

УДК 616.9; 612.017.1; 571.27

DOI: 10.14427/jipai.2020.2.84

COVID-19 и система комплемента: окно возможностей

И.М. Воронцова

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

COVID-19 and complement system: a window of opportunities

I.M. Vorontsova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Аннотация

В статье проводится обзор иностранной литературы о роли системы комплемента при заболеваниях COVID-19 и SARS (тяжелый острый респираторный синдром), вызванных, соответственно, SARS-CoV-2 и SARS-CoV. Рассматриваются пути активации комплемента, взаимодействие вирусных частиц с компонентами комплемента и возможности таргетной терапии, в том числе, препаратами моноклональных антител. Обсуждается роль маннозо-связывающего лектина (MBL), сывороточный уровень которого может служить индикатором степени риска заражения указанными вирусами.

Ключевые слова

COVID-19, SARS, система комплемента, маннозо-связывающий лектин, таргетная терапия.

Введение

Появление в конце 2019 года новой коронавирусной инфекции COVID-19, ведущим проявлением которой является пневмония с быстрым течением и переходом в тяжелые и фатальные формы с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), заставило ученых и врачей всего мира искать способы борьбы с этой патологией.

Терапевтический подход при COVID-19 формируется эмпирически. В настоящий момент тактика лечения предполагает воздействие на патогенетические механизмы более, чем устранение инфекции как таковой, поскольку нарушение функции легких связывают со срывом иммунного ответа в большей степени, нежели с вирусной нагрузкой. В связи с этим изучаются различные звенья патогенеза заболевания и вовлечение в

Summary

The article reviews international publications on the role of complement system in COVID-19 and SARS (severe acute respiratory syndrome) infectious disease caused by SARS-CoV-2 and SARS-CoV, respectively. The ways of complement activation, the interaction of viral particles with complement components and the possibility of targeted therapy, including the use of monoclonal antibody preparations, are examined. The role of mannose-binding lectin (MBL) and its serum level as the risk degree indicator of infection with mentioned coronaviruses is discussed.

Keywords

COVID-19, SARS, complement system, mannose-binding lectin, targeted therapy.

них тех или иных компонентов иммунной системы [1].

Возбудитель SARS-CoV-2

Коронавирусная болезнь 2019 – (COVID-19) – вызвана коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома – 2 (SARS-CoV-2) [2]. Следует отметить, что работ по SARS-CoV-2 пока недостаточно, и исследователи проводят аналогии между SARS-CoV и SARS-CoV-2, основываясь на сходстве структурных компонентов этих вирусов. Было показано, что геномная последовательность SARS-CoV-2 на 79,6% идентична таковой SARS-CoV [3].

SARS-CoV-2 – это одноцепочечный РНК вирус, две трети генома которого ответственны за транскрипцию генома и репликацию, а остальная часть кодирует структурные белки S (спайк – шип), E

(оболочка), М (мембрана) и N (нуклеокапсид) [4]. В работах по изучению вируса SARS-CoV было показано, что из перечисленных четырех структурных белков самыми иммуногенными являются S и N. Данный факт использован в разработке лабораторных диагностических систем для выявления IgM и IgG, выработанных к этим антигенам коронавируса. Антитела к S и N белкам оказались чувствительными диагностическими лабораторными маркерами SARS-CoV [5]. Изучение ответа при COVID-19 с использованием рекомбинантного нуклеокапсидного (N) белка SARS-CoV-2 показало аналогичные результаты [6].

При явном сходстве патогенетического фактора и развивающейся клинической картины у пациентов при SARS-CoV и SARS-CoV-2, тем не менее, были обнаружены существенные отличия. В то время как в одних случаях COVID-19 при аутопсии обнаруживали характерные для ОРДС изменения, ранее обнаруженные при SARS-CoV, [7, 8], в других случаях типичных для классического ОРДС вирусных цитопатических изменений, диффузных повреждений альвеол и образования гиалиновых мембран, воспаления и гиперплазии пневмоцитов II типа не наблюдалось. Картина поражения легких в этих случаях COVID-19, изученная при биопсии и аутопсии, описана как, преимущественно, воспалительное повреждение капилляров межальвеолярных перегородок со значительным пристеночным и просветным отложением в них фибрина и импрегнацией межальвеолярных перегородок нейтрофилами [9]. Обнаруженные повреждения в легких сопровождались значительными отложениями в микроциркуляторном русле терминальных компонентов комплемента C5b-9, а также C4d, MBL (маннозо-связывающего лектина) и связанной с ним сериновой протеазы MASP в микроциркуляторном русле, что свидетельствовало о системной активации альтернативного и лектинового путей активации комплемента [9].

Спектр внелегочных поражений при COVID-19 достаточно широк. Обращает на себя внимание формирование тромботических осложнений при тяжелых случаях COVID-19 [10]. Тромботическая микроангиопатия при аутопсии пациентов с COVID-19 обнаруживается в сосудах легких, почек, сердца, кожи [8]. Картина повреждений оказывается сходной с таковой при атипичном гемолитико-уремическом синдроме [10], что обратило внимание исследователей на возможное вовлечение системы комплемента в патогенетические механизмы при SARS-CoV-2.

Система комплемента и тяжелая коронавирусная инфекция

Система комплемента – это группа сывороточных белков, относящихся к гамма-фракции глобулинов сыворотки крови, компонент врожденного иммунитета. Комплемент служит связующим звеном между механизмами врожденного и приобретенного иммунитета, регулируя эффективные механизмы специфического гуморального и клеточного ответа. Основные функции комплемента – это элиминация патогенов путем их лизиса или опсонизации, клиренс иммунных комплексов и участие в процессе воспаления. Система комплемента играет важную роль в быстром иммунном ответе на инфекционные агенты бактериальной, вирусной и грибковой природы, но, кроме этого, оказывается вовлеченной в механизмы ишемических, воспалительных и аутоиммунных повреждений [11].

Комплемент может активироваться по 3 путям: классическому, альтернативному и маннозному (или лектиновому). Они различаются способом изначальной активации, но затем сходятся в точке, с которой начинается так называемый общий путь. Заканчивается каждый путь активации образованием мембрано-атакующего комплекса C5b-C6-C7-C8-поли C9 или C5b-C9, который встраивается в мембрану клетки-мишени и приводит к ее гибели путем лизиса.

Исследование активации комплемента при инфекции SARS-CoV выявило, что активация C3-компонента комплемента усугубляет течение ОРДС [12]. Авторы в экспериментах на мышах показали, что комплемент в ответ на SARS-CoV может активироваться разными путями, тем не менее, компонент C3 является ключевым звеном вне зависимости от пути активации комплемента. В альтернативном пути он служит отправной точкой, с которой начинается каскад активации комплемента. Запуск классического и лектинового путей хоть и начинается по-разному, но с момента вступления в процесс C3 компонента, активация развивается по так называемому общему пути.

Поскольку данные литературы в отношении роли комплемента при SARS-CoV были противоречивыми, указывавшими как на протективное, так и на усугубляющее клиническую картину действие, была проведена серия экспериментов с мышами, не способными вырабатывать C3 компонент комплемента. [12]. В эксперименте было показано, что мыши с генетически обусловленным дефицитом C3, инфицированные SARS-CoV, практически не теряли в весе, а функция

дыхания у них нарушалась в меньшей степени, чем у мышей контрольной группы несмотря на эквивалентную вирусную нагрузку в легких. В опытной группе инфильтрация легочной ткани нейтрофилами и воспалительными моноцитами была менее выражена, чем в контрольной группе. Исследование цитокинов в легких и сыворотке крови выявило значительно повышенные уровни хемокинов как в контрольной, так и в опытной группе, тогда как выработка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и провоспалительных цитокинов (интерлейкина - 6, фактора некроза опухоли – альфа и интерлейкина – 1а) была более выражена у мышей контрольной группы [12]. Стоит отметить, что указанные цитокины играют важную роль в выработке, привлечении и дифференцировке нейтрофилов, играющих роль фактора, усугубляющего развитие воспалительных изменений в легких и легочных капиллярах при COVID-19 [9].

Принимая во внимание генетическое сходство SARS CoV и SARS CoV-2, можно предполагать существование подобного сценария и при COVID-19. При таком допущении можно рассчитывать на то, что ингибирование C3 может уменьшать воспалительные осложнения в легких или, будучи примененным в момент появления первых симптомов ухудшения состояния больного, сможет предотвратить развитие фатального сценария при действии SARS CoV-2. Практика показала, что препараты, ингибирующие C3, могут применяться и у пациентов с осложненным течением COVID-пневмонии с сопутствующей сосудистой патологией. C3-ингибитор АМУ-101 на основе компстатина, находящийся во 2 фазе клинически испытаний, был успешно применен в экспериментальном лечении пациента с ОРДС при тяжелой COVID-19-пневмонии [13]. На основании данного экспериментального лечения авторы констатируют, что использование C3-ингибитора АМУ-101 является безопасным, сопровождается благоприятной трансформацией клинической картины болезни и улучшением состояния пациента с гипервоспалительным синдромом при тяжелой COVID-19 пневмонии.

Изучение роли комплемента в патогенезе заболеваний проводилось и раньше, привлекая особое внимание к его исследованию при тяжелой патологии. При моделировании жизнеугрожающих для человека состояний на животных было показано, что при вызванном травмой геморрагическом шоке связывание C3-компонента комплемента пептидным C3-ингибитором обеспечивало раннюю защиту органов, уменьшая

системное воспаление и тромбозы, тем самым указывая на C3 как на возможную мишень терапии при полиорганной недостаточности [14]. В экспериментальной модели сепсиса у приматов ингибирование комплемента на уровне C3 [15] или C5 [16] дало многообещающие результаты. Будучи примененным на ранней стадии развития заболевания, это поддерживало целостность жизненно важных органов и уменьшало тромбо-воспалительные повреждения.

Таргетная терапия, направленная на блокирование C5 с помощью гуманизированного моноклонального антитела экулизмаб, успешно применяется при атипичном гемолитико-уремическом синдроме и, по мнению исследователей, может быть рассмотрена в лечении пациентов с COVID-19 [9, 17].

Роль анафилоксинов при SARS и COVID-19

В процессе активации комплемента образуются анафилоксины C3а, C4а и C5а. Самым мощным из них считается C5а. Эти молекулы обладают рядом важных свойств. Они увеличивают проницаемость капилляров и вызывают отек тканей, способствуют дегрануляции тучных клеток, осуществляют хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления. Ранее было показано, что сывороточный уровень C5а служит прогностическим маркером развития ОРДС - наиболее частой причины смерти пациентов, зараженных высокопатогенными вирусами [18]. Анафилоксин C5а участвует в патогенезе ОРДС, привлекая нейтрофилы в легкие, где они, активируясь, повреждают эндотелий. [19, 20]. Сочетание активации комплемента и нейтрофилов увеличивает проницаемость сосудов при SARS-CoV инфекции и является плохим прогностическим признаком [21-23].

Высокие уровни C5а, обнаруженные при острых заболеваниях легких, вызванных высокопатогенными вирусами, служат доказательством чрезмерной активации комплемента. При этом, C5а в высоких концентрациях проявляет мощную биологическую активность в активации фагоцитарных клеток, образовании свободных радикалов и воспалительных реакций, называемых «цитокиновым штормом» [24]. Значительно повышенный уровень C5а в сыворотке наблюдается у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [25], а у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, кроме того, обнаруживается увеличение уровня C5b-C9, причем изменения последнего параметра оказываются более выраженными в группе пациентов с тяжелым течением заболевания [26].

Приведенные данные показывают, что чрезмерная активация комплемента часто обнаруживается у пациентов с COVID-19, является важным звеном патогенеза и, по всей видимости, участвует в развитии клинических осложнений. Данное наблюдение позволило исследователям сделать попытку применения в терапии COVID-19 моноклональных антител против C5 и C5a. Рекомбинантные антитела BDB-001 против C5a, проходившие 1 фазу клинических испытаний для лечения гнойного гидраденита, оказались эффективными при их назначении критически больным пациентам с COVID-19. Улучшение функции легких, нормализация температуры и биохимических показателей уже на 2-й день применения препарата подтвердило роль C5a как повреждающего фактора в патогенезе COVID-19 и открыло еще одну нишу возможного использования препарата при лечении тяжелых пациентов с этим заболеванием [25]. Экспериментальное антитело против C5a показало быстрый и многообещающий эффект, превосходящий ожидания врачей-клиницистов. Хотя окончательная эффективность препарата будет выяснена по завершении клинического испытания, стоит ожидать, что антитело против C5a обеспечит новый подход к лечению COVID-19.

В экспериментальной мышинной модели MERS-CoV, вызванного коронавирусом – возбудителем средне-восточного респираторного синдрома, применение моноклональных антител против рецептора для C5a фрагмента комплемента (C5aR) блокировало образование C5a, при этом снижался воспалительный ответ, уменьшалось повреждение легких и селезенки с одновременным снижением репликации вируса в легочной ткани [27]. Таким образом, ингибирование комплемента на разных уровнях его активации может достигаться с помощью таргетной терапии, направленной на блокирование C3, C5, C5a и рецепторов C5a с удовлетворительным эффектом, а, возможно, быть средством выбора при лечении тяжелых пациентов с COVID-19.

Лектиновый путь активации комплемента при SARS и COVID-19

При изучении иммунного ответа на вирусную инфекцию внимание исследователей в последние годы оказалось сосредоточено на лектиновом пути активации комплемента [28]. При действии SARS CoV-2 особенно пристально изучается роль MBL – основного компонента лектинового пути и MBL-ассоциированных протеаз MASP [25, 29].

MBL – это острофазовый белок, синтезируемый печенью. Он представляет собой лектин С-типа и играет важную роль в механизмах врожденного иммунитета, связываясь с углеводами на поверхности широкого спектра патогенов: бактерий, грибов, вирусов и простейших [30, 31]. MBL является ключевой молекулой врожденного иммунитета и функционирует в качестве гуморального фактора первой линии защиты организма задолго до выработки антител. [32]. Обнаружено, что MBL связывается непосредственно с вирионами различных семейств вирусов, включая коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV. Связавшись с сахарами маннозой, фукозой и N-ацетилглюкозамином, MBL активирует каскад активации комплемента посредством MBL – связанных сериновых протеаз MASP-1 и MASP-2 [33, 34].

Соединение MBL с SARS-CoV *in vitro* происходит через домены распознавания углеводов и зависит от концентрации MBL, присутствия ионов кальция и маннана [35].

Показано, что соединение MBL с SARS-CoV зависит от N-связанного места гликозилирования на S-белке вируса (N330) [36], посредством которого вирусная частица инфицирует клетку хозяина. Для SARS-CoV-2 также были идентифицированы места гликозилирования для структур с высоким содержанием маннозы, которые могут аналогичным образом связывать MBL с последующей активацией MASP-2 [37]. Исследования показали, что при участии MBL увеличивается отложение C4 на иммобилизованных частицах SARS-CoV, а прямая MBL-опосредованная нейтрализация вирусных частиц SARS-CoV происходит в дозозависимой манере, что подтверждает факт активации комплемента по лектиновому пути при этой инфекции [35].

Человеческое моноклональное антитело против MASP-2 нарсоплимаб и C1 INH (ингибитор сериновых протеаз, в том числе, MASP-2) в эксперименте блокировали гидролиз C4, потенцированный SARS-CoV, показав многообещающий терапевтический эффект [25]. Исходя из этого можно предполагать использование таргетной терапии нарсоплимабом и C1 INH для ингибирования MASP-2 при COVID-19 [9, 17].

Количественные и качественные изменения компонентов иммунной системы считаются важным фактором, определяющим восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям. Компоненты врожденного иммунитета первыми встречаются с патогеном, и от эффективности их реагирования зависит дальнейший исход от-

вета. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что дефицит MBL может существенно влиять на активацию механизмов врожденного иммунитета и предрасполагать людей к развитию тяжелой инфекции [38-39].

У пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) при коронавирусной инфекции было выявлено статистически достоверное снижение уровня MBL в сыворотке по сравнению со здоровыми контролями [35]. Низкий уровень MBL был обусловлен мутациями в гене MBL, в частности, с мутантным аллелем В, и такой генотип очень часто встречался среди пациентов с SARS [35]. Полиморфизм генов MBL оказался значимо связан с восприимчивостью к SARS-CoV инфекции в китайской популяции пациентов, хотя и не коррелировал с тяжестью заболевания [40]. Таким образом, низкий уровень MBL в сыворотке крови рассматривается исследователями как фактор, повышающий восприимчивость организма к инфицированию SARS-CoV и риску развития SARS. Полиморфизмы, приводящие к низким уровням MBL в сыворотке, описывались и ранее, при этом была выявлена связь с частыми инфекциями дыхательных путей у детей [41], более высоким риском пневмококковой инфекции [42], большей смертностью и нарушением функции легких при муковисцидозе

[43] и более частыми госпитализациями из-за инфекций дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких [44].

Заключение

Ученые и врачи всего мира прилагают значительные усилия для разработки подходов к лечению COVID-19. Кроме поиска новых лекарственных и биологических препаратов, предотвращающих проникновение и репликацию вируса в клетках-мишенях, идет поиск подходов к лечению клинических осложнений инфекции, таких как тяжелая интерстициальная пневмония, сепсис и повышенное свертывание крови с формированием микротромбов. Проводимые исследования показывают, что гиперактивация комплемента, по всей вероятности, участвует в патофизиологии клинических осложнений у пациентов с COVID-19. Комплемент может действовать в комбинации с другими медиаторами, что указывает на возможность применения препаратов с блокирующим комплемент действием в разных точках его активации и использовать их на разных этапах развития болезни в качестве дополнения к терапевтическому арсеналу при лечении COVID-19.

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020 Jun; 215: 108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017 .
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9.
5. Qiu M, Shi Y, Guo Z, et al. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities. *Microbes Infect.* 2005; 7(5-6):882-889. doi:10.1016/j.micinf.2005.02.006.
6. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa461. doi:10.1093/cid/ciaa461.
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
8. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 (published online ahead of print, 2020 May 6). *Ann Intern Med.* 2020;M20-2003. doi:10.7326/M20-2003.
9. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Transl Res.* 2020;S1931-5244(20)30070-0. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007.
10. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis?. *Circulation.* 2020;141(22):1739-1741. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419.
11. Holers VM. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. *Clin Immunol.* 2003;107(3):140-151. doi:10.1016/s1521-6616(03)00034-2.
12. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio* Oct 2018, 9 (5) e01753-18; doi: 10.1128/mBio.01753-18.
13. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101 [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Clin Immunol.* 2020;215:108450. doi:10.1016/j.clim.2020.108450.
14. van Griensven, M, Ricklin D, Denk S, et al. Protective effects of the complement inhibitor compstatin Cp40 in hemorrhagic shock. *Shock.* 2019;51(1):78-87. doi:10.1097/SHK.0000000000001127.
15. Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, et al. Complement inhibition decreases the procoagulant response and confers organ

- protection in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Blood*. 2010;116(6):1002-1010. doi:10.1182/blood-2010-02-269746.
16. Keshari RS, Silasi R, Popescu NI, et al. Inhibition of complement C5 protects against organ failure and reduces mortality in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(31):E6390-E6399. doi:10.1073/pnas.1706818114.
 17. Patriquin CJ, Kuo KHM. Eculizumab and beyond: the past, present, and future of complement therapeutics. *Transfus Med Rev*. 2019;33(4):256-265. doi:10.1016/j.tmr.2019.09.004.
 18. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, et al. Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. Pathophysiological relevance and possible prognostic value. *Lancet*. 1980;1(8175):947-949. doi:10.1016/s0140-6736(80)91403-8.
 19. Stevens JH, Raffin TA. Adult respiratory distress syndrome - I. Aetiology and mechanisms. *Postgrad Med J*. 1984;60(706):505-513. doi:10.1136/pgmj.60.706.505.
 20. Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(3):552-559. doi:10.1164/arrd.1983.128.3.552.
 21. Gralinski LE, Ferris MT, Aylor DL, et al. Genome Wide Identification of SARS-CoV Susceptibility Loci Using the Collaborative Cross. *PLoS Genet*. 2015;11(10):e1005504. Published 2015 Oct 9. doi:10.1371/journal.pgen.1005504.
 22. Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA, et al. Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein. *J Virol*. 2013;87(12):6551-6559. doi:10.1128/JVI.00087-13.
 23. Franks TJ, Chong PY, Chui P, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore [published correction appears in *Hum Pathol*. 2004 Jan;35(1):138]. *Hum Pathol*. 2003;34(8):743-748. doi:10.1016/s0046-8177(03)00367-8.
 24. Wang R, Xiao H, Guo R, et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(5):e28. doi:10.1038/emi.2015.28.
 25. Gao T, Hu M, Zhang X, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. (Preprint). medRxiv 2020.03.29.20041962; https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962.
 26. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target [published online ahead of print, 2020 May 14]. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;S0091-6749(20)30650-3. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.006.
 27. Jiang Y, Zhao G, Song N, et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):77. Published 2018 Apr 24. doi:10.1038/s41426-018-0063-8.
 28. Stoermer KA, Morrison TE. Complement and viral pathogenesis. *Virology* 2011;411:362-373. doi:10.1016/j.virol.2010.12.045.
 29. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures [published online ahead of print, 2020 May 2]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;10.1111/pai.13271. doi:10.1111/pai.13271.
 30. Neth O, Jack DL, Dodds AW, et al. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immun*. 2000;68(2):688-693. doi:10.1128/iai.68.2.688-693.2000.
 31. Fujita T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(5):346-353. doi:10.1038/nri800.
 32. Takahashi K, Ezekowitz RA. The role of the mannose-binding lectin in innate immunity. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 7:S440-S444. doi:10.1086/431987.
 33. Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J Exp Med*. 1992;176(6):1497-1502. doi:10.1084/jem.176.6.1497.
 34. Thiel S, Vorup-Jensen T, Stover CM, et al. A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. *Nature*. 1997;386(6624):506-510. doi:10.1038/386506a0.
 35. Ip WK, Chan KH, Law HK, et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis*. 2005;191(10):1697-1704. doi:10.1086/429631.
 36. Zhou Y, Lu K, Pfeifferle S, et al. A single asparagine-linked glycosylation site of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein facilitates inhibition by mannose-binding lectin through multiple mechanisms. *J Virol*. 2010;84(17):8753-8764. doi:10.1128/JVI.00554-10.
 37. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.
 38. Tabona P, Mellor A, Summerfield JA. Mannose binding protein is involved in first-line host defence: evidence from transgenic mice. *Immunology*. 1995;85(1):153-159.
 39. Hundt M, Heiken H, Schmidt RE. Association of low mannose-binding lectin serum concentrations and bacterial pneumonia in HIV infection. *AIDS*. 2000;14(12):1853-1854. doi:10.1097/00002030-200008180-00022.
 40. Zhang H, Zhou G, Zhi L, et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis* 2005;192(8):1355-1361. doi:10.1086/491479.
 41. Koch A, Melbye M, Sørensen P, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*. 2001;285(10):1316-1321. doi:10.1001/jama.285.10.1316.
 42. Roy S, Knox K, Segal S, et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet*. 2002;359(9317):1569-1573. doi:10.1016/S0140-6736(02)08516-1.
 43. Garred P, Pressler T, Madsen HO, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 1999;104(4):431-437. doi:10.1172/JCI6861.
 44. Yang IA, Seeney SL, Wolter JM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism predicts hospital admissions for COPD infections. *Genes Immun*. 2003;4(4):269-274. doi:10.1038/sj.gen.6363961.

Сведения об авторе:

Воронцова Инесса Михайловна, доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, к.б.н. +7 (4852) 30-56-51, vorontsova@ysmu.ru

Поступила 4.05.2020 г.