

УДК 616-002.2;619.921.5

https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/13

ТЯЖЕЛЫЕ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИ-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ

©*Айтбаев К. А.*, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук., Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com

©*Муркамилов И. Т.*, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, канд. мед. наук, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, murkamilov.i@mail.ru

©*Фомин В. В.*, ORCID: 0000-0002-2682-4417, SPIN-код: 8465-2747, д-р мед. наук., член-корреспондент РАН, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия, fomin_vic@mail.ru

©*Муркамилова Ж. А.*, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-код: 3574-1870, Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан, murkamilovazh.t@mail.ru

©*Юсупов Ф. А.*, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru

SEVERE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: EPIGENETIC MECHANISMS OF PREDISPOSITION AND THE POSSIBILITIES OF EPIGENETICALLY TARGETED THERAPY

©*Aitbaev K.*, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-code: 9988-2474, Dr. habil., Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com

©*Murkamilov I.*, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, M.D., Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilov.i@mail.ru

©*Fomin V.*, ORCID: 0000-0002-2682-4417, SPIN-code: 8465-2747, Dr. habil., corresponding member of RAS, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, fomin_vic@mail.ru

©*Murkamilova Zh.*, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-code: 3574-1870, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilovazh.t@mail.ru

©*Yusupov F.*, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil., Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru

Аннотация. Появление высокопатогенных штаммов вируса гриппа и коронавируса (CoV) стало причиной вспышек эпидемий и пандемий легочных заболеваний, характеризующихся тяжелым течением и высокой смертностью. Одной из основных задач интенсивной терапии является стратификация и минимизация риска развития полиорганной недостаточности (ПОН) у больных во время их пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Эпигенетические механизмы контроля экспрессии генов, включая метилирование ДНК и РНК, модификации гистонов и некодирующие РНК, могут быть использованы вирусами, чтобы воспрепятствовать развитию реакций врожденного и адаптивного иммунитета, изменить адекватность воспалительного ответа и, тем самым, способствовать тяжелому течению легочного заболевания. Например, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и вирус гриппа H5N1 могут влиять на презентацию антигена хозяина посредством метилирования ДНК и модификаций гистонов. Предположительно, те же механизмы могут быть задействованы и у пациентов с

коронавирусной болезнью-2019 (COVID-19), у которых тоцилизумаб эпигенетически вызывал уменьшение повреждения микрососудов. Нацеливание на эпигенетические пути иммунных модуляторов (например, тоцилизумаб) или перепрофилированных препаратов (например, статины) могут обеспечить новые терапевтические возможности для контроля взаимодействий «вирус-хозяин» при развитии критического состояния. В обзоре представлена обновленная информация об эпигенетических механизмах и перепрофилированных препаратах, влияющих на эпигенетические пути, которые могут быть клинически эффективными для стратификации риска и полезными для лечения пациентов с тяжелыми респираторными вирусными инфекциями.

Abstract. The emergence of highly pathogenic strains of influenza and coronavirus (CoV) viruses has caused outbreaks of epidemics and pandemics of lung diseases, characterized by severe course and high mortality. One of the main tasks of intensive care is to stratify and minimize the risk of developing multiple organ failure (MOF) in patients during their stay in the intensive care unit (ICU). Epigenetic mechanisms of gene expression control, including DNA and RNA methylation, histone modifications and noncoding RNAs, can be used by viruses to prevent the development of innate and adaptive immunity responses, change the adequacy of the inflammatory response, and thereby contribute to the severe course of pulmonary disease. For example, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and H5N1 influenza virus can interfere with host antigen presentation through DNA methylation and histone modifications. Presumably, the same mechanisms may be involved in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19), in whom tocilizumab epigenetically reduced microvascular damage. Targeting epigenetic pathways of immune modulators (e. g. tocilizumab) or repurposed drugs (e. g. statins) may provide new therapeutic options for controlling host-virus interactions during the development of critical illness. The review provides updated information on epigenetic mechanisms and repurposed drugs that affect epigenetic pathways that may be clinically effective for risk stratification and useful for the treatment of patients with severe respiratory viral infections.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, эпигенетические препараты, эпигенетика, взаимодействия «хозяин-вирус», вирус гриппа, интенсивная терапия, острое респираторное заболевание.

Keywords: coronavirus, COVID-19, epigenetic drugs, epigenetics, host-viral interactions, influenza virus, intensive therapy, acute respiratory illness.

Введение

За последние два десятилетия мировое сообщество стало свидетелем появления высокопатогенных штаммов вируса гриппа (таких как, вирус гриппа А подтипа H1N1 или свиного гриппа и вирус гриппа А подтипа H5N1 или птичьего гриппа) и коронавируса (CoV) (таких как, синдром [SARS] -CoV, ближневосточный респираторный синдром [MERS] -CoV и SARS-CoV-2), ответственных за пандемические инфекции, связанные с высокой заболеваемостью и смертностью [–5].

Эти вирусы могут вызывать широкий спектр проявлений респираторных заболеваний, включая острое повреждение легких (ОПЛ) с массивной воспалительной клеточной инфильтрацией и высвобождением провоспалительных цитокинов / хемокинов; острый респираторный дистресс синдром (ОРДС); и, в конечном итоге, смерть от полиорганной

недостаточности (ПОН) [6–8]. Молекулярные механизмы, регулирующие взаимодействие «вирус-хозяин», могут существенно изменять степень и адекватность как иммунных, так и воспалительных реакций, влияющих на клинические исходы [9–11]. Выявление и противодействие появлению указанного выше обильного воспалительного ответа и стратификация риска ПОН по-прежнему остаются серьезной проблемой для врачей отделений интенсивной терапии [12].

По сообщениям, эпигенетика может влиять на восприимчивость человека к таким вирусным инфекциям [13]. Метилирование ДНК и РНК, изменения гистонов, а также некодирующие РНК являются наследственными и приобретенными модификациями, способными трансформировать экспрессию генов на разных уровнях без каких-либо нарушений в первичной последовательности ДНК. Эпигенетические механизмы, регулируя структуру хроматина и паттерны экспрессии генов, могут модулировать иммунитет хозяина и воспалительные ответы [14]. При тяжелом течении заболевания такие эпигенетические модификации могут способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов и активации воспалительных клеток, ответственных за окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, апоптоз и ПОН [15]. Эпигенетика также может регулировать взаимодействие между хозяином и бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [16].

Взаимодействие вирусов с клетками хозяина может вызывать нарушения транскрипционных программ с участием таких эпигенетических механизмов, которые ведут к выделению вируса и неадекватному иммунному ответу [13]. Ближневосточный респираторный синдром, болезни, связанные с инфекциями CoV и H5N1, могут противодействовать иммунному ответу путем модуляции презентации антигена через ДНК-метилирование и модификации гистонов [17–20]. Подобные механизмы могли возникнуть и во время коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) [21,22]. Действительно, современные биоинформатические инструменты предсказывают возможность использования микроРНК (миРНК) для подавления инфекций, вызванных COVID-19, SARS-CoV и MERS-CoV, посредством ингибирования трансляции вирусных белков и репликации вирусов [21]. Поскольку некоторые эпигенетические изменения могут быть отменены небольшими агентами, известными как эпигенетические (эпи)-препараты или, альтернативно, «эпи-иммуномодуляторы», то они могут представлять полезные лекарственные мишени для улучшения клинических исходов при вирусных респираторных инфекциях [23–24]. Проводимые в настоящее время испытания позволят ответить на их возможное клиническое применение. *Цель:* обрисовать соответствующий патогенетический сценарий, в котором эпигенетически-зависимые механизмы и эпи-препараты могут оказаться клинически полезными для стратификации риска и лечения пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), пораженных тяжелыми формами респираторно-вирусных инфекций.

Тяжелые респираторные вирусные инфекции: патогенез и клинические проявления

Вирусы гриппа представляют собой оболочечные вирусы с одноцепочечной РНК, которые классифицируются на три основных серотипа: А, В и С. Вирусы гриппа А наиболее изучены и подразделяются, в свою очередь, на различные подтипы в соответствии с антигенными характеристиками их гликопротеинов: гемагглютинина (Н1-Н18) и нейраминидазы (N1-N11), которые способствуют связыванию вируса с респираторным эпителием хозяина через рецептор сиаловой кислоты и вирионов, высвобождаемых из клеток, соответственно [25]. Вирусы птичьего гриппа А H5N1 [26–28] и свиного гриппа А H1N1 [29–34] вызывают острую респираторную недостаточность на фоне развития тяжелой

пневмонии и ОРДН. Высокопатогенный вирус птичьего гриппа А H5N1, впервые описанный в 1996 г., вызывает тяжелую пневмонию с высокой летальностью (более чем 60%), обусловленную ОРДС и ПОН [26–28]. Факторами риска для тяжелой формы гриппа А H1N1 являются беременность, ожирение, астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [29–34].

Коронавирусы

Коронавирусы, названные в честь их коронаподобной структуры, являются оболочечными вирусами с положительно-полярной нитью РНК, содержащими самый большой известный геном среди РНК-вирусов. Геном CoV кодирует 16 неструктурных белков, которые образуют вирусный репликаза-транскриптазный комплекс и четыре основных структурных белка, участвующих в иммунном ответе хозяина и сборке вириона: белок шипиков (S), отвечающий за связывание с рецептором и проникновение вируса в клетку хозяина; белок мембраны (M) и белок оболочки (E), ответственные за сборку вирусов и выпуск; и белок нуклеокапсид (N), важный для РНК-синтеза и его окончательную упаковку в вирусные частицы [35]. Последовательность генома SARS-CoV-2 примерно на 79% идентична SARS-CoV и на 50% — MERS-CoV [36]. Эти вирусы вызывают тяжелые респираторные инфекции [37–50].

Пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ожирение, почечная недостаточность и ХОБЛ, наиболее подвержены риску развития тяжелого заболевания [41, 46]. Поступление в ОИТ по поводу поддержки поврежденного органа происходит примерно у 20-30%, 5-36% и 50-89% пациентов, инфицированных SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV, соответственно [3, 41–43, 46]. Пандемия COVID-19, бушующая в настоящее время, является третьим по счету CoV-кризисом, с которым мировое общественное здравоохранение столкнулось менее чем за 20 лет. (<https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>).

Коронавирусы способны инфицировать и некоторые другие органы, о чем свидетельствует присутствие SARS-CoV в циркулирующих иммунных клетках, нейронах, слизистой оболочке кишечника и эпителии почечных дистальных канальцев [51]. Взаимодействие «коронавирусы-хозяин» может влиять на восприимчивость к инфекции CoV и ее прогрессирование до тяжелого заболевания [3, 11]. После попадания коронавируса в организм через дыхательную систему, критическим шагом для проникновения его в клетки и инфицирования является связывание гликопротеина S с эпителиальными клетками через специфические рецепторы. Белок S SARS-CoV и SARS-CoV-2 связывается с молекулой ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), присутствующей на клетках, через рецептор-связывающий домен [52–53].

После связывания с клеткой хозяина, белок S активируется трансмембранной протеазой серин 2, которая расщепляет белок S на две субъединицы. Это способствует слиянию вирусной и клеточной мембран, что приводит к образованию поры в стенке эндосомы и высвобождению РНК коронавируса в цитоплазму клетки. Различия в структурном и динамическом состояниях рецептор-связывающего домена [55] и примирования белка S [56] между SARS-CoV и SARS-CoV-2 определяют более высокое сродство ACE2 к SARS-CoV-2, способствуя уклонению его от иммунного контроля [54], что является возможным объяснением более высокой инвазионной способности SARS-CoV-2 [53].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 играет защитную роль при повреждении легких [57] и снижение его уровня посредством SARS-CoV может способствовать

прогрессированию тяжелого повреждения легких [58].

Чтобы выжить и активно размножиться в клетках хозяина, CoV использует несколько стратегий для избежания своего обнаружения иммунной системой хозяина. Вирус может подавлять гены, участвующие в презентации антигена, такие как ген, индуцируемый ретиноевой кислотой, и ген 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы, а также мешать внутриклеточным сигнальным путям через структурные (белки М и N) и неструктурные белки, задерживая экспрессию интерферона (IFN) [3, 17, 59–60].

В конечном итоге, замедленная, но чрезмерно активная реакция иммунной системы с неконтролируемой экспрессией цитокинов и хемокинов (так называемый «цитокиновый шторм»), приводит к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток легких и активации каскада коагуляции, что ведет к: 1) пропотеванию жидкости через сосуды; 2) альвеолярному отеку; 3) микрососудистому тромбозу; и, позже, 4) пролиферации клеток с развитием легочного фиброза [3, 11, 37]. Цитокиновый шторм у таких пациентов связан с более серьезным повреждением легких, госпитализацией в ОИТ и более худшим исходом [3, 41, 61]. На сегодняшний день не существует эффективного метода лечения SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, хотя предлагались и были изучены несколько стратегий [61].

Эпигенетические механизмы и респираторно-вирусные инфекции

Вирусы, вызывающие тяжелые легочные заболевания, могут использовать три эпигенетически-регулируемых пути при взаимодействии с клеткой хозяина:

1) влиять на показатели метилирования ДНК и миРНК хозяина, регулирующих группу генов, ответственных за врожденные и адаптивные противовирусные реакции; 2) кодировать вирусные белки, которые напрямую взаимодействуют с модифицированными гистонами хозяина; и 3) манипулировать ядерным механизмом процессинга миРНК хозяина для кодирования вирусных неканонических миРНК-подобных фрагментов РНК (v-miRNA), регулирующих жизненный цикл вируса и иммунный ответ [62]. Ниже мы сосредоточимся на эпигенетически-зависимых механизмах, с помощью которых H5N1 и SARS-CoV-2 могут влиять на восприимчивость к легочным заболеваниям вследствие нарушения врожденных и адаптивных иммунных ответов у людей [63–64].

H5N1 птичий грипп А Модификации гистонов

Комбинируя мультиомиксные данные, H5N1 противодействует раннему противовирусному ответу хозяина путем изменения метилирования гистонов в IFN-1 стимулируемых генах [18]. Если говорить более конкретно, то содержание вирусного неструктурного белка NS1 оказывается связанным с параллельным увеличением уровней H3K27me3 (репрессивная метка) и снижением уровней H3K4me3 (активная метка), что благоприятствует состоянию гетерохроматина, окружающего гены SMAD9L, CFHR1 и DDX58 в клетках дыхательных путей человека [18].

Вирусные неканонические miRNA-подобные фрагменты РНК (v-miRNA)

В нескольких сообщениях приведены доказательства происхождения v-miRNA от вирусной РНК. Varble и его коллеги [67] включили шпильку miRNA-124 в геном вируса гриппа и показали, что сконструированный вирус был способен производить функциональный miR-124 без каких-либо вредных последствий для жизненного цикла вируса. Это дает основание предполагать, что РНК вирусов также может использовать

аппарат ядерной РНК хозяина для синтеза v-miRNA, которые могут способствовать развитию типичного цитокинового шторма, индуцированного вирусом гриппа. Затем Umbach с соавторами [68] продемонстрировали, что 5'- концы всех восьми сегментов РНК вируса гриппа могут кодировать небольшие вирусные лидерные РНК, которые участвуют в инкапсулировании геномной РНК для получения нового потомства вирионов. Li и соавторы [65] показали, что вирус H5N1 кодирует miRNA-3p, miRNA-подобную малую РНК, которая подавляет экспрессию поли (rC) — связывающего белка 2 (PCBP2, poly(rC)-binding protein 2), являющегося важным негативным регулятором врожденного противовирусного иммунитета. В свою очередь, подавление экспрессии PCBP2 с помощью miRNA-3p способствует выработке цитокинов в макрофагах человека. Полученные данные можно рассматривать в качестве нового фактора вирулентности, лежащего в основе H5N1-индуцированного цитокинового шторма и высокой смертности [65]; однако биогенез и функцию v-miRNA предстоит еще выяснить [69].

Острое респираторное заболевание коронавируса 2 Метилирование ДНК

Высокая трансмиссивность и бессимптомное инфицирование SARS-CoV-2 могут быть вызваны более эффективной репликацией вируса и снижением продукции IFN в тканях легких [70]. Поскольку SARS-CoV-2 и MERS могут перепрограммировать эпигеном хозяина, то было сделано предположение о том, что возможную роль в предрасположенности к COVID-19 могут играть эпигенетические механизмы. Так, например, Sawalha с соавторами [66] предположили существование эпигенетических путей индуцирования окислительного стресса, повышения восприимчивости и тяжести COVID-19 у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), обусловленные дерегуляцией ACE2.

Действительно, статус гипометилирования CpG гена ACE2, характеризующий пациентов с СКВ, может усугубляться после инфекции SARS-CoV-2, что приводит к дальнейшей сверхэкспрессии белка ACE2 в Т-клетках, способствуя тем самым вирусным инфекциям и распространению возбудителя [66]. Эпигенетические возмущения, связанные с заболеванием, могут быть «горячими» точками, способствующими вирусной инфекции и представляющими риск-биомаркеры, полезные для стратификации чувствительности к инфекции и тяжести заболевания у пациентов, более склонных к распространению инфекции SARS-CoV-2. В соответствии с этим, биоинформатический анализ гена ACE2 подтвердил гипотезу, что сигнатуры метилирования ДНК находятся в зависимости от типа клетки-хозяина, пола и возраста, а также являются факторами риска, связанными с повышенной восприимчивостью к COVID-19 и плохим прогнозом заболевания [71].

Эпи-терапия и иммуномодуляторы

В наши дни появление лекарственно-устойчивых патогенов постоянно увеличивается, что требует создания новых эффективных лекарств или перепрофилирования уже существующих препаратов [16]. Эпи-терапия может предоставить дополнительные терапевтические возможности для контроля над взаимодействием «вирус-хозяин» при заболеваниях, опасных для жизни [72]. В частности, нынешнее появление COVID-19 подталкивает исследователей к возможному перепрофилированию уже существующих эпилекарств, включая метформин и статины, которые могут быть полезными при новой инфекции SARS-CoV-2 [73]. Здесь мы представляем обновленную информацию о клинических доказательствах эффективности новых и одобренных FDA (Food and Drug Administration, USA) препаратов, влияющих на эпигенетические пути, которые были

применены у пациентов отделений интенсивной терапии, пораженных высокопатогенными штаммами вируса гриппа и CoV, с особым интересом к новому SARS-CoV-2.

В последние годы несколько эпигенетических препаратов были введены в клиническое использование (например, вориностат и белиностат, в основном для лечения гематологических злокачественных новообразований), а также широкий спектр других эпигенетических препаратов проходит в настоящее время испытания, которые позволят прояснить, насколько фармакологическая эпигенетическая модуляция представляет клинический интерес.

Эпи-препараты de novo

Куркумин

Куркумин, относящийся к группе ингибиторов гистондеацетилазы (HDACi, histone deacetylase inhibitors), представляет собой природный полифенол, извлеченный из куркума, с широким спектром молекулярных мишеней и лекарственной активностью, включая противовоспалительные свойства. Примечательно, что после заражения вирусом H1N1, лечение куркумином значительно подавляло секрецию провоспалительных цитокинов и экспрессию транскрипционного фактора NF- κ B в макрофагах человека без воздействия на жизнеспособность клетки [74]. Эти результаты свидетельствуют о том, что куркумин может защитить от острого повреждения легких, вызванного вирусом гриппа А, путем противодействия передаче сигналов цитокинов без нарушения работы иммунной системы [74]. Интересно, что куркумин и деметоксикуркумин были указаны в качестве возможных ингибиторов основной протеазы вируса COVID-19, которая играет важную роль в контроле репликации и транскрипции SARS-CoV-2 [80]. Полученные данные являются доказательством возможности использования куркумина в качестве противовирусного препарата после проведения клинических испытаний [80].

Апабеталон

Международный консорциум ученых определил 50 белков в качестве предполагаемых лекарственных мишеней против COVID-19. Среди этих мишеней бромодомен (BRD, bromodomain) 2/4 имеет важное значение при взаимодействии с Е-белками оболочки вируса SARS-CoV-2 и размножении вирусов [75]. Имитируя структуру гистонов, Е-белки оболочки могут потенциально разрушать комплексы «BRD-гистоны». Белки BRD являются эпигенетическими, и связывают ацетилированные группы гистоновых белков, чтобы помочь в рекрутировании транскрипционного аппарата в промоторы генов. Апабеталон может напрямую ингибировать взаимодействие «протеин BET2/4-SARS-CoV-2» и подавлять, таким образом, экспрессию ACE2-рецепторов, которые используются поверхностным гликопротеином S вируса для проникновения его в клетки человека [81]. Хотя в настоящее время апабеталон еще не одобрен FDA, но уже продемонстрировал клиническую безопасность во время фазы 3 исследования (BETonMACE), фокусированного на вторичную профилактику сердечно-сосудистой дисфункции у диабетиков [82]. В целом эти данные позволяют говорить о том, что апабеталон потенциально может снизить вирусную инфекцию и репликацию.

Перепрофилированные энти-препараты

Статины

Вирусы гриппа

Статины представляют собой ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы, нормализующие уровни липидов с плейотропными эпигенетическими эффектами, действуя как гистондеацетилазы класса 1. Так как статины обладают противовоспалительным эффектом [83], то они рассматриваются в качестве блокаторов цитокинового шторма, вызванного вирусами гриппа [76]. Экспериментальные данные выявили способность статинов влиять на различные молекулярные пути, лежащие в основе жизненного цикла вируса, что представляет многообещающие альтернативы лечению гриппа путем ограничения апоптоза [76, 84]. Однако ретроспективные клинические испытания и эпидемиологические исследования показали противоречивые результаты в отношении взаимосвязи между использованием статинов и снижением заболеваемости гриппом [84]. Данные четырех крупных клинических испытаний продемонстрировали, что у пациентов, принимающих статины, снижается иммунный ответ на вакцину против гриппа по сравнению контролем (нелеченные пациенты) [83, 85-87]. Впрочем, следует отметить, что в эти исследования были включены пациенты с острыми респираторными или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следовательно, снижение ответа на вакцину против гриппа и очевидный серьезный риск развития гриппоподобных заболеваний у пациентов, принимающих статины, могло быть следствием ранее существовавших хронических заболеваний, а не терапии статинами. Завершенное клиническое испытание (NCT01427309), включившее 31 989 участников, продемонстрировало, что введение высоких доз вакцины против гриппа пациентам, принимавшим статины, может привести к повышению уровня антител и защите от вирусов гриппа по сравнению со стандартной дозой вакцины [88]. В этой связи, поскольку статины широко назначаются в качестве кардиопротективных препаратов, необходимы основные знания о молекулярных механизмах, с помощью которых они могут контролировать сверхэкспрессию цитокинов и модулировать интенсивный воспалительный ответ.

Коронавирусы

Клинические данные об использовании статинов для лечения вирусной пневмонии ограничены и дают противоречивые результаты. Так, в двух клинических испытаниях сообщалось, что противовоспалительные эффекты статинов могут снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность в отделениях интенсивной терапии у пациентов с пневмонией [89, 90]. В другом случае результаты рандомизированного клинического исследования оказались отрицательными и не подтвердили пользу использования статинов у пациентов с вентиляторно-ассоциированной пневмонией [91]. В настоящее время нет клинических или экспериментальных доказательств того, что статины могут улучшить клиническое течение COVID-19. Но поскольку темпы острых событий и смертность, связанные с инфекцией COVID-19, чрезвычайно высоки у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (10,8%) и диабетом (7,3%), использующих статины в качестве первичной или вторичной профилактики, то этим пациентам следует продолжать лечение статинами при подозрении или диагностировании инфекции SARS-CoV-2 (<file:///C:/Users/User/Downloads/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>).

Статины метаболизируются в печени и могут повысить уровень трансаминазы у кардиопеченочных пациентов [92]. Данное обстоятельство указывает на необходимость обеспечения

строгой оценки и мониторинга терапии статинами пациентов с COVID-19, у которых обычно наблюдается повышение аминотрансфераз (аспартатаминотрансфераза и аланин аминотрансфераза), иногда со щелочной фосфатазой, а также повышение уровня общего билирубина, обуславливающих высокий риск гепатотоксичности [93, 94]. Таким образом, вопрос о том, может ли использование статинов *de novo* играть ключевую роль в предотвращении осложнений COVID-19 по-прежнему остается нерешенным и требует дальнейших исследований. С другой стороны, экспериментальные исследования подтвердили гипотезу, согласно которой ранняя и высокая доза статинов может быть полезной стратегией лечения MERS-COV-инфекций путем прямого воздействия на ось TLR-MYD88-NF- κ B, играющей ключевую роль при CoV-инфекциях [77, 95, 96].

Статины являются наиболее распространенными, одобренными FDA, препаратами, классифицированными как антагонисты TLR-MYD88; кроме того, в нормальных условиях статины не сильно изменяют уровни MYD88, тогда как во время стресса и гипоксии они поддерживают базальные уровни MYD88 [77]. Это подтверждает гипотезу о том, что статины могут защитить пациентов от COVID-19. Таким образом, предполагаемая регуляция пути MYD88 с помощью статинов может быть привлекательной областью исследований для изучения способов защиты врожденного иммунного ответа от новых респираторных вирусных инфекций, включая SARS-CoV-2.

Метформин Вирусы гриппа

Метформин, принадлежащий к гистондеацетилазам класса 1, является антигипергликемическим препаратом первой линии для пациентов с диабетом 2 типа (СД2), который может косвенно уменьшать хроническое воспаление за счет нормализации уровня глюкозы, либо непосредственно влияя на воспалительные пути. Недавно Saenwongsa с соавторами [97] показали, что после вакцинации трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа (TIV, trivalent inactivated influenza vaccine), как ответ антител IgG, так и экспрессия IFN- α были нарушены у пациентов с СД2, получавших метформин, посредством репрессии пути, опосредованного рапамицином (mTOR), и нарушен индекс avidности IgG, приводящий к повышенной чувствительности к H1N1 и инфекции H3N2. Это свидетельствует о том, что TIV не может быть использована для пациентов с СД2, получающих метформин, что диктует необходимость разработки более индивидуальной стратегии профилактики гриппа в группах повышенного риска. Метформин может восстановить ответы на вакцину против гриппа у пациентов с СД2 (леченных и не леченных метформином) за счет улучшения функции В-клеток посредством параллельного подавления воспаления и повышения уровня фосфорилирования АМПК (AMP activated protein kinase), метаболического фермента, участвующего также в ответах антител [78]. Понимание эффектов метформина на иммунную систему может быть использовано для перепрофилирования этого препарата с целью терапевтического вмешательства при воспалительных заболеваниях.

Заключение

Как уже было отмечено выше, на сегодняшний день не существует эффективного метода лечения SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, поэтому эпигенетические механизмы предрасположенности к легочным вирусным инфекциям требуют дальнейшего исследования. Очень важно понять, почему часть населения во время нынешней пандемии COVID-19

оказалась критически инфицированной при воздействии низкой вирусной нагрузки, в то время как реакция других субъектов была довольно слабой на воздействие даже очень высоких вирусных нагрузок. Для лучшей стратификации риска потребуются, во-первых, уточнение основных патогенетических механизмов действия SARS-CoV-2 на организм человека, а во-вторых, необходимо будет выяснить их влияние на индивидуальный генетический/эпигенетический фон и предрасполагающие кардио-метаболические заболевания, сильно коррелирующие с уровнем смертности, особенно у пожилых людей [99–100].

В этом плане представляет интерес препарат тоцилизумаб (TCZ) — один из самых многообещающих препаратов реперофилирования, находящийся в процессе клинического исследования с целью изучения его эффективности при лечении тяжелых госпитализированных пациентов с пневмонией. TCZ — гуманизированное моноклональное антитело, которое может противодействовать цитокиновому шторму, связанному с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [98].

Клинические исследования у пациентов с ревматоидным артритом продемонстрировали, что терапия TCZ может предотвратить кардиоваскулярную дисфункцию через два основных эпигенетически-зависимых механизма:

1) уменьшение НЕТоза (NETs, neutrophil extracellular traps) — нейтрофильных внеклеточных ловушек, играющих ключевую роль в развитии тромботических осложнений, приводящих к острой дыхательной недостаточности при COVID-19; и

2) повышение уровней miRNA-23, miRNA-146 и miRNA-223 в сыворотке крови [79].

В целом это предполагает, что TCZ может улучшить проатеросклеротический статус путем регуляции дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, воспаления и оксидативного стресса [79].

Проведение дальнейших клинических испытаний прояснило бы целесообразность реперофилирования TCZ, а также куркумина, апабеталона, метформина и статинов в качестве эффективных средств защиты врожденного иммунного ответа против тяжелых вирусных респираторных инфекций. Кроме того, важно помнить, что в эпоху сетевой медицины, инструменты предиктивного анализа играют определяющую роль в борьбе с пандемией COVID-19 путем предоставления карт человеческих белков, взаимодействующих с белками SARSCoV-2 [81], а также списка лекарственных препаратов-кандидатов и их потенциальных комбинаций, нацеленных на SARS-CoV-2 [101].

В конечном итоге, лишь выяснение всех молекулярных путей, лежащих в основе нарушения интерактома (совокупности всех молекул клетки, взаимодействующих друг с другом) человека [102], в частности, при COVID-19, позволит выработать действенную стратегию лечения этой тяжелой респираторной вирусной инфекции.

Список литературы:

1. Jhung M. A., Swerdlow D., Olsen S. J., Jernigan D., Biggerstaff M., Kamimoto L., ... Finelli L. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States // *Clinical Infectious Diseases*. 2011. V. 52. № suppl_1. P. S13-S26. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq008>
2. Li Q., Zhou L., Zhou M., Chen Z., Li F., Wu H., ... Feng Z. Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China // *New England Journal of Medicine*. 2014. V. 370. №6. P. 520-532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304617>

3. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D., Munster V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nature Reviews Microbiology*. 2016. V. 14. №8. P. 523. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
4. Perlman S. Another decade, another coronavirus. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
5. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., ... Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *New England journal of medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
6. Nicholls J. M., Poon L. L., Lee K. C., Ng W. F., Lai S. T., Leung C. Y., ... Peiris J. M. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome // *The Lancet*. 2003. V. 361. №9371. P. 1773-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13413-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7)
7. Bradley B. T., Bryan A. Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella // *Seminars in diagnostic pathology*. WB Saunders, 2019. V. 36. №3. P. 152-159. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.006>
8. Ding Y., He L. I., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., ... Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways // *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004. V. 203. №2. P. 622-630. <https://doi.org/10.1002/path.1560>
9. Tisoncik J. R., Korth M. J., Simmons C. P., Farrar J., Martin T. R., Katze M. G. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012. V. 76. №1. P. 16-32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
10. Tavares L. P., Teixeira M. M., Garcia C. C. The inflammatory response triggered by Influenza virus: a two edged sword // *Inflammation research*. 2017. V. 66. №4. P. 283-302. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0996-0>
11. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., ... Wu J. Coronavirus infections and immune responses // *Journal of medical virology*. 2020. V. 92. №4. P. 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
12. Zaim S., Chong J. H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response // *Current problems in cardiology*. 2020. P. 100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>
13. Schäfer A., Baric R. S. Epigenetic landscape during coronavirus infection // *Pathogens*. 2017. V. 6. №1. P. 8. <https://doi.org/10.3390/pathogens6010008>
14. Busslinger M., Tarakhovskiy A. Epigenetic control of immunity // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014. V. 6. №6. P. a019307. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019307>
15. Crimi E., Cirri S., Benincasa G., Napoli C. Epigenetics mechanisms in multiorgan dysfunction syndrome // *Anesthesia & Analgesia*. 2019. V. 129. №5. P. 1422-1432. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004331>
16. Crimi E., Benincasa G., Cirri S., Mutesi R., Faenza M., Napoli C. Clinical epigenetics and multidrug-resistant bacterial infections: host remodelling in critical illness // *Epigenetics*. 2020. V. 15. №10. P. 1021-1034. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1748918>
17. Comar C. E., Goldstein S. A., Li Y., Yount B., Baric R. S., Weiss S. R. Antagonism of dsRNA-induced innate immune pathways by NS4a and NS4b accessory proteins during MERS coronavirus infection // *MBio*. 2019. V. 10. №2. <https://doi.org/10.1128/mBio.00319-19>

18. Menachery V. D., Eisfeld A. J., Schäfer A., Josset L., Sims A. C., Prohl S., ... Baric R. S. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses // *MBio*. 2014. V. 5. №3. <https://doi.org/10.1128/mBio.01174-14>
19. Marazzi I., Ho J. S., Kim J., Manicassamy B., Dewell S., Albrecht R. A., ... Tarakhovsky A. Suppression of the antiviral response by an influenza histone mimic // *Nature*. 2012. V. 483. №7390. P. 428-433. <https://doi.org/10.1038/nature10892>
20. Qin S., Liu Y., Tempel W., Eram M. S., Bian C., Liu K., ... Min J. Structural basis for histone mimicry and hijacking of host proteins by influenza virus protein NS1 // *Nature communications*. 2014. V. 5. №1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1038/ncomms4952>
21. Ivashchenko A., Rakhmetullina A., Akimniyazova A., Aisina D., Pyrkova A. The miRNA complexes against coronaviruses COVID-19, SARS-CoV, and MERS-CoV. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19592/v1>
22. Liu Z., Wang J., Xu Y., Guo M., Mi K., Xu R., ... Hu Z. Implications of the virus-encoded miRNA and host miRNA in the pathogenicity of SARS-CoV-2 // *arXiv preprint arXiv:2004.04874*. 2020.
23. Vachharajani V., Liu T., McCall C. E. Epigenetic coordination of acute systemic inflammation: potential therapeutic targets // *Expert review of clinical immunology*. 2014. V. 10. №9. P. 1141-1150. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.943192>
24. Schiano C., Benincasa G., Franzese M., Della Mura N., Pane K., Salvatore M., Napoli C. Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases // *Pharmacology & therapeutics*. 2020. V. 210. P. 107514. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107514>
25. Pascua P. N. Q., Choi Y. K. Zoonotic infections with avian influenza A viruses and vaccine preparedness: a game of "mix and match" // *Clinical and experimental vaccine research*. 2014. V. 3. №2. P. 140. <http://dx.doi.org/10.7774/cevr.2014.3.2.140>
26. Claas E. C., Osterhaus A. D., Van Beek R., De Jong J. C., Rimmelzwaan G. F., Senne D. A., ... Webster R. G. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus // *The Lancet*. 1998. V. 351. №9101. P. 472-477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11212-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11212-0)
27. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans // *New England Journal of Medicine*. 2005. V. 353. №13. P. 1374-1385. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052211>
28. Abdel-Ghaffar A. N., Chotpitayasunondh T., Gao Z., Hayden F. G., Nguyen D. H., de Jong M. D., ... Uyeki T. M. Writing committee of the second world health organization consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans // *N Engl J Med*. 2008. V. 358. №3. P. 261-273.
29. Domínguez-Cherit G., Lapinsky S. E., Macias A. E., Pinto R., Espinosa-Perez L., de la Torre A., ... Fowler R. A. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico // *Jama*. 2009. V. 302. №17. P. 1880-1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1536>
30. Fatimah S. et al. Bridge Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation // *The new England journal of medicine*. 2009. V. 360. №25. P. 2605-2615.

31. Jain S., Kamimoto L., Bramley A. M., Schmitz A. M., Benoit S. R., Louie J., ... Finelli L. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 // *New England journal of medicine*. 2009. V. 361. №20. P. 1935-1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906695>
32. Kumar A. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada // *Jama*. 2009. V. 302. №17. P. 1872-1879. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.149>
33. ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand // *New England Journal of Medicine*. 2009. V. 361. №20. P. 1925-1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908481>
34. Dominguez-Cherit G., De la Torre A., Rishu A., Pinto R., Ñamendys-Silva S. A., Camacho-Ortiz A., ... Fowler R. A. Influenza A (H1N1pdm09)-related critical illness and mortality in Mexico and Canada, 2014 // *Critical care medicine*. 2016. V. 44. №10. P. 1861-1870. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001830>
35. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // *Nature Reviews Microbiology*. 2019. V. 17. №3. P. 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
36. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., ... Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *The lancet*. 2020. V. 395. №10224. P. 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
37. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K., ... Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV // *Journal of medical virology*. 2020. V. 92. №5. P. 491-494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
38. Li J. Y., You Z., Wang Q., Zhou Z. J., Qiu Y., Luo R., Ge X. Y. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future // *Microbes and infection*. 2020. V. 22. №2. P. 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.002>
39. Yin Y., Wunderink R. G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia // *Respirology*. 2018. V. 23. №2. P. 130-137. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>
40. Hui D. S., Azhar E. I., Kim Y. J., Memish Z. A., Oh M. D., Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission // *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. V. 18. №8. P. e217-e227. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)
41. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., ... Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The lancet*. 2020. V. 395. №10223. P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
42. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., ... Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *The lancet*. 2020. V. 395. №10223. P. 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
43. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J. X., ... Zhong N. S. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *New England journal of medicine*. 2020. V. 382. №18. P. 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
44. Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M., Crawford J. M., McGinn T., Davidson K. W., ... Zanos T. P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *Jama*. 2020. V. 323. №20. P. 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

45. Mehra M. R., Desai S. S., Kuy S., Henry T. D., Patel A. N. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19 // *New England Journal of Medicine*. 2020. V. 382. №25. P. e102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
46. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., ... Pesenti A. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *Jama*. 2020. V. 323. №16. P. 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
47. Chen T., Wu D. I., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., ... Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *bmj*. 2020. V. 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
48. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., ... Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *The Lancet infectious diseases*. 2020. V. 20. №4. P. 425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
49. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S. Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies // *Modern Pathology*. 2020. V. 33. №6. P. 1007-1014. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
50. Ng D. L., Al Hosani F., Keating M. K., Gerber S. I., Jones T. L., Metcalfe M. G., ... Zaki S. R. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014 // *The American journal of pathology*. 2016. V. 186. №3. P. 652-658. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.10.024>
51. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., ... Leong A. S. Y. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *Journal of Experimental Medicine*. 2005. V. 202. №3. P. 415-424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
52. Zhang H., Penninger J. M., Li Y., Zhong N., Slutsky A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // *Intensive care medicine*. 2020. V. 46. №4. P. 586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
53. Shang J., Wan Y., Luo C., Ye G., Geng Q., Auerbach A., Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. V. 117. №21. P. 11727-11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
54. Meyerholz D. K., Lambert A. M., McCray Jr P. B. Dipeptidyl peptidase 4 distribution in the human respiratory tract: implications for the Middle East respiratory syndrome // *The American journal of pathology*. 2016. V. 186. №1. P. 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.014>
55. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C. L., Abiona O., ... McLellan J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science*. 2020. V. 367. №6483. P. 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
56. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N. G., Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // *Antiviral research*. 2020. V. 176. P. 104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
57. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., ... Penninger J. M. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature*. 2005. V. 436. №7047. P. 112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
58. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., ... Penninger J. M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nature medicine*. 2005. V. 11. №8. P. 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>

59. Josset L., Menachery V. D., Gralinski L. E., Agnihothram S., Sova P., Carter V. S., ... Katze M. G. Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predicts potential antivirals and important differences with SARS coronavirus // *MBio*. 2013. V. 4. №3. <https://doi.org/10.1128/mBio.00165-13>
60. Faure E., Poissy J., Goffard A., Fournier C., Kipnis E., Titecat M., ... Guery B. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? // *PLoS one*. 2014. V. 9. №2. P. e88716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088716>
61. Wu R., Wang L., Kuo H. C. D., Shannar A., Peter R., Chou P. J., ... Kong A. N. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19 // *Current pharmacology reports*. 2020. V. 6. №3. P. 56-70. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
62. Gómez-Díaz E., Jordà M., Peinado M. A., Rivero A. Epigenetics of host-pathogen interactions: the road ahead and the road behind // *PLoS Pathog*. 2012. V. 8. №11. P. e1003007. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003007>
63. Iwasaki A., Foxman E. F., Molony R. D. Early local immune defences in the respiratory tract // *Nature Reviews Immunology*. 2017. V. 17. №1. P. 7. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.117>
64. Chiu C., Openshaw P. J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs // *Nature immunology*. 2015. V. 16. №1. P. 18-26. <https://doi.org/10.1038/ni.3056>
65. Li X., Fu Z., Liang H., Wang Y., Qi X., Ding M., ... Zhang C. Y. H5N1 influenza virus-specific miRNA-like small RNA increases cytokine production and mouse mortality via targeting poly (rC)-binding protein 2 // *Cell research*. 2018. V. 28. №2. P. 157-171. <https://doi.org/10.1038/cr.2018.3>
66. Sawalha A. H., Zhao M., Coit P., Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients // *Clinical Immunology*. 2020. V. 215. P. 108410. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>
67. Varble A., Chua M. A., Perez J. T., Manicassamy B., García-Sastre A. Engineered RNA viral synthesis of microRNAs // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. V. 107. №25. P. 11519-11524. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003115107>
68. Umbach J. L., Yen H. L., Poon L. L., Cullen B. R. Influenza A virus expresses high levels of an unusual class of small viral leader RNAs in infected cells // *MBio*. 2010. V. 1. №4. <https://doi.org/10.1128/mBio.00204-10>
69. Aguado L. C., tenOever B. RNA virus building blocks—miRNAs not included // *PLoS pathogens*. 2018. V. 14. №5. P. e1006963. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006963>
70. Chu H., Chan J. F. W., Wang Y., Yuen T. T. T., Chai Y., Hou Y., ... Yuen K. Y. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19 // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. V. 71. №6. P. 1400-1409. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
71. Corley M. J., Ndhlovu L. C. DNA methylation analysis of the COVID-19 host cell receptor, angiotensin I converting enzyme 2 gene (ACE2) in the respiratory system reveal age and gender differences. 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0295.v1>
72. Nehme Z., Pasquereau S., Herbein G. Control of viral infections by epigenetic-targeted therapy // *Clinical epigenetics*. 2019. V. 11. №1. P. 1-17. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0654-9>
73. Ivanov M., Barragan I., Ingelman-Sundberg M. Epigenetic mechanisms of importance for drug treatment // *Trends in pharmacological sciences*. 2014. V. 35. №8. P. 384-396. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.05.004>

74. Xu Y., Liu L. Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF- κ B signaling pathway // *Influenza and other respiratory viruses*. 2017. V. 11. №5. P. 457-463. <https://doi.org/10.1111/irv.12459>
75. Gordon D. E., Jang G. M., Bouhaddou M., Xu J., Obernier K., White K. M., ... Krogan N. J. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing // *Nature*. 2020. V. 583. №7816. P. 459-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
76. Lee C. S., Yi E. H., Lee J. K., Won C., Lee Y. J., Shin M. K., ... Ye S. K. Simvastatin suppresses RANTES-mediated neutrophilia in polyinosinic-polycytidylic acid-induced pneumonia // *European Respiratory Journal*. 2013. V. 41. №5. P. 1147-1156. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050612>
77. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of Middle East respiratory syndrome infection // *MBio*. 2015. V. 6. №4. <https://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>
78. Diaz A., Romero M., Vazquez T., Lechner S., Blomberg B. B., Frasca D. Metformin improves in vivo and in vitro B cell function in individuals with obesity and Type-2 Diabetes // *Vaccine*. 2017. V. 35. №20. P. 2694-2700. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.078>
79. Ruiz-Limón P., Ortega R., de la Rosa I. A., del Carmen Abalos-Aguilera M., Perez-Sanchez C., Jimenez-Gomez Y., ... Barbarroja N. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation // *Translational Research*. 2017. V. 183. P. 87-103. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.003>
80. Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S., Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
81. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science*. 2020. V. 367. №6485. P. 1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
82. Napoli C., Benincasa G., Schiano C., Salvatore M. Differential epigenetic factors in the prediction of cardiovascular risk in diabetic patients // *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020. V. 6. №4. P. 239-247. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz062>
83. Black S., Nicolay U., Del Giudice G., Rappuoli R. Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals // *The Journal of infectious diseases*. 2016. V. 213. №8. P. 1224-1228. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv456>
84. Mehrbod P., Omar A. R., Hair-Bejo M., Haghani A., Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza // *BioMed research international*. 2014. V. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/872370>
85. Omer S. B., Phadke V. K., Bednarczyk R. A., Chamberlain A. T., Brosseau J. L., Orenstein W. A. Impact of statins on influenza vaccine effectiveness against medically attended acute respiratory illness // *The Journal of infectious diseases*. 2016. V. 213. №8. P. 1216-1223. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv457>
86. McLean H. Q., Chow B. D., VanWormer J. J., King J. P., Belongia E. A. Effect of statin use on influenza vaccine effectiveness // *The Journal of infectious diseases*. 2016. V. 214. №8. P. 1150-1158. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw335>
87. Izurieta H. S., Chillarige Y., Kelman J. A., Forshee R., Qiang Y., Wernecke M., ... Shay D. K. Statin use and risks of influenza-related outcomes among older adults receiving standard-dose or high-dose influenza vaccines through Medicare during 2010–2015 // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. V. 67. №3. P. 378-387. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy100>

88. DiazGranados C. A., Dunning A. J., Kimmel M., Kirby D., Treanor J., Collins A., ... Talbot H. K. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults // *New England Journal of Medicine*. 2014. V. 371. №7. P. 635-645. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>
89. Makris D., Manoulakas E., Komnos A., Papakrivou E., Tzovaras N., Hovas A., ... Zakyntinos E. Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: open-label, randomized study // *Critical care medicine*. 2011. V. 39. №11. P. 2440-2446. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318225742c>
90. Douglas I., Evans S., Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study // *Bmj*. 2011. V. 342. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1642>
91. Papazian L., Roch A., Charles P. E., Penot-Ragon C., Perrin G., Roulier P., ... Forel J. M. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial // *Jama*. 2013. V. 310. №16. P. 1692-1700. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280031>
92. Benincasa G., Cuomo O., Vasco M., Vennarecci G., Canonico R., Della Mura N., ... Napoli C. Epigenetic-sensitive challenges of cardiohepatic interactions: clinical and therapeutic implications in heart failure patients // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001867>
93. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., ... Cheng J. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. V. 18. №7. P. 1561-1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
94. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // *Liver International*. 2020. V. 40. №5. P. 998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
95. Gallelli L., Falcone D., Scaramuzzino M., Pelaia G., D'Agostino B., Mesuraca M., ... Savino R. Effects of simvastatin on cell viability and proinflammatory pathways in lung adenocarcinoma cells exposed to hydrogen peroxide // *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2014. V. 15. №1. P. 1-12. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-67>
96. Yuan X., Deng Y., Guo X., Shang J., Zhu D., Liu H. Atorvastatin attenuates myocardial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats: partly involvement of TLR-4/MYD88 pathway // *Biochemical and biophysical research communications*. 2014. V. 446. №1. P. 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.091>
97. Saenwongsa W., Nithichanon A., Chittaganpitch M., Buayai K., Kewcharoenwong C., Thumrongwilainet B., ... Lertmemongkolchai G. Metformin-induced suppression of IFN- α via mTORC1 signalling following seasonal vaccination is associated with impaired antibody responses in type 2 diabetes // *Scientific reports*. 2020. V. 10. №1. P. 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60213-0>
98. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy // *Jama*. 2001. V. 286. №17. P. 2107-2113. <https://doi.org/10.1001/jama.286.17.2107>
99. Napoli C., Tritto I., Benincasa G., Mansueto G., Ambrosio G. Cardiovascular involvement during COVID-19 and clinical implications in elderly patients. A review // *Annals of Medicine and Surgery*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.054>
100. Mansueto G., Niola M., Napoli C. Can COVID 2019 disease induces a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases? // *Pathology-Research and Practice*. 2020. P. 153086. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153086>

101. Zhou Y., Hou Y., Shen J., Huang Y., Martin W., Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 // *Cell discovery*. 2020. V. 6. №1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>

102. Silverman E. K., Schmidt H. H., Anastasiadou E., Altucci L., Angelini M., Badimon L., ... Baumbach J. Molecular networks in Network Medicine: Development and applications // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2020. V. 12. №6. P. e1489. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1489>

References:

1. Jhung, M. A., Swerdlow, D., Olsen, S. J., Jernigan, D., Biggerstaff, M., Kamimoto, L., ... & Finelli, L. (2011). Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 52(suppl_1), S13-S26. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq008>

2. Li, Q., Zhou, L., Zhou, M., Chen, Z., Li, F., Wu, H., ... & Feng, Z. (2014). Epidemiology of human infections with avian influenza A (H7N9) virus in China. *New England Journal of Medicine*, 370(6), 520-532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304617>

3. De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>

4. Perlman, S. (2020). Another decade, another coronavirus. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>

5. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

6. Nicholls, J. M., Poon, L. L., Lee, K. C., Ng, W. F., Lai, S. T., Leung, C. Y., ... & Peiris, J. M. (2003). Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 361(9371), 1773-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13413-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7)

7. Bradley, B. T., & Bryan, A. (2019, May). Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. In *Seminars in diagnostic pathology*, 36(3). 152-159. WB Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.006>

8. Ding, Y., He, L. I., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., ... & Jiang, S. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 622-630. <https://doi.org/10.1002/path.1560>

9. Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 76(1), 16-32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>

10. Tavares, L. P., Teixeira, M. M., & Garcia, C. C. (2017). The inflammatory response triggered by Influenza virus: a two edged sword. *Inflammation research*, 66(4), 283-302. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0996-0>

11. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., ... & Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*, 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>

12. Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). COVID-19 and multi-organ response. *Current problems in cardiology*, 100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>

13. Schäfer, A., & Baric, R. S. (2017). Epigenetic landscape during coronavirus infection. *Pathogens*, 6(1), 8. <https://doi.org/10.3390/pathogens6010008>
14. Busslinger, M., & Tarakhovsky, A. (2014). Epigenetic control of immunity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(6), a019307. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019307>
15. Crimi, E., Cirri, S., Benincasa, G., & Napoli, C. (2019). Epigenetics mechanisms in multiorgan dysfunction syndrome. *Anesthesia & Analgesia*, 129(5), 1422-1432. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004331>
16. Crimi, E., Benincasa, G., Cirri, S., Mutesi, R., Faenza, M., & Napoli, C. (2020). Clinical epigenetics and multidrug-resistant bacterial infections: host remodelling in critical illness. *Epigenetics*, 15(10), 1021-1034. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1748918>
17. Comar, C. E., Goldstein, S. A., Li, Y., Yount, B., Baric, R. S., & Weiss, S. R. (2019). Antagonism of dsRNA-induced innate immune pathways by NS4a and NS4b accessory proteins during MERS coronavirus infection. *MBio*, 10(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00319-19>
18. Menachery, V. D., Einfeld, A. J., Schäfer, A., Josset, L., Sims, A. C., Proll, S., ... & Baric, R. S. (2014). Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *MBio*, 5(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.01174-14>
19. Marazzi, I., Ho, J. S., Kim, J., Manicassamy, B., Dewell, S., Albrecht, R. A., ... & Tarakhovsky, A. (2012). Suppression of the antiviral response by an influenza histone mimic. *Nature*, 483(7390), 428-433. <https://doi.org/10.1038/nature10892>
20. Qin, S., Liu, Y., Tempel, W., Eram, M. S., Bian, C., Liu, K., ... & Min, J. (2014). Structural basis for histone mimicry and hijacking of host proteins by influenza virus protein NS1. *Nature communications*, 5(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/ncomms4952>
21. Ivashchenko, A., Rakhmetullina, A., Akimniyazova, A., Aisina, D., & Pyrkova, A. (2020). The miRNA complexes against coronaviruses COVID-19, SARS-CoV, and MERS-CoV. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19592/v1>
22. Liu, Z., Wang, J., Xu, Y., Guo, M., Mi, K., Xu, R., ... & Hu, Z. (2020). Implications of the virus-encoded miRNA and host miRNA in the pathogenicity of SARS-CoV-2. *arXiv preprint arXiv:2004.04874*.
23. Vachharajani, V., Liu, T., & McCall, C. E. (2014). Epigenetic coordination of acute systemic inflammation: potential therapeutic targets. *Expert review of clinical immunology*, 10(9), 1141-1150. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.943192>
24. Schiano, C., Benincasa, G., Franzese, M., Della Mura, N., Pane, K., Salvatore, M., & Napoli, C. (2020). Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases. *Pharmacology & therapeutics*, 210, 107514. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107514>
25. Pascua, P. N. Q., & Choi, Y. K. (2014). Zoonotic infections with avian influenza A viruses and vaccine preparedness: a game of "mix and match". *Clinical and experimental vaccine research*, 3(2), 140. <http://dx.doi.org/10.7774/cevr.2014.3.2.140>
26. Claas, E. C., Osterhaus, A. D., Van Beek, R., De Jong, J. C., Rimmelzwaan, G. F., Senne, D. A., ... & Webster, R. G. (1998). Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*, 351(9101), 472-477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11212-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11212-0)
27. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. (2005). Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 353(13), 1374-1385. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052211>

28. Abdel-Ghafar, A. N., Chotpitayasunondh, T., Gao, Z., Hayden, F. G., Nguyen, D. H., de Jong, M. D., ... & Uyeki, T. M. (2008). Writing committee of the second world health organization consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*, 358(3), 261-273.
29. Domínguez-Cherit, G., Lapinsky, S. E., Macias, A. E., Pinto, R., Espinosa-Perez, L., de la Torre, A., ... & Fowler, R. A. (2009). Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *Jama*, 302(17), 1880-1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1536>
30. Fatimah, S., Dawood, M. D., Seema Jain, L. F., Michael, W. S., & Stephen Lindstrom, R. J. G. (2009). Bridge Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation. *The new England journal of medicine*, 360(25), 2605-2615.
31. Jain, S., Kamimoto, L., Bramley, A. M., Schmitz, A. M., Benoit, S. R., Louie, J., ... & Finelli, L. (2009). Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *New England journal of medicine*, 361(20), 1935-1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906695>
32. Kumar, A., Zarychanski, R., Pinto, R., Cook, D. J., Marshall, J., Lacroix, J., ... & Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. (2009). Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *Jama*, 302(17), 1872-1879. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.149>
33. ANZIC Influenza Investigators. (2009). Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *New England Journal of Medicine*, 361(20), 1925-1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908481>
34. Dominguez-Cherit, G., De la Torre, A., Rishu, A., Pinto, R., Ñamendys-Silva, S. A., Camacho-Ortiz, A., ... & Fowler, R. A. (2016). Influenza A (H1N1pdm09)-related critical illness and mortality in Mexico and Canada, 2014. *Critical care medicine*, 44(10), 1861-1870. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001830>
35. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
36. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
37. Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., ... & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of medical virology*, 92(5), 491-494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
38. Li, J. Y., You, Z., Wang, Q., Zhou, Z. J., Qiu, Y., Luo, R., & Ge, X. Y. (2020). The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes and infection*, 22(2), 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.002>
39. Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23(2), 130-137. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>
40. Hui, D. S., Azhar, E. I., Kim, Y. J., Memish, Z. A., Oh, M. D., & Zumla, A. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(8), e217-e227. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)

41. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
42. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
43. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
44. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., ... & Zanos, T. P. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 323(20), 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
45. Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henry, T. D., & Patel, A. N. (2020). Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), e102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
46. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., ... & Pesenti, A. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323(16), 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
47. Chen, T., Wu, D. I., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., ... & Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
48. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 20(4), 425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
49. Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., & Xiao, S. Y. (2020). Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*, 33(6), 1007-1014. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
50. Ng, D. L., Al Hosani, F., Keating, M. K., Gerber, S. I., Jones, T. L., Metcalfe, M. G., ... & Zaki, S. R. (2016). Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *The American journal of pathology*, 186(3), 652-658. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.10.024>
51. Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., ... & Leong, A. S. Y. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3), 415-424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
52. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*, 46(4), 586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
53. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(21), 11727-11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>

54. Meyerholz, D. K., Lambertz, A. M., & McCray Jr, P. B. (2016). Dipeptidyl peptidase 4 distribution in the human respiratory tract: implications for the Middle East respiratory syndrome. *The American journal of pathology*, 186(1), 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.014>
55. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
56. Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral research*, 176, 104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
57. Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., ... & Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
58. Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... & Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
59. Josset, L., Menachery, V. D., Gralinski, L. E., Agnihothram, S., Sova, P., Carter, V. S., ... & Katze, M. G. (2013). Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predicts potential antivirals and important differences with SARS coronavirus. *MBio*, 4(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00165-13>
60. Faure, E., Poissy, J., Goffard, A., Fournier, C., Kipnis, E., Titecat, M., ... & Guery, B. (2014). Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PloS one*, 9(2), e88716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088716>
61. Wu, R., Wang, L., Kuo, H. C. D., Shannar, A., Peter, R., Chou, P. J., ... & Kong, A. N. (2020). An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Current pharmacology reports*, 6(3), 56-70. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
62. Gómez-Díaz, E., Jordà, M., Peinado, M. A., & Rivero, A. (2012). Epigenetics of host-pathogen interactions: the road ahead and the road behind. *PLoS Pathog*, 8(11), e1003007. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003007>
63. Iwasaki, A., Foxman, E. F., & Molony, R. D. (2017). Early local immune defences in the respiratory tract. *Nature Reviews Immunology*, 17(1), 7. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.117>
64. Chiu, C., & Openshaw, P. J. (2015). Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nature immunology*, 16(1), 18-26. <https://doi.org/10.1038/ni.3056>
65. Li, X., Fu, Z., Liang, H., Wang, Y., Qi, X., Ding, M., ... & Zhang, C. Y. (2018). H5N1 influenza virus-specific miRNA-like small RNA increases cytokine production and mouse mortality via targeting poly (rC)-binding protein 2. *Cell research*, 28(2), 157-171. <https://doi.org/10.1038/cr.2018.3>
66. Sawalha, A. H., Zhao, M., Coit, P., & Lu, Q. (2020). Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clinical Immunology*, 215, 108410. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>
67. Varble, A., Chua, M. A., Perez, J. T., Manicassamy, B., & García-Sastre, A. (2010). Engineered RNA viral synthesis of microRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(25), 11519-11524. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003115107>
68. Umbach, J. L., Yen, H. L., Poon, L. L., & Cullen, B. R. (2010). Influenza A virus expresses high levels of an unusual class of small viral leader RNAs in infected cells. *MBio*, 1(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.00204-10>

69. Aguado, L. C., & tenOever, B. (2018). RNA virus building blocks—miRNAs not included. *PLoS pathogens*, *14*(5), e1006963. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006963>
70. Chu, H., Chan, J. F. W., Wang, Y., Yuen, T. T. T., Chai, Y., Hou, Y., ... & Yuen, K. Y. (2020). Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(6), 1400-1409. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
71. Corley, M. J., & Ndhlovu, L. C. (2020). DNA methylation analysis of the COVID-19 host cell receptor, angiotensin I converting enzyme 2 gene (ACE2) in the respiratory system reveal age and gender differences. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0295.v1>
72. Nehme, Z., Pasquereau, S., & Herbein, G. (2019). Control of viral infections by epigenetic-targeted therapy. *Clinical epigenetics*, *11*(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0654-9>
73. Ivanov, M., Barragan, I., & Ingelman-Sundberg, M. (2014). Epigenetic mechanisms of importance for drug treatment. *Trends in pharmacological sciences*, *35*(8), 384-396. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.05.004>
74. Xu, Y., & Liu, L. (2017). Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Influenza and other respiratory viruses*, *11*(5), 457-463. <https://doi.org/10.1111/irv.12459>
75. Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., White, K. M., ... & Krogan, N. J. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, *583*(7816), 459-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
76. Lee, C. S., Yi, E. H., Lee, J. K., Won, C., Lee, Y. J., Shin, M. K., ... & Ye, S. K. (2013). Simvastatin suppresses RANTES-mediated neutrophilia in polyinosinic-polycytidylic acid-induced pneumonia. *European Respiratory Journal*, *41*(5), 1147-1156. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050612>
77. Yuan, S. (2015). Statins may decrease the fatality rate of Middle East respiratory syndrome infection. *MBio*, *6*(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>
78. Diaz, A., Romero, M., Vazquez, T., Lechner, S., Blomberg, B. B., & Frasca, D. (2017). Metformin improves in vivo and in vitro B cell function in individuals with obesity and Type-2 Diabetes. *Vaccine*, *35*(20), 2694-2700. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.078>
79. Ruiz-Limón, P., Ortega, R., de la Rosa, I. A., del Carmen Abalos-Aguilera, M., Perez-Sanchez, C., Jimenez-Gomez, Y., ... & Barbarroja, N. (2017). Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Translational Research*, *183*, 87-103. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.003>
80. Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
81. Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, *367*(6485), 1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
82. Napoli, C., Benincasa, G., Schiano, C., & Salvatore, M. (2020). Differential epigenetic factors in the prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, *6*(4), 239-247. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz062>

83. Black, S., Nicolay, U., Del Giudice, G., & Rappuoli, R. (2016). Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals. *The Journal of infectious diseases*, 213(8), 1224-1228. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv456>
84. Mehrbod, P., Omar, A. R., Hair-Bejo, M., Haghani, A., & Ideris, A. (2014). Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *BioMed research international*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/872370>
85. Omer, S. B., Phadke, V. K., Bednarczyk, R. A., Chamberlain, A. T., Brosseau, J. L., & Orenstein, W. A. (2016). Impact of statins on influenza vaccine effectiveness against medically attended acute respiratory illness. *The Journal of infectious diseases*, 213(8), 1216-1223. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv457>
86. McLean, H. Q., Chow, B. D., VanWormer, J. J., King, J. P., & Belongia, E. A. (2016). Effect of statin use on influenza vaccine effectiveness. *The Journal of infectious diseases*, 214(8), 1150-1158. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw335>
87. Izurieta, H. S., Chillarige, Y., Kelman, J. A., Forshee, R., Qiang, Y., Wernecke, M., ... & Shay, D. K. (2018). Statin use and risks of influenza-related outcomes among older adults receiving standard-dose or high-dose influenza vaccines through Medicare during 2010-2015. *Clinical Infectious Diseases*, 67(3), 378-387. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy100>
88. DiazGranados, C. A., Dunning, A. J., Kimmel, M., Kirby, D., Treanor, J., Collins, A., ... & Talbot, H. K. (2014). Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine*, 371(7), 635-645. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>
89. Makris, D., Manoulakas, E., Komnos, A., Papakrivou, E., Tzovaras, N., Hovas, A., ... & Zakynthinos, E. (2011). Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: open-label, randomized study. *Critical care medicine*, 39(11), 2440-2446. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318225742c>
90. Douglas, I., Evans, S., & Smeeth, L. (2011). Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *Bmj*, 342. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1642>
91. Papazian, L., Roch, A., Charles, P. E., Penot-Ragon, C., Perrin, G., Roulier, P., ... & Forel, J. M. (2013). Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *Jama*, 310(16), 1692-1700. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280031>
92. Benincasa, G., Cuomo, O., Vasco, M., Vennarecci, G., Canonico, R., Della Mura, N., ... & Napoli, C. (2020). Epigenetic-sensitive challenges of cardiohepatic interactions: clinical and therapeutic implications in heart failure patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001867>
93. Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., ... & Cheng, J. (2020). Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(7), 1561-1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
94. Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40(5), 998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
95. Gallelli, L., Falcone, D., Scaramuzzino, M., Pelaia, G., D'Agostino, B., Mesuraca, M., ... & Savino, R. (2014). Effects of simvastatin on cell viability and proinflammatory pathways in lung adenocarcinoma cells exposed to hydrogen peroxide. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 15(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-67>

96. Yuan, X., Deng, Y., Guo, X., Shang, J., Zhu, D., & Liu, H. (2014). Atorvastatin attenuates myocardial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats: partly involvement of TLR-4/MYD88 pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 446(1), 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.091>
97. Saenwongsa, W., Nithichanon, A., Chittaganpitch, M., Buayai, K., Kewcharoenwong, C., Thumrongwilainet, B., ... & Lertmemongkolchai, G. (2020). Metformin-induced suppression of IFN- α via mTORC1 signalling following seasonal vaccination is associated with impaired antibody responses in type 2 diabetes. *Scientific reports*, 10(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60213-0>
98. Lindmark, E., Diderholm, E., Wallentin, L., & Siegbahn, A. (2001). Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *Jama*, 286(17), 2107-2113. <https://doi.org/10.1001/jama.286.17.2107>
99. Napoli, C., Tritto, I., Benincasa, G., Mansueto, G., & Ambrosio, G. (2020). Cardiovascular involvement during COVID-19 and clinical implications in elderly patients. A review. *Annals of Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.054>
100. Mansueto, G., Niola, M., & Napoli, C. (2020). Can COVID 2019 disease induces a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases?. *Pathology-Research and Practice*, 153086. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153086>
101. Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., & Cheng, F. (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell discovery*, 6(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>
102. Silverman, E. K., Schmidt, H. H., Anastasiadou, E., Altucci, L., Angelini, M., Badimon, L., ... & Baumbach, J. (2020). Molecular networks in Network Medicine: Development and applications. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 12(6), e1489. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1489>

Работа поступила
в редакцию 17.02.2021 г.

Принята к публикации
22.02.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Тяжелые респираторно-вирусные инфекции: эпигенетические механизмы предрасположенности и возможности эпигенетически-направленной терапии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №3. С. 136-160. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/13>

Cite as (APA):

Aitbaev, K., Murkamilov, I., Fomin, V., Murkamilova, Zh., & Yusupov, F. (2021). Severe Respiratory Viral Infections: Epigenetic Mechanisms of Predisposition and the Possibilities of Epigenetically Targeted Therapy. *Bulletin of Science and Practice*, 7(3), 136-160. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/13>