находить информативные биомаркеры тяжелого течения коронавирусной инфекции, в том числе основанные на комплексных нарушениях иммунитета, ассоциированных с COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусы, иммунитет, системная биология, биоинформатика, интеллектуальный анализ данных

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(3):205–211. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202635

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19

Ivan Yu. Torshin<sup>1</sup>, Olga A. Gromova<sup>✉1</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

The COVID-19 pandemic has highlighted pressing challenges in biomedical research methodology. It has become obvious that the rapid and effective development of treatments for “new” viral infections is impossible without the coordination of interdisciplinary research and in-depth analysis of data obtained within the framework of the post-genomic paradigm. Presents the results of a systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19, with an emphasis on the results of post-genomic studies of SARS-CoV-2. The futility of the overly simplified approach, which considers only one “most important receptor protein”, only one “key virus gene”, etc., is shown. It is shown how post-genomic technologies will make it possible to find informative biomarkers of severe coronavirus infection, including those based on complex immune disorders associated with COVID-19.

**Keywords:** coronaviruses, immunity, systems biology, bioinformatics, data mining

**For citation:** Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG. Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):205–211. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202635

## Введение

В 2019 г. мир столкнулся с неизвестной ранее инфекцией – атипичной пневмонией COVID-19. *Практические врачи*, спасавшие жизни тысяч пациентов, достаточно быстро поняли, что необходимо не только тормозить развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), используя для этого весь арсенал современной фармакопеи, но и профилировать не менее опасные последствия инфицирования SARS-CoV-2 – эндотелиопатию, нарушения

мукозального иммунитета, тромбофилию и др. (прежде всего посредством применения противовоспалительных и антиагрегантных/антикоагулянтных препаратов). Какой же научный вклад внесли современные *фундаментальные* исследования в лечение пациентов с COVID-19?

В статье показано, что в ходе фундаментальных постгеномных исследований получены оригинальные результаты, которые *могли бы быть использованы* для существенного повышения эффективности и безопасности

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

<sup>✉</sup>Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, вед. науч. сотр. ФИЦ ИУ РАН

Ivan Yu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

терапии COVID-19. Однако подавляющее большинство установленных в результате этих исследований научных фактов было проигнорировано.

Коронавирусная пандемия стала стресс-тестом не только для систем здравоохранения различных стран, но и для «стандартных» подходов к поиску лекарств. Оказалось, что поиск эффективных и безопасных фармакологических подходов к лечению COVID-19 существенно затруднен в рамках так называемого «рационального дизайна лекарств». В рамках такого редуционистского дизайна 70-летней давности находят, во-первых, «самый главный» таргетный белок для того или иного заболевания. Во-вторых, ищут молекул-кандидатов, модулирующих активность именно этого белка (как правило, это ингибиторы). В-третьих, проводят «батарею» экспериментальных и клинических исследований, которые позволяют оценить специфическую эффективность и побочные эффекты молекул-кандидатов *in vitro*, *in vivo*, *in clinico*. Обычно все эти исследования проводят в течение 5–10 лет [1].

Однако данная методология полностью бессмысленна, если нет одного «самого важного» таргетного белка. Кроме того, она противоречит современной научно-исследовательской парадигме постгеномной биологии, которая нацелена не на исследование отдельных генов и белков, а на исследование всего комплекса сложных взаимодействий генома (совокупность всех генов организма), транскриптома (совокупность всех мРНК транскриптов генов), протеома (совокупность всех белков), метаболома (совокупность всех метаболитов), реактома (совокупность всех химических реакций), микробиома (совокупность всех бактерий-симбионтов), вирома (совокупность всех вирусов-комменсалов). Иначе говоря, постгеномная парадигма подчеркивает важность воздействия молекулы-кандидата или лекарства не на какой-то один таргетный ген или белок, а на весь геном, протеом, транскриптом, метаболом, реактом и др. [2].

Такова постгеномная парадигма разработки лекарств и фармакотерапии. В реальности вместо того чтобы сделать четкий упор на комплексный постгеномный подход (который активно развивается последние 20 лет), через мировые массмедиа (МММ) велась пропаганда, не имеющая никакого отношения к научным исследованиям.

Например, некий эксперт заявил о потенциально «высокой эффективности» хлорохиновых производных для терапии COVID-19, и эта новость обожала все МММ. Однако практически все инициированные клинические исследования были остановлены вследствие выраженных токсических эффектов у пациентов с COVID-19, в том числе гепатотоксичности и кардиотоксичности [3]. В рамках постгеномного подхода проблема выявления потенциальных побочных эффектов решается еще на стадии анализа протеома, что позволяет выбирать для клинических исследований намного более достойные молекулы-кандидаты [4].

Затем в МММ распространялся контент о «самом важном белке-рецепторе» коронавируса SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающем ферменте (АПФ) человека (ген ACE2). Действительно, в отдельных предварительных исследованиях было предположено, что АПФ может являться рецептором коронавирусных частиц. Из этого делались выводы «экспертов», что необходимо отменить ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл и др.) для «снижения риска инфицирования». Однако постгеномные исследования показали, что АПФ является всего лишь одним из сотен белков, с которыми взаимодействует коронавирус SARS-CoV-2 (см. далее). Хорошо, что возобладало экспер-

тное мнение о том, что роль АПФ как рецептора SARS-CoV-2 не дает никаких научных оснований для отмены препаратов-ингибиторов АПФ при COVID-19 [5].

Можно привести десятки примеров подобного рода, показывающих неэффективность шаблонного мышления для решения проблем, связанных с терапией и профилактикой COVID-19 (использование хелаторов железа, непроверенных и высокотоксичных противовирусных препаратов, игнорирование необходимости поддержки систем врожденного иммунитета и т.п.). Напротив, в контексте постгеномной парадигмы исследований рождаются эффективные решения, основанные не на устаревших шаблонах, а на результатах интеллектуального анализа сложных данных, собираемых в ходе исследований генома, транскриптома, протеома, метаболома, реактома, микробиома и вирома человека.

В работе систематизированы результаты постгеномных исследований COVID-19. Сначала рассмотрены результаты систематического компьютерного анализа 290 тыс. научных статей по COVID-19, осуществленного методами искусственного интеллекта. Показано, как постгеномные технологии позволяют находить информативные биомаркеры тяжелого течения коронавирусной инфекции.

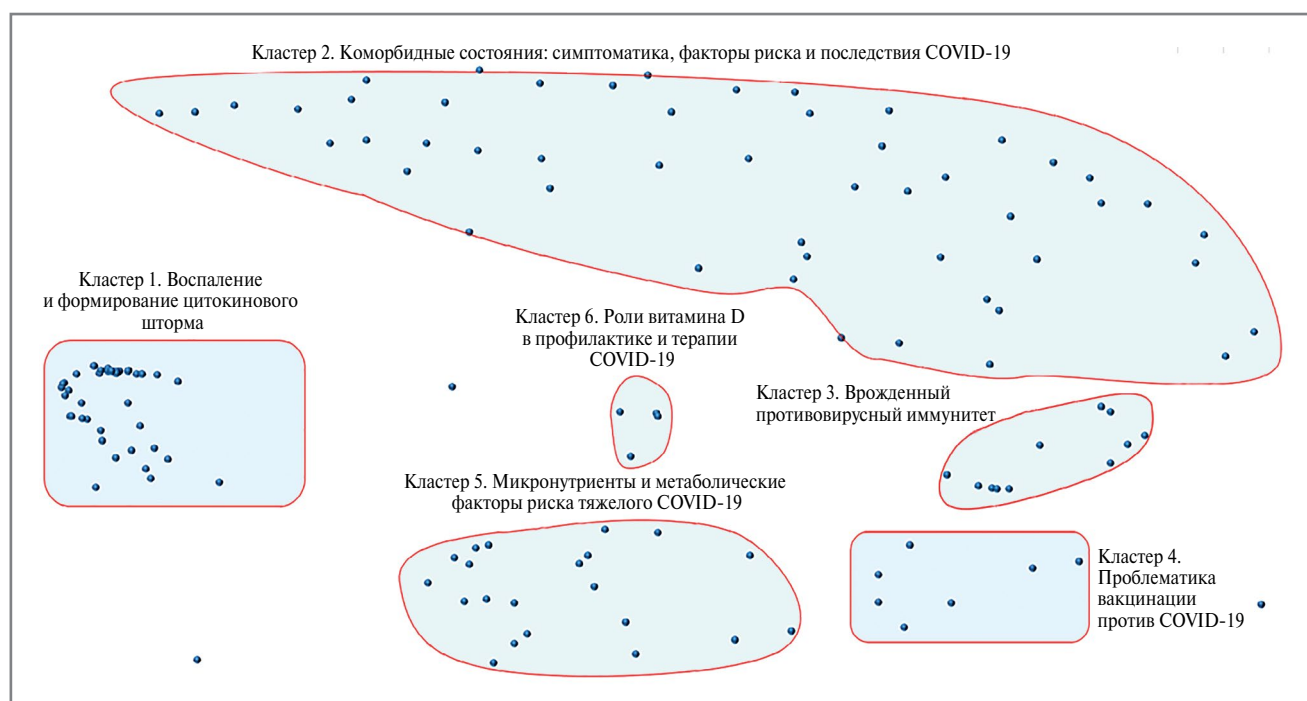
### Систематический компьютерный анализ 290 тыс. научных статей по COVID-19

Применение постгеномных технологий неразрывно связано с анализом больших данных. Поэтому мы осуществили систематический компьютерный анализ всего массива публикаций зарубежной и отечественной научной литературы по коронавирусу SARS-CoV-2 (290 024 публикации в базе данных биомедицинских публикаций PubMed) и другим коронавирусам (16 тыс. публикаций).

Данный анализ проведен с использованием современных методов анализа больших данных (см. ресурс [www.bigdata-mining.ru](http://www.bigdata-mining.ru)), развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [6, 7]. В качестве контрольной выборки использовались 310 тыс. публикаций, случайно выбранных из 715 223 найденных по запросу «Humans [MESH Terms] AND therapeutic use [MESH Terms] AND (Female [MESH Terms] OR Male [MESH Terms]) AND (Middle Aged [MESH Terms] OR Aged [MESH Terms] OR Adult [MESH Terms]) NOT COVID-19».

Полные результаты этого крупномасштабного анализа научной литературы по коронавирусам опубликованы в работе И.Ю. Торшина и соавт. [6]. Вкратце: выделены 142 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по COVID-19/SARS-CoV-2 от контрольной и сформирована карта молекулярной патофизиологии COVID-19, на которой термины сгруппированы в 6 терминологических кластеров (рис. 1).

Первые два кластера терминов указывают на тактический (кластер 1) и стратегический (кластер 2) подходы к профилактике и терапии COVID-19. Формирование так называемого цитокинового шторма является характерной особенностью COVID-19, приводящей к тяжелому течению заболевания, к острой респираторной недостаточности (I96.0), так что тактически важным является быстрое купирование цитокинового шторма. Широчайший круг молекулярных механизмов острого воспаления при COVID-19 [интерлейкин (ИЛ) 1 GO:0004909, CCL2 GO:0035715, ИЛ-6 GO:0070104, интерферон (ИФН)  $\gamma$  GO:1902715, фактор некроза опухоли  $\alpha$  GO:0043120, усиление адгезии и активации лейкоцитов, пироптоз лимфо-



**Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая карту молекулярной патофизиологии COVID-19.** Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов).

*Примечание.* Наиболее информативные термины, соответствующие точкам на диаграмме, выделены в тексте курсивом. Полная версия диаграммы с названиями индивидуальных точек доступна по запросу.

**Fig. 1. Metric diagram showing a map of the molecular pathophysiology of COVID-19.** The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of the terms in the studied sample of publications (the closer the two arbitrary points, the more common the joint use of the two corresponding terms).

цитов, инфламмосома NLRP3, сигнальные каскады *mTOR*, нуклеарный фактор каппа-би (*NF- $\kappa$ B*), простагландины и др.] указывает на необходимость использования различных способов купирования острого воспаления.

Не менее важно для эффективного лечения COVID-19 компенсировать **коморбидные патологии** (кластер 2): повреждение печени, тканей сердца, кардиомиопатии, острый миокардит, тромбоз, эндотелиальную дисфункцию, синдром активации макрофагов, миопатии, эссенциальную гипертензию, острую почечную недостаточность, гематологические, неврологические и психиатрические расстройства, дисбактериоз кишечника.

Термины в кластерах 3 и 4 соответствуют публикациям по врожденному и приобретенному иммунитету против коронавируса. Для терапии тяжелого течения COVID-19 (кластер 5) используют кортикостероиды (*ответ на кортизол*), а профилактика тяжелого течения COVID-19 нуждается в повышении обеспеченности организма витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, фолатами (*тетрагидрофолат*, катаболизм гомоцистеина), магнием, молибден-зависимым кофактором *тетрагидриобиптерин* (GO:0006729) и *омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами* (GO:0033559). Среди антикоронавирусных микронутриентов витамин D<sub>3</sub> (кластер 6) играет существенную роль в профилактике и терапии COVID-19: число публикаций по взаимосвязи витамина D<sub>3</sub> с течением COVID-19 ( $n=1332$ ) превышает число публикаций по всем остальным витаминам, вместе взятым, и COVID-19;  $n=911$  [8].

Постгеномные исследования играют важную роль в этом комплексе, позволяя выявлять биомаркеры тяжелого течения COVID-19, в том числе комплекс ассоциированных с COVID-19 нарушений иммунитета, взаимодействия протеомов коронавируса и человека, оценивать перспективы фармакотерапии COVID-19 имеющимися лекарствами и перспективными молекулами, выявлять перспективные микронутриентные регуляторы протеома, микробиома и виroma человека.

### Верифицированные биомаркеры тяжелого течения COVID-19

В результате проведения крупных клинико-эпидемиологических исследований выявлен комплекс биомаркеров тяжелого течения COVID-19. Помимо гипоксемии и *высокой вирусной нагрузки SARS-CoV-2* в слизистой носоглотки с повышенным риском тяжелых форм COVID-19 ассоциированы *метаболические показатели* (метаболический и респираторный ацидоз, низкий pH мочи, азот мочевины в крови, глюкоза и лактат в крови, гипокальциемия, уровни оксида азота II – см. следующий раздел), повышенные уровни «сердечных» белков (креатинкиназы, креатинфосфокиназы, белков тропонин-I и тропонин-T), *показатели повреждения органов* (уровни лактатдегидрогеназы, гидроксипутиратдегидрогеназы, протеинурия, гипоальбуминемия), *показатели ускоренного тромбообразования, воспаления* (скорость оседания эритроцитов, гиперферритинемия, уровни хемокина CXCL16, прокальцитонина,

С-реактивного белка, соотношение ИЛ-6/лимфоциты), железододефицитной анемии, функции печени, уровни форменных элементов крови, стероидов и микронутриентов – селена, цинка, витаминов А и D [6]. Например, в исследовании 5643 пациентов наиболее информативными предикторами тяжелого течения заболевания были гиперферритинемия, гипокальциемия, легочная гипоксия, гипоксемия, метаболический и респираторный ацидоз, низкий рН мочи и высокий уровень лактатдегидрогеназы [9].

Сравнительный протеомный анализ уровней 893 белков плазмы крови от 50 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и от 50 пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания показал, что 375 белков по-разному экспрессируются в плазме пациентов с тяжелой формой COVID-19. В результате анализа данных выделены сигнатуры 12 белков плазмы и 7 общеизвестных биохимических анализов, которые могут быть использованы как эффективные предикторы риска тяжести COVID-19 и выживаемости пациентов [10].

В результате применения транскриптомных и протеомных технологий получен атлас крови пациентов с различной степенью тяжести COVID-19, позволивший выявить комплекс биомаркеров тяжести течения COVID-19. В качестве контроля взяты группы здоровых добровольцев, пациентов с гриппом или с сепсисом. Отличительными признаками тяжести COVID-19 являются уровни различных видов лейкоцитов, их воспалительных медиаторов (в том числе белков острой фазы), особенности метаболизма и коагуляция крови. В частности, уровни белков протеома плазмы крови позволяют не только фенотипировать группы пациентов, но и предсказывать тяжесть и исход COVID-19, которые ассоциированы, прежде всего, с различиями в численности различных популяций иммунных клеток [11].

Установлены транскриптомные сигнатуры ответа организма на инфекцию COVID-19. Среди генов, экспрессия которых коррелировала с тяжестью заболевания и количеством лейкоцитов различных типов, были гены, вовлеченные в дегрануляцию нейтрофилов (повышение в 4,2 раза), каскад передачи сигналов PD-1 (в 22 раза, что соответствует истощению лимфоцитов), антимикробные пептиды (в 10,8 раза), каскад свертывания крови (в 10,6 раза), передачу сигналов ИФН (в 11 раз), в том числе гены врожденного противовирусного иммунитета (*IFI1-3*, *IFI6*, *IFI44*, *IFIT3* и *OAS1/2/3*). Экспрессия генов цинковых пальцев *ZNF*, *IRF2* и *IL16* ниже при COVID-19 и гриппе по сравнению со здоровыми добровольцами. Транскриптомный анализ отдельных клеток показал, что большая тяжесть COVID-19 соответствовала повышенной экспрессии генов передачи сигналов MTOC1 и окислительного фосфорилирования в мононуклеарных фагоцитах, Т-клетках, NK-клетках, плазмобластах и белках сигнального пути IL2/STAT5 в Т-лимфоцитах.

Анализ протеома плазмы крови показал, что с тяжестью COVID-19 коррелировали уровни белков острой фазы, метаболические процессы и маркеры повреждения тканей, в том числе признанные биомаркеры воспаления (SAA1, SAA2 и СРБ), компоненты комплемента, атакующего мембраны бактерий (C5, C6, C9, CFB), белки, участвующие в формировании амилоида (ингибиторы протеаз SERPINA3, SERPINA1, ITIH3, Р-компонент амилоида сыворотки APCS), и др. Интеллектуальный анализ полученных данных позволил выделить наиболее информативные предикторы тяжести COVID-19 (рис. 2) [11].

Метаболомный анализ показал, что у пациентов с COVID-19 повышены уровни стероидных гормонов, кинуренинов и снижены уровни сфинголипидов. Накопление

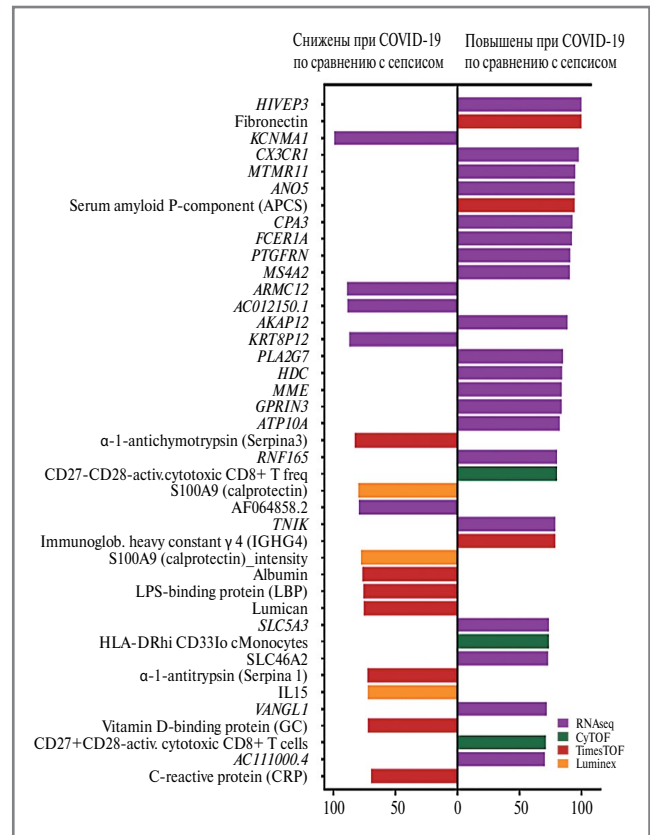


Рис. 2. Предикторы для различия сепсиса и COVID-19, включающие белки плазмы крови, результаты секвенирования общей РНК цельной крови, цитометрических показателей. RNAseq, CyTOF, TimsTOF, Luminex – различные методы секвенирования мРНК.

Fig. 2. Predictors for distinguishing between sepsis and COVID-19, including plasma proteins, results of whole blood total RNA sequencing, and cytometric parameters. RNAseq, CyTOF, TimsTOF, and Luminex are various methods for mRNA measuring.

прогестерона, андрогенов и эстрогенов может способствовать активности макрофагов. При COVID-19 значительно повышены глицерофосфолипиды и насыщенные жирные кислоты (например, арахидоновая кислота), а уровни холина снижены [12].

### Оксид азота II – и биомаркер, и терапевтическое средство?

Эндотелиальная дисфункция, возникающая у пациентов с COVID-19, сопровождается нарушениями обмена оксида азота II (NO) – двухатомной молекулы, вовлеченной в работу белков сигнальных каскадов (например, гуанилатциклаз) и являющейся биологическим маркером бронхиальной астмы, легочной гипертензии, первичной цилиарной дискинезии реснитчатого эпителия. NO важен для регуляции функции эндотелия, оказывает влияние на адаптацию органов дыхания и организма человека к температуре окружающей среды, сухому и влажному воздуху и к инфекциям [13]. В нескольких постгеномных исследованиях показано, что NO может быть полезным биомаркером для оценки состояния пациентов с COVID-19, а ингаляции NO улучшают оксигенацию крови у пациентов с тяжелым течением заболевания.



**Метаболический анализ** образцов сыворотки и мочи от пациентов с длительным COVID-19 ( $n=124$ ) и от пациентов в группе контроля (выздоровевшие от COVID-19,  $n=24$ ) включил исследования концентраций аминокислот, их посттрансляционных модификаций, метаболитов NO (в том числе нитрита). Экскреция лизина и его метаболита 5-гидроксилизина положительно коррелировала с заболеваемостью COVID-19 ( $r=0,306$ ;  $p=0,00027$ ) и с болью в горле ( $r=0,302$ ;  $p=0,0003$ ). Концентрация нитрита в сыворотке была ниже при длительном COVID-19 ( $1,96\pm 0,92$  мкМ, контроль –  $2,56\pm 1,08$  мкМ), что свидетельствует об изменении синтеза NO в эндотелии, и была обратно пропорциональна симптомам тревоги –  $r=-0,293$ ;  $p=0,0003$  [14]. У пациентов с COVID-19 на фоне артериальной гипертензии и/или ожирения концентрации метаболитов NO в крови достоверно ниже, что указывает на повышенную восприимчивость таких пациентов к развитию тяжелой формы коронавирусной инфекции [15]. Воспаление дистальных отделов легких коррелирует с *альвеолярной концентрацией NO, которая является биомаркером тяжелого течения COVID-19 и долгосрочного развития легочного фиброза* [16].

**Ингаляции NO** давно используют в терапии ОРДС различной этиологии. Ответ на NO-терапию ассоциирован с исходно более высоким сердечным выбросом, уровнем системного воспаления и индекса оксигенации  $PaO_2/FiO_2$ , но не с этиологией ОРДС [17, 18]. При условии, что адекватно выбрана индивидуальная дозировка при ингаляции NO, может отмечаться не только увеличение оксигенации крови, но и ингибирование цитокинового шторма [19].

Постгеномное исследование, включившее транскриптомные, протеомные и реактомные данные, позволило охарактеризовать несколько групп лекарств-кандидатов для фармакотерапии COVID-19, включая гидрокортизон, бетаметазон, эстроген, симвастатин, полифенол куркумин, витамины А, D, цинк и NO [20]. Ингаляции NO полезны в тяжелых случаях ОРДС, вызванных COVID-19 ( $n=16$ ). Применение NO в дозе 20 ppm в течение 3–4 дней показало достоверное увеличение значений индекса оксигенации  $PaO_2/FiO_2$ ;  $p<0,05$  [21]. Ингаляции NO (1–6 сут при дозе 7–13 ppm) улучшали состояние пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, на фоне хронических патологий ( $n=300$ , 22,3% женщин). Через 6 ч терапии NO у 32 (52%) человек больше не отмечалось рефрактерной ОРДС и в 5 раз снизилась смертность – отношение шансов 0,23, 95% доверительный интервал 0,06–0,89;  $p=0,03$  [22].

### **Нарушения иммунитета, ассоциированные с COVID-19**

Нарушения иммунитета, в том числе мукозального, – характерная особенность COVID-19. Дисфункция иммунного ответа у пациентов с COVID-19 влияет на тяжесть течения заболевания. Системно-биологический анализ различных типов иммунных клеток позволил выявить различия в состоянии иммунитета пациентов с COVID-19 ( $n=76$ ) и здоровых контролей ( $n=69$ ). При тяжелом COVID-19 отмечается *снижение экспрессии лейкоцитарного антигена HLA-DR миелоидными клетками, нарушение передачи сигналов белка mTOR и выработки ИФН-I плазмитоидными дендритными клетками*. Передача сигналов по каскаду mTOR опосредует выработку ИФН-I, так что нарушения активности mTOR приводят к снижению выработки ИФН у пациентов с COVID-19 [23]. Наиболее важными признаками, позволяющими отличать иммунные профили здоровых и инфицированных людей, были частота плазмобластов (лимфоцитарные плазмциты), эф-

фекторных Т-лимфоцитов и уровни биомаркеров, связанных с сигнальными белками mTOR, NF- $\kappa$ B, STAT1 [23].

Как можно более раннее определение индивидуального характера иммунной дисфункции при COVID-19 важно для *персонализированной терапии*. Иммунное профилирование (около 200 показателей) пациентов, госпитализированных с COVID-19 ( $n=125$ ), выявило 3 иммунотипа COVID-19. *Иммунотип-1* показал сильную активацию Т-лимфоцитов CD4+, недостаток фолликулярных Т-хелперов, активированных Т-лимфоцитов CD8+ и был ассоциирован с *более тяжелым течением заболевания*. *Иммунотип-2* характеризовался меньшей активацией Т-лимфоцитов CD4+ и пролиферацией В-клеток памяти и не был ассоциирован с тяжестью заболевания. В *иммунотипе-3* отсутствовали избыточные Т- и В-клеточные ответы, что соответствует более легкому течению заболевания [24].

Крупномасштабное исследование состояния транскриптома в индивидуальных клетках различных типов ( $n=1\ 460\ 000$ ), взятых от пациентов с COVID-19, позволило охарактеризовать нарушения иммунного ответа при COVID-19 и механизмы формирования цитокинового шторма на молекулярном уровне. Молекулы РНК SARS-CoV-2 обнаружены в различных типах эпителиальных и иммунных клеток, что сопровождалось резкими изменениями транскриптомного профиля этих клеток [25].

В частности, экспрессия генов аннексина A1 (ANXA1), формилпептидного рецептора FPR1, кальпротектина S100A9, кальгранулина S100A8 и упоминаемого выше **голл-подобного рецептора TLR4** существенно различалась в клетках от пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени. При этом каждый гиперовоспалительный подтип лейкоцитов экспрессировал специфические цитокины. Например, *макрофаги c2-CCL3L1* экспрессировали CCL8, CXCL10/11 и ИЛ-6. *Нейтрофилы* отличались по экспрессии цитокинов TNFSF13B, CXCL8, FTH1, CXCL16 и др. Для гиперовоспалительных подтипов *моноцитов c1-CD14/CCL* характерны высокие уровни экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , CCL20, CXCL2, CXCL3, CCL3, CCL4, HBEGF и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [25].

Снижение риска формирования цитокинового шторма при COVID-19 следует осуществлять различными противовоспалительными средствами, отвечающими патофизиологии индивидуальных пациентов. Помимо фармакологических средств (нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды, противовирусные препараты и др.), используемых для лечения COVID-19 в острой фазе, применимы *витамин С* [26], *витамин D<sub>3</sub>*, ингибиторы NF- $\kappa$ B *хондроитина сульфат* и *глюкозамина сульфат* [27].

### **Закключение**

Пандемия COVID-19 указала на необходимость пересмотра стандартного подхода к созданию новых лекарств, который подразумевает десятилетия поиска и апробации молекул-кандидатов на отдельных таргетных белках. Повсеместное введение высокопроизводительных экспериментальных и вычислительных постгеномных технологий позволяет оперативно проводить комплексный анализ патофизиологии *любого* инфекционного процесса, причем у индивидуальных пациентов. В работе показано, как систематический компьютерный анализ 290 тыс. научных статей по COVID-19 позволил выявить постгеномные исследования, указавшие на верифицированные биомаркеры тяжелого течения COVID-19, NO как биомаркер и терапевтическое средство и на нарушения иммунитета, ассоциированные с COVID-19.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект №23-21-00154 «Разработка методов прогноза свойств фармакологических препаратов по их молекулярной структуре с помощью теории топологического анализа хемографов»), ФИЦ ИУ РАН.

**Funding source.** The work was supported by a grant of the Russian Science Foundation (project No. 23-21-00154 “Development of methods for predicting the properties of pharmacological preparations based on their molecular structure using the theory of topological analysis of chemographs”), Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences..

*От редакции:* статья публикуется в качестве дискуссионной, мнение редакции может отличаться от мнения авторов.

### Список сокращений

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
ИЛ – интерлейкин  
ИФН – интерферон  
МММ – мировые массмедиа

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
NF-κB – нуклеарный фактор каппа-би  
NO – оксид азота II

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torshin IYu. Bioinformatics in the Post-Genomic Era: The Role of Biophysics. New York: Nova Biomedical Books, 2006.
2. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine (Bioinformatics in the Post-Genomic Era). Ed. OA Gromova. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
3. Peng H, Chen Z, Wang Y, et al. Systematic Review and Pharmacological Considerations for Chloroquine and Its Analogs in the Treatment for COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11:554172. DOI:10.3389/fphar.2020.554172
4. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактивный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021;14(2):191-211 [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactome Screening of Pharmaceutical Effects On SARS-CoV-2 and Human Virome to Help Decide on Drug-Based COVID-19 Therapy. *Farmakoekonomika. Sovremennaiia Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologia.* 2021;14(2):191-211 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078
5. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020;75(6):1382-5. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавируса. Вчера, сегодня, завтра. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Torshin IYu, Gromova OA. Mikronutrienty protiv koronavirusov. Vchera, segodnia, zavtra. Pod red. AG Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)].
7. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2016;26(3):483-96. DOI:10.1134/S1054661816030202
8. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):e144-9. DOI:10.7861/clinmed.2021-0035
9. Cobre AF, Stremel DP, Noleto GR, et al. Diagnosis and prediction of COVID-19 severity: can biochemical tests and machine learning be used as prognostic indicators? *Comput Biol Med.* 2021;134:104531. DOI:10.1016/j.combiomed.2021.104531
10. Al-Nesf MAY, Abdesselem HB, Bensmail I, et al. Prognostic tools and candidate drugs based on plasma proteomics of patients with severe COVID-19 complications. *Nat Commun.* 2022;13(1):946. DOI:10.1038/s41467-022-28639-4
11. COvid-19 Multi-omics Blood Atlas (COMBAT) Consortium. A blood atlas of COVID-19 defines hallmarks of disease severity and specificity. *Cell.* 2022;185(5):916-38.e58. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.012
12. Shen B, Yi X, Sun Y, et al. Proteomic and Metabolic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell.* 2020;182(1):59-72.e15. DOI:10.1016/j.cell.2020.05.032
13. Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология.* 2018;28(4):503-11 [Chuchalin AG. A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017. *Pulmonologiya.* 2018;28(4):503-11 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511
14. Mikuteit M, Baskal S, Klawitter S, et al. Amino acids, post-translational modifications, nitric oxide, and oxidative stress in serum and urine of long COVID and ex COVID human subjects. *Amino Acids.* 2023;55(9):1173-88. DOI:10.1007/s00726-023-03305-1
15. Rostamzadeh F, Najafipour H, Yazdani R, et al. Changes in serum levels of apelin and nitric oxide in hospitalized patients with COVID-19: association with hypertension, diabetes, obesity, and severity of disease. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):243. DOI:10.1186/s40001-022-00852-3
16. Hua-Huy T, Gunther S, Lorut C, et al. Distal Lung Inflammation Assessed by Alveolar Concentration of Nitric Oxide Is an Individualised Biomarker of Severe COVID-19 Pneumonia. *J Pers Med.* 2022;12(10):1631. DOI:10.3390/jpm12101631
17. Штабницкий В.А., Чучалин А.Г. Причины отсутствия ответа на ингаляционный оксид азота у больных острым респираторным дистресс-синдромом. *Вестник современной клинической медицины.* 2014;7(3):39-44 [Shtabnitskiy VA, Chuchalin AG. Causes of non-

- responding to inhaled nitric oxide for respiratory distress-syndrome. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;7(3):39-44 (in Russian)].
18. Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2022;32(2):216-25 [Truong TT, Shogenova LV, Selemir VD, Chuchalin AG. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):216-25 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225
  19. Mandal SM. Nitric oxide mediated hypoxia dynamics in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2023;133:18-21. DOI:10.1016/j.niox.2023.02.002
  20. Barh D, Tiwari S, Weener ME, et al. Multi-omics-based identification of SARS-CoV-2 infection biology and candidate drugs against COVID-19. *Comput Biol Med*. 2020;126:104051. DOI:10.1016/j.combiomed.2020.104051
  21. Bicakcioglu M, Kalkan S, Duzenci D, et al. Inhaled nitric oxide as rescue therapy in severe ARDS cases due to COVID-19 pneumonia: a single center experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(13):6422-8. DOI:10.26355/eurrev\_202307\_33002
  22. Mekontso Dessap A, Papazian L, Schaller M, et al. Inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: treatment modalities, clinical response, and outcomes. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):57. DOI:10.1186/s13613-023-01150-9
  23. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020;369(6508):1210-20. DOI:10.1126/science.abc6261
  24. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al; UPenn COVID Processing Unit. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. DOI:10.1126/science.abc8511
  25. Ren X, Wen W, Fan X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. *Cell*. 2021;184(7):1895-913.e19. DOI:10.1016/j.cell.2021.01.053
  26. Sindel A, Taylor T, Chesney A, et al. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):134-6. DOI:10.1111/ejh.13248
  27. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2017-3-88-97

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2023



OMNIDOCOR.RU