

НЕОЧЕВИДНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ МЕХАНИЗМОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА ВИРУСА SARS-COV-2

И. Б. Ушаков¹✉, А. Н. Парфенов², Р. А. Бондаренко², В. Н. Комаревцев^{3,4}

¹ Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

² НИИЦ (АКМ и ВЭ) ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва, Россия

³ ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» ФМБА России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

Авторами сформулирована гипотеза о важном звене патогенеза COVID-19, в котором ключевую роль играют нарастающая гипоксия и острая ответная реакция организма по типу общего адаптационного синдрома, сопровождающиеся системными патологическими сдвигами, в том числе опасными нарушениями реологии и коагуляции крови.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, гипоксия, общий адаптационный синдром, кортизол, иммунитет нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, цитокины

✉ **Для корреспонденции:** Ушаков И. Б., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46, iushakov@fmbcfmba.ru

Статья получена: 19.07.2020 **Статья принята к печати:** 29.07.2020 **Опубликована онлайн:** 19.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.012

INOBLIVIOUS PATHOGENETIC LINKS OF MECHANISMS EFFECTS ON THE HUMAN ORGANISM OF THE SARS-COV-2 VIRUS

Ushakov IB¹✉, Parfyonov AN², Bondarenko RA², Komarevtsev VN^{3,4}

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

² Research and Testing Center for Aviation Space and Military Ergonomics, Moscow, Russia

³ Russian Center for Disaster Medicine "Zashchita" of FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

The authors formulated a hypothesis about an important link in the pathogenesis of COVID-19, in which the increasing hypoxia and an acute response of the body like a general adaptation syndrome, accompanied by systemic pathological changes, including dangerous disorders of rheology and blood coagulation, play a key role.

Keywords: coronavirus, COVID-19, hypoxia general adaptation syndrome, cortisol immunity, neutrophils, monocytes, lymphocytes, cytokines

✉ **Correspondence should be addressed:** Igor Borisovich Ushakov, M.D., Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre (FMBC), 123098, Russia, Moscow, Zhivopisnaya Str., 46 iushakov@fmbcfmba.ru

Received: 19.07.2020 **Accepted:** 29.07.2020 **Published online:** 19.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.012

Внимание специалистов различных областей знаний в настоящее время приковано к проблемам, связанным с COVID-19 — новым заболеванием, вызываемым коронавирусом SARS-CoV-2 и приобретшим характер разрастающейся пандемии. Объем накапливаемой научной информации по COVID-19 лавинообразно нарастает, но по понятным причинам пока мало работ, обобщающих этот массив разрозненных сведений.

В данном сообщении представлены для обсуждения тезисы гипотезы об одном из вероятно значимых звеньев патогенеза заболевания, вызываемого коронавирусной инфекцией, которые были сформулированы на основании ставших нам известными литературных сведений о свойствах SARS-CoV-2. Намеренно тезисы изложены настолько сжато, насколько это возможно для формата краткого сообщения, и последовательно сформулированы в следующем виде:

А. Коронавирусная инфекция во многих случаях заболевания COVID-19 вызывает развитие выраженной смешанной гипоксии из-за первичной дыхательной недостаточности при поражении легких (респираторная гипоксия), нарушения структуры гемоглобина эритроцитов и связанной с этим функциональной несостоятельности эритроцитов по транспорту кислорода (гемическая гипоксия), из-за вирусного миокардита (циркуляторная гипоксия), а также из-за формирующегося снижения

активности дыхательных ферментов в митохондриях (первично-тканевая гипоксия).

1. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки, комплементарно присоединяясь к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), экспрессируемым клетками легочной ткани [14, 19, 21, 31].

2. Уровень экспрессии рецепторов АПФ-2 клетками может повышаться в 3–5 раз при систематическом применении пациентами с COVID-19 гипотензивных лекарственных средств, которые блокируют превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 или блокируют рецепторы к ангиотензину-2 [14, 15]. Это создает условия для интенсификации проникновения вирионов в клетки, ускорения развития заболевания и, что вполне вероятно, приводит в конечном итоге к повышению тяжести течения [28].

3. Блокирование вирионами рецепторов АПФ-2 нарушает нормальный метаболизм ангиотензина-2 (АТ-2), что обуславливает, по-видимому, локальное внутрилегочное повышение уровня АТ-2 и локальную внутрилегочную сосудистую гипертензию, а в дальнейшем, вероятно, приводит к дезорганизации системы регуляции артериального давления в организме в целом. Не исключено, что данное нарушение метаболизма АТ-2 тем более выражено, чем выше уровень экспрессии клетками рецепторов АПФ-2 и выше степень вирусной нагрузки.

4. Внутривенным симптомом является сосудистая гипертензия на фоне воспалительной реакции организма в ответ на вирусную инфекцию приводит к развитию отека легких и повышению гидратации интерстициальной ткани. (На КТ это проявляется появлением «мутных стёкол»). Нарушаются респираторные функции, нарастает гипоксия, о чем свидетельствует выраженное снижение уровня оксигенации крови у многих больных с COVID-19. Присоединение циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии закономерно приводит к тотальной кислородной недостаточности и запуску механизмов ее минимизации и компенсации.

Б. На острую гипоксию организм отвечает, в первую очередь, генетически детерминированной универсальной приспособительной реакцией — развитием общего адаптационного синдрома (ОАС), включающего резкое и значительное повышение уровня кортизола.

1. Дальнейшее снижение оксигенации организма приводит к нарастающей острой гипоксии и нарушению функций многих тканей и органов, в том числе критически важных для поддержания жизнедеятельности организма [5, 12].

2. Состояние острой гипоксии воспринимается организмом как опасное нарушение гомеостаза [10, 11].

3. На острую гипоксию, как и на другие угрожающие жизни нарушения гомеостаза, организм отвечает развитием комплекса реакций ОАС [9, 11] и, следовательно, значительным повышением уровня кортизола [2, 7].

Nota bene! В настоящее время в клинической практике контроль за уровнем кортизола у больных с ковидными пневмониями не практикуется, поэтому маловероятно рассчитывать на наличие литературных данных о корреляции при COVID-19 степени гипоксии и уровня кортизола.

В. Повышение уровня кортизола приводит к существенным изменениям функционирования иммунной системы, гемопоза, поддержания реологических и коагуляционных свойств крови, нарушению продукции эйкозаноидов [4].

1. Выброс кортизола индуцирует увеличение количества нейтрофилов [4, 6, 22, 23], что усиливает тотальную перекисную атаку с их стороны не только на вирионы, но и на клетки легочного эпителия, эндотелия сосудов и другие клетки. Массированное поражение клеток эндотелия сосудов легких провоцирует образование пристеночных сгустков крови, нарушающих гемодинамику, что создает предпосылку для усиления циркуляторной гипоксии.

2. Выброс кортизола вызывает резкое снижение количества и подавляет функциональную активность лимфоцитов [4, 18, 24], что приводит к потере большинства противовирусных компетенций иммунной системы, позволяющих строго избирательно и целенаправленно бороться с вирусной инфекцией посредством блокирования проникновения вирионов в клетки, обеспечения возможности их последующей элиминации, а также избирательного уничтожения зараженных клеток.

Nota bene! О значимости для организма потери данной компетенции иммунной системы можно судить по высокой эффективности применения в клинической практике лечения больных с тяжелыми формами заболевания COVID-19 переливания плазмы крови людей, переболевших ковидной инфекцией, содержащей антитела к SARS-CoV-2.

3. Выброс кортизола вызывает уменьшение количества моноцитов-макрофагов, которые в норме элиминируют помеченные антителами вирионы [4, 13].

4. Выброс кортизола вызывает увеличение количества эритроцитов и тромбоцитов, а также усиливает сосудосуживающее действие других гормонов [4], что приводит к снижению текучести, повышению вязкости и свертываемости крови, появлению склонности ее к тромбообразованию (в том числе ДВС-синдрому). В совокупности эти изменения еще более усугубляют гипоксию за счет развития ее циркуляторной составляющей [13].

5. Выброс кортизола подавляет продукции всего спектра эйкозаноидов, в том числе простагландинов и тромбоксанов [4]. У пациентов со склонностью к повышенной вязкости и свертываемости крови (что характерно для пациентов с повышенным базальным уровнем кортизола) исчезновение данной пары «модераторов оперативного управления» реологическими свойствами крови может с большой вероятностью приводить к тромбообразованию (в том числе ДВС-синдрому, острому респираторному дистресс-синдрому) и существенному усилению циркуляторной гипоксии [13].

6. Выброс кортизола, как можно предполагать, вносит основную лепту в развитие "цитокинового шторма". Провоспалительные цитокины, массированно продуцируемые на начальном этапе развития реакции воспаления, в начале тучными клетками, а затем и нейтрофилами, в избытке присутствующими в зоне воспаления, должны в норме запускать активацию системы адаптивного иммунитета (систему лимфоцитов) и миграцию в зону воспаления моноцитов-макрофагов. На стадии завершения воспаления именно противовоспалительные факторы, продуцируемые макрофагами (трансформирующий фактор роста TGF-β) и отчасти лимфоцитами [29], блокируют миграцию в зону воспаления новых нейтрофилов и продукцию ими и тучными клетками провоспалительных цитокинов [20, 25, 26]. В условиях повышенного базального уровня кортизола, когда функция макрофагов и лимфоцитов подавлена, реакция воспаления не может быть завершена, следовательно, воспаление может продолжаться в самоподдерживающемся режиме или нарастать, переходя в «цитокиновый шторм». Не менее важную роль в завершении реакции воспаления в норме играют медиаторы из группы эйкозаноидов (липоксины, резольвины, простагландин D2 и др.) [14, 17], но в рассматриваемом случае их продукция также репрессирована действием кортизола [1, 3, 4].

В завершение данной последовательности теоретических рассуждений мы сочли уместным представить для обсуждения несколько связанных с гипотезой обобщений, имеющих, по нашему мнению, практическое значение.

1. Снижение уровня оксигенации крови и повышение уровня кортизола предшествует изменению реологических и коагуляционных свойств крови.

Если данное предположение будет подтверждено у пациентов с ковидной пневмонией клинико-лабораторными данными, то сопряженные во времени моменты начала снижения уровня оксигенации крови и повышения уровня кортизола должны стать сигналом к началу обязательного постоянного мониторинга коагуляционных свойств крови и проведения соответствующей антикоагуляционной терапии.

2. Возникающая при ковидной пневмонии острая гипоксия наиболее тяжелым образом сказывается на состоянии пациентов с органной недостаточностью, обусловленной наличием у них хронических заболеваний. Органы, работающие на пределе своих возможностей, в случае недостаточного снабжения их кислородом не смогут обеспечить свои функции даже на предельно

низком, необходимом для поддержания жизнеспособности организма, уровне. Патологический процесс быстро становится лавинообразным.

3. Поиск средств и способов предотвращения негативного действия кортизола на физиологические

процессы в организме у пациентов с тяжелыми формами ковидной пневмонии (не исключено, что и пневмоний другой этиологии) может рассматриваться как перспективное направление повышения эффективности лечения воспалительных заболеваний легких.

Литература

1. Биохимия человека в 2-х томах. / Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. М.: Мир, 1993. – 384 с.
2. Виноградов В.В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма, Минск: Наука и техника, 1989. – 222 с.
3. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988. – 256 с.
4. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике. Благовещенск, 2006. – 77 с.
5. Лукьянова Л. Д. Биохимические основы формирования механизмов адаптации к гипоксии // Эколого-физиологические проблемы адаптации. – М., 1994. – С. 161 – 164.
6. Мануйлов Б. М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизмы этого явления в норме и патологии: Автореф. дисс. д. биол. н. – М., 1994. – 41 с.
7. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. – 552 с.
8. Нагау С.М., Гершвин М.Э. Секреты алергологии и иммунологии. Пер. с англ. М.- СПб: БИНОМ, 2004. – 319 с.
9. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под редакцией Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. М.: Истоки, 2004. – 584 с.
10. Рафф Г. Секреты физиологии. Пер. с англ. Б. Скуратова. М.- СПб. : Издательство БИНОМ - Невский диалект, 2001. – 448 с.
11. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: «Прогресс», 1979. – 123с.
12. Справочник по профилактике и лечению COVID-19 (Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment) / под ред. Тинбо Лян. — Первая клиническая больница, Медицинский факультет университета Чжэцзян. — Перевод на русский язык выполнен МИА «Россия сегодня». – 2020. – 69 с.
13. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. – 656 с.
14. Bannenberg G.L., Chiang N., Arel A., Arita M., Tjonahen E., Gotlinger K.H., Hong S., Serhan C.N. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins // *J Immunol*, 2005, 174(7):4345-4355.
15. De Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat Med.*, 2005, 11:875–879.
16. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. // *Circulation*, 2005;111:2605-10.
17. Gilroy D. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin// *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005, 73(3-4):203-10.
18. Hsiao H.W., Hsu T.S., Liu W.H., Hsieh W.C., Chou T.F., Wu Y.J. et al. Deltex1 antagonizes HIF-1 α and sustains the stability of regulatory T cells in vivo. // *Nat. Commun.*, 2015, 6, 6353.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. // *bioRxiv* 2020:2020.01.31.929042.
20. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. // *Biofactors*. 2002, 16(1-2):29-43
21. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. // *Nat Med.*, 2005. 11:875–879.
22. Netea M.G., Latz E., Mills K.H., O'Neill L.A. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. // *Nat. Immunol.*, 2015. 16 (7), 675–679.
23. Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. // *Immunity*. 2014, 41 (4), 518–528.
24. Phan A.T. and Goldrath A.W. Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function. *Mol. Immunol.* doi: 10.1016 / J.Molimm., 2015, 2015.08.004
25. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. // *Nat Immunol*. 2005, 6(12): 1191–1197.
26. Serhan CN. Resolution Phases of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. // *Annu Rev Immunol*. 2007, 25: 101–37.
27. Sommerstein R. Rapid Response: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. // *BMJ* 2020; 368:m810
28. Yao Y., Vent-Schmidt J., McGeough M.D., Wong M., Hoffman H.M., Steiner T.S., Levings M.K. (2015). Tr1 cells, but not Foxp3⁺ regulatory T cells, suppress NLRP3 inflammasome activation via an IL-10—dependent mechanism. // *J. Immunol.*, 2015. 195 (2), 488–497.
29. Zakharov P., Gudimchuk N., Voevodin V., Tikhonravov A., Ataullakhanov F. I., Grishchuk E. L. Molecular and Mechanical Causes of Microtubule Catastrophe and Aging // *Biophys. J.*, 2015. -V. 109. -Issue 12. -P. 2574–2591.
30. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* (2020). // <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
31. Zhou Y., Vedantham P., Lu K., Agudelo J., Carrion R. Jr., Nunneley J.W., Barnard D., Pöhlmann S., McKerrow J.H., Renslo A.R., Simmons G. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. // *Antiviral Res* 2015, 116:76–84.

References

1. Биохимия человека в 2-х томах. / Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. М.: Мир, 1993. – 384 с.
2. Виноградов В.В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма, Минск: Наука и техника, 1989. – 222 с.
3. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988. – 256 с.
4. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике. Благовещенск, 2006. – 77 с.
5. Лукьянова Л. Д. Биохимические основы формирования механизмов адаптации к гипоксии // Эколого-физиологические проблемы адаптации. – М., 1994. – С. 161 – 164.
6. Мануйлов Б. М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их

- фагоцитарной активности и механизмы этого явления в норме и патологии: Автореф. дисс. д. биол. н. – М., 1994. – 41 с.
7. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. – 552 с.
 8. Нагау С.М., Гершвин М.Э. Секреты аллергологии и иммунологии. Пер. с англ. М.- СПб: БИНОМ, 2004. – 319 с.
 9. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под редакцией Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. М.: Истоки, 2004. – 584 с.
 10. Рафф Г. Секреты физиологии. Пер. с англ. Б. Скуратова. М.- СПб. : Издательство БИНОМ - Невский диалект, 2001. – 448 с.
 11. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: «Прогресс», 1979. – 123с.
 12. Справочник по профилактике и лечению COVID-19 (Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment) / под ред. Тинбо Лян. — Первая клиническая больница, Медицинский факультет университета Чжэцзян. — Перевод на русский язык выполнен МИА «Россия сегодня». – 2020. – 69 с.
 13. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. – 656 с.
 14. Bannenberg G.L., Chiang N., Ariel A., Arita M., Tjonahen E., Gotlinger K.H., Hong S., Serhan C.N. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins // *J Immunol*, 2005, 174(7):4345-4355.
 15. De Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat Med.*, 2005, 11:875–879.
 16. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. // *Circulation*, 2005;111:2605-10.
 17. Gilroy D. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin// *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005, 73(3-4):203-10.
 18. Hsiao H.W., Hsu T.S., Liu W.H., Hsieh W.C., Chou T.F., Wu Y.J. et al. Deltex1 antagonizes HIF-1 α and sustains the stability of regulatory T cells in vivo. // *Nat. Commun.*, 2015, 6, 6353.
 19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. // *bioRxiv* 2020:2020.01.31. 929042.
 20. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. // *Biofactors*. 2002, 16(1-2):29-43
 21. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. // *Nat Med.*, 2005. 11:875–879.
 22. Netea M.G., Latz E., Mills K.H., O'Neill L.A. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. // *Nat. Immunol.*, 2015. 16 (7), 675–679.
 23. Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. // *Immunity*. 2014, 41 (4), 518–528.
 24. Phan A.T. and Goldrath A.W. Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function. *Mol. Immunol.* doi: 10.1016 / J.Molimm., 2015, 2015.08.004
 25. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. // *Nat Immunol*. 2005, 6(12): 1191–1197.
 26. Serhan CN. Resolution Phases of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. // *Annu Rev Immunol*. 2007, 25: 101–37.
 27. Sommerstein R. Rapid Response: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. // *BMJ* 2020; 368:m810
 28. Yao Y., Vent-Schmidt J., McGeough M.D., Wong M., Hoffman H.M., Steiner T.S., Levings M.K. (2015). Tr1 cells, but not Foxp3⁺ regulatory T cells, suppress NLRP3 inflammasome activation via an IL-10—dependent mechanism. // *J. Immunol.*, 2015. 195 (2), 488–497.
 29. Zakharov P., Gudimchuk N., Voevodin V., Tikhonravov A., Ataulakhanov F. I., Grishchuk E. L. Molecular and Mechanical Causes of Microtubule Catastrophe and Aging // *Biophys. J.*, 2015. -V. 109. -Issue 12. -P. 2574–2591.
 30. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* (2020). // <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
 31. Zhou Y., Vedantham P, Lu K., Agudelo J., Carrion R. Jr., Nunneley J.W., Barnard D., Pöhlmann S., McKerrow J.H., Renslo A.R., Simmons G. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. // *Antiviral Res* 2015, 116:76–84.