

# Juvenis scientia

2021 | Том 7 | № 6



# Juvenis scientia

Медицина 2021 | Том 7 | № 6

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Пчелин Иван Юрьевич**, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Тимофеев Евгений Владимирович**, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

**Щеглов Д.А.**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Алиева А. В.**, PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н. Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н. Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н. Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукиянова И. Ю.**, д.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

## ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал индексируется в РИНЦ.

Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др.

Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2020: **0,323**

Десятилетний индекс Хирша: **15**



Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 30.12.2021. Печать цифровая, Формат 70x100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

# Juvenis scientia

Medicine 2021 | Vol. 7 | No. 6

## EDITOR-IN-CHIEF

**Ivan Pchelin**, PhD in Medicine

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

**Eugene Timofeev**, PhD in Medicine,

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

## MANAGING EDITOR

**Dmitry Sheglov**

## EDITORIAL BOARD

**Anna Alieva**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Science, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, PhD in Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Science, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Science, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Science, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, PhD in Medicine, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukianova**, Doctor of Medical Science, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, PhD in Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC).

The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Metadata are exported in open source repositories of scientific information: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions, etc.



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | [edit@jscientia.org](mailto:edit@jscientia.org) | [www.jscientia.org](http://www.jscientia.org)

Approved for print: 30.12.2021. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Редакционные сообщения

**РЕДАКЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ..... 5**

Обзорные статьи

*Samburskaya O.V., Kalinchenko S.Yu., Batkaeva N.V.*

**BIOCHEMICAL PATHWAYS OF METABOLIC DISORDERS IN PSORIASIS..... 6**

Оригинальные статьи

*Тимофеев Е.В.*

**ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРНЕТ-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ В ПЕДИАТРИИ ..... 17**

Переводные статьи

*Патания А.С., Пратипати Ф., Абдул Б.А.А., Чава Ш., Катта С.С., Гупта С.К.,  
Гангула П.Р., Пандей М.К., Дерден Д.Л., Байраредди С., Чаллагундла К.Б.*

**COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ:  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И СЛОЖНОСТИ..... 28**

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ..... 71**

Editorials

**EDITORIAL ..... 5**

Review articles

*Samburskaya OV, Kalinchenko SYu, Batkaeva NV*  
**BIOCHEMICAL PATHWAYS OF METABOLIC DISORDERS IN PSORIASIS ..... 6**

Original articles

*Timofeev EV*  
**INTERNET ELECTROCARDIOGRAPHY IN PEDIATRICS. .... 17**

Translated articles

*Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, Chava S, Katta SS, Gupta SC, Gangula PR, Pandey MK, Durden DL, Byrareddy SN, Challagundla KB*  
**COVID-19 AND CANCER COMORBIDITY: THERAPEUTIC OPPORTUNITIES AND CHALLENGES (RUSSIAN TRANSLATION) ..... 28**

**GUIDE FOR AUTHORS ..... 71**

## Дорогие авторы и читатели!

Доброй традицией стало предновогоднее обращение редакции Juvenis scientia к авторам, читателям и друзьям журнала, в котором мы делимся событиями, произошедшими с журналом за год.

В этом году наша редколлегия продолжила расширяться. Представляем вам Евгения Владимировича Тимофеева из Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, который стал заместителем главного редактора.

Летом мы запустили новый сайт журнала на платформе Open Journal Systems (OJS). Основные плюсы этой системы состоят в том, что у нас появилась полноценная система электронной редакции, в которой удобно отслеживать все редакционные процессы, происходящие со статьями, а также получать актуальную статистику по журналу. Кроме того, у каждой статьи появился свой постоянный адрес, что ожидаемо привело к улучшению индексации и видимости статей, опубликованных в журнале. В перспективе это должно способствовать повышению их цитируемости. Мы уже отметили увеличение посещаемости сайта не только из России, но и из зарубежных стран. Предлагаем вам зарегистрироваться на сайте в качестве авторов и рецензентов.

В сентябре мы заключили договор на присвоение DOI в системе Crossref и присвоили DOI всем вышедшим статьям, начиная с 2020 года, что также должно положительно отразиться на видимости и цитируемости журнала. Следует отметить, что наличие DOI является обязательным требованием, предъявляемым к журналам международными наукометрическими базами данных.

Большим достижением этого года мы считаем присвоение журналу печати DOAJ Seal. Этот знак присуждается изданиям, демонстрирующим передовой опыт публикации статей в открытом доступе. Только около 10% журналов, индексируемых в DOAJ, награждены им. Juvenis scientia стал десятым журналом в России, удостоенным этого знака.

Также не можем не поделиться актуальной статистической информацией. Журнал продолжает удерживать высокие позиции в рейтинге SCIENCE INDEX в системе РИНЦ:

- Место в общем рейтинге SCIENCE INDEX за 2020 год — 396 (из 4303)
- Место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2020 год по тематике «Медицина и здравоохранение» — 71 (из 611)
- Место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2020 год по тематике «Биология» — 31 (из 202)
- Пятилетний импакт-фактор РИНЦ за 2020 год — 0,323

***Поздравляем с наступающим Новым годом и Рождеством!  
Желаем научных и творческих успехов в наступающем году!***

## BIOCHEMICAL PATHWAYS OF METABOLIC DISORDERS IN PSORIASIS

O. V. Samburskaya <sup>1,2</sup>, S. Yu. Kalinchenko <sup>1,2</sup>, N. V. Batkaeva <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia

6 Mikluho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Professor Kalinchenko's Clinic

4 Butyrskaya St., p. 2, 127015 Moscow, Russia

✉ Samburskaya Olga — olga.samburskaya1429@yandex.ru

The development of metabolic disorders occurs in psoriasis: insulin resistance, systemic inflammation, atherosclerosis, oxidative stress and obesity. The paper presents pathological biochemical pathways of metabolic disorders development which is caused by common cytokine profile characteristic for psoriasis and obesity and they are tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-8 (IL-8). The following links play a role in the development of insulin resistance: insulin receptor (IRS-1) and insulin receptor substrate (SIR-1), glucose transporter protein (GLUT-4), also there is a decrease in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway (PI3AKT) activity, and an increase in the mitogen activating protein kinase (MAPK) activity. Factors influencing the development of inflammation are discussed: IL-6, C-reactive protein, tissue plasminogen activator inhibitor (PAI-1), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), proinflammatory adipokines; processes of vascular inflammation development, atherosclerosis development and oxidative stress. This article discusses endocrine disruption of adipocytes in obesity and the influence of adipokines and inflammatory mediators synthesized by fat cells on psoriatic disease. Advanced glycation end products (AGEs), hyperhomocysteinemia (HHcy) due to vitamin B<sub>12</sub> and folic acid deficiency, and a 5,10-methylfolate reductase (MTHFR) mutation are also important in the clinical manifestations of psoriasis. The possibility of assessing metabolic disorders and dysfunction of various organs by changes in the levels of metabolites in the blood and skin of patients with psoriasis is discussed.

**Keywords:** adipocyte, adipokine, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin D, inflammation, insulin resistance, metabolomics, oxidative stress, end-glycation products, psoriasis, folic acid.

**For citation:** Samburskaya OV, Kalinchenko SYu, Batkaeva NV. *Biochemical Pathways of Metabolic Disorders in Psoriasis*. Juvenis scientia. 2021;7(6):6-16. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_6\_6-16.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПСОРИАЗЕ

О. В. Самбурская <sup>1,2</sup>, С. Ю. Калинин <sup>1,2</sup>, Н. В. Баткаева <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт, Российский университет дружбы народов

Россия, 117198 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Клиника профессора Калининко

Россия, 127015 г. Москва, ул. Бутырская, 4, стр. 2

✉ Самбурская Ольга Викторовна — olga.samburskaya1429@yandex.ru

При псориазе происходит развитие метаболических нарушений: инсулинорезистентности, системного воспаления, атеросклероза, окислительного стресса и ожирения. В статье представлены патологические биохимические пути развития метаболических нарушений, которые обусловлены характерным для псориаза и ожирения цитокиновым профилем, включающим повышенные уровни фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-8 (IL-8). В развитии инсулинорезистентности играют роль следующие звенья: рецептор инсулина (IRS-1) и субстрат рецептора инсулина (SIR-1), белок-транспортер глюкозы (GLUT-4), также происходит снижение активности фосфатидилинозитол 3-киназного пути (PI3AKT) и повышение активности митоген-активирующей протеинкиназы (MAPK). Обсуждаются факторы, влияющие на развитие воспаления: IL-6, С-реактивный белок, тканевой ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) моноцитарный хемоаттрактант протеин 1 (MCP-1), провоспалительные адипокины; процессы развития сосудистого воспаления, атеросклероза и окислительного стресса. В статье также обсуждаются эндокринные нарушения адипоцитов при ожирении и влияние адипокинов и воспалительных медиаторов, синтезируемых жировыми клетками, на псориазическую болезнь. Рассматривается влияние на клинические проявления псориаза продуктов конечного гликирования (AGEs) и гипергомоцистеинемии (HHcy), обусловленной дефицитом витамина B12 и фолиевой кислоты, а также мутацией 5,10-метилфолат редуктазы (MTHFR). Обсуждается возможность оценки метаболических нарушений и нарушения функции различных органов по изменению уровней метаболитов в крови и коже у пациентов с псориазом.

**Ключевые слова:** адипоцит, адипокин, витамин B12, витамин D, воспаление, инсулинорезистентность, метаболомика, окислительный стресс, продукты конечного гликирования, псориаз, фолиевая кислота.

**Для цитирования:** Самбурская О.В., Калинин С.Ю., Баткаева Н.В. *Биохимические пути развития метаболических нарушений при псориазе* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 6. С. 6-16. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_6\_6-16.

**Introduction.** The basis of the pathogenesis of psoriasis is interleukin-dependent immunodeficiencies. On the humoral immunity side, the expression of interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-6 (IL-6), which are responsible for B-lymphocyte activation, increases. The level of interleukin-8 (IL-8) increases, which activates neutrophils, T-lymphocytes. Activated T-lymphocytes produce two different groups of cytokines: T-helpers-1 (Th1)- interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) and T-helpers-2 (Th2)-IL-4, IL-5 and interleukin-10 (IL-10). In psoriasis, the cytokines of the Th1 immune response dominate. Levels of IL-10, which suppresses Th1 cytokine production, are decreased. In addition to TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , activated T lymphocytes in rashes produce the following cytokines: IL-3, IL-6, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Common factors for psoriasis and obesity are: TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-8 [1].

Psoriasis is a chronic, relapsing, immune-mediated disease with severe chronic systemic inflammation, which makes psoriatic disease manifest not only by skin and nail lesions but also by joint lesions and systemic manifestations [1, 2]. According to an analytical review of the epidemiology of psoriasis, the incidence in both adults and children has more than doubled over the past thirty years [3, 4]. And despite the fact that the main etiological factor is genetic predisposition, psoriatic disease is increasingly occurring in people without a hereditary burden. This jump in the incidence of the disease among those with and without heredity is primarily attributed to vitamin D deficiency, which leads to the development of insulin resistance, obesity, decreases skin immunological properties and disrupts the ratio between pro- and anti-inflammatory cytokines [5].

**Insulin resistance.** One of the main cytokines that plays a key role in the development of insulin resistance in psoriasis and obesity is TNF- $\alpha$ .

Insulin resistance is a decrease in the response of insulin-sensitive tissues: adipose tissue, hepatic and transverse striated muscle, to insulin when its concentration is sufficient [6].

It is also known that the same biochemical pathways for the development of insulin resistance, along with TNF- $\alpha$ , are stress and increased free fatty acids (uncompleted  $\beta$ -oxidation of fatty acids in mitochondria leads to the accumulation of excessive amounts of intermediate products of the tricarboxylic acid cycle and the accumulation of long-chain acyl-carnitine CoA [7]) [8, 9, 10]. TNF- $\alpha$  activates inhibitor kappa kinase beta (IKK $\beta$ ) in adipocytes and hepatocytes, which leads to disruption of insulin binding to the receptor as a result of phosphorylation of serine molecules in specific sites of  $\beta$ -subunits of the insulin receptor type 1 (IRS-1), which reduces its affinity for insulin. And the amount of GLUT-4 transport protein, which is the main intracellular glucose transporter to muscle and fat cells, is reduced [11]. This contributes to insulin resistance, which is accompanied by reduced activation of SIR-1 and PI-3-kinase pathway, which reduces glucose entry into the cell and its use by target organs; reduced activation of two classes of protein kinases (B and C) disrupts apoptosis and cell proliferation and leads to disruption of protein synthesis. But if the PI-3-kinase pathway is blocked, the MARK pathway continues to function.

**Inflammation and atherosclerosis.** Produced in psoriasis and insulin resistance IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 induce a vascular inflammatory response, which leads to the synthesis of C-reactive protein by the liver, which, in turn, is also involved in the progression of insulin resistance and the development of atherosclerosis. Oxidative stress also contributes to the development of atherosclerosis. Oxidized lipoproteins present in the blood are recognized by specific receptors on the surface of macrophages, and macrophages engulf these lipoproteins with the formation of foamy cells that are deposited on the walls of blood vessels as white stripes. And TNF- $\alpha$  also leads to increased production of ITAP-1 (tissue plasminogen activator inhibitor-1), which leads to increased thrombosis.

Inflammatory cytokines, PAI-1, and insulin resistance cause endothelial inflammation that

increases thrombosis and atherosclerosis. In insulin resistance and obesity there is inactivation of NO due to increased oxidative stress and accumulation of reactive oxygen radicals. The concentration of other endothelium-expanding factors also decreases: prostacyclin, C-type natriuretic peptide, adrenomedullin. The production of vasoconstrictor factors increases: endothelins, thromboxane A<sub>2</sub>, prostaglandin H<sub>2</sub>, angiotensin 2. The level of intracellular potassium decreases and intracellular calcium and sodium increase, which leads to increased sensitivity of the vascular wall to pressor effects. The combination of the above factors leads to the development of cardiovascular pathology and metabolic syndrome (MS) [11, 12].

Psoriasis contributes to the development of IR, which leads to overweight and obesity, and the increased amount of lipids in the adipocyte activates JNK and IKK $\beta$ , the same effect occurs under the influence of proinflammatory cytokines: TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , which activate JNK and IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B. Toll-like receptors (Toll-R) located on keratinocytes and Langerhans cells, which bind to bacterial lipid conjugates, participate in the inflammatory response, also join this process. Therefore, in hyperlipidemia, Toll-R binds to endogenous lipids, triggering a cascade of inflammatory responses. And, as mentioned above, psoriasis develops overweight, which in turn leads to activation of reactive oxygen species (oxidants).

**Oxidative stress.** The presence of oxidative stress in psoriasis patients has been proven in a number of studies: increased malonic dialdehyde activity in the affected skin, erythrocytes and serum and decreased total antioxidant status and activity of antioxidant enzymes: superoxide dismutase and catalase. A positive correlation was found between the activity of psoriatic disease and a decrease in total antioxidant status, and an increase in total oxidative status [13, 14].

Oxidative stress stimulates the expression of TNF- $\alpha$ , IL-6, MSR-1 (monocyte chemoattractant, dendritic cells and T-lymphocytes) and decreased production of the protective

adipokine, adiponectin (negatively correlates with TNF- $\alpha$  and IL-6, increases NO production and IL-10 secretion, inhibits Toll-R, suppresses IL-17 synthesis). Also, lipid accumulation in the cell disrupts the folding (the process of spatial arrangement of polypeptide chains) of proteins in the endoplasmic reticulum of adipocytes and hepatocytes, which, as well as Toll-R activation and proinflammatory mediator activity, leads to JNK and IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B activation followed by SIR-1 phosphorylation. Proinflammatory cytokines also activate JNK NF- $\kappa$ B through a direct linkage mechanism, which leads to an increase in transcription factors, receptors and various proteins, including chemokines (have the ability to attract monocytes and simulate their differentiation into macrophages), adhesive proteins, P- and E-selectins (promote lymphocyte gliding along skin vessels), ICAM-1 (dendritic cell adhesion molecule), VCAM-1 (vascular wall cell adhesion molecule), which supports the circulation of immune cells in the site of inflammation and their adhesion to the corresponding cells, endothelial and dendritic cells with maintenance of the inflammatory process in vessels, with progression of atherosclerosis, and immune cell activation [12, 13, 14].

**Adipocytes and psoriasis.** Numerous studies conducted in the USA, UK, China, Korea and other countries established that for patients with psoriasis the risk of developing overweight, obesity, arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM) is twice as high as in the general population. And there is an increased risk of developing psoriasis in adults and children who are overweight, obese, especially abdominal, and MS compared to a population with a normal BMI. Overweight and obesity preceded psoriasis among children with this dermatologic disease in 93% of cases by two years. Half of the patients who were not overweight or obese before the onset of psoriasis had a dramatic weight gain within the first two years. It has also been found that in overweight, obese, and MS patients, the likelihood of developing psoriasis and its severity and extent increase with weight [11, 15, 16,

17, 18, 19]. Considering that obesity is a chronic inflammation, it is characterized by the following changes: dyslipidemia, insulin resistance, especially pronounced in abdominal obesity, hyperinsulinemia, leptin resistance (low sensitivity of hypothalamic receptors to leptin, resulting in lack of feeling of satiety after eating (leptin is synthesized by adipocytes), ghrelin resistance (absence or insufficient decrease in blood plasma ghrelin after a meal, resulting in a strong sense of hunger (ghrelin is produced by enteroendocrine cells of the stomach floor)). As a result of insulin resistance there is a disturbance of carbohydrate, fat and protein metabolism, which together with the developing dyslipidemia leads to structural and functional disorders of cell membranes due to changes in their phospholipid composition. Qualitative and quantitative changes in membrane lipids (increased levels of total lipids, cholesterol esters were found in the analysis of the fatty acid spectrum of erythrocyte membranes in obese children and adolescents) leads to disruption of cell membrane elasticity and the entire cytoskeleton is restructured: The configuration of surface active groups in the membrane, the number of channels for various ions changes, the function of integral proteins such as ion pumps, insulin receptors, glucose transporters, and signaling systems is impaired, which leads to structural and functional disorders at the cellular level.

Also, the secretion of cytokines and vasoactive substances is altered in visceral adipose tissue suffering from obesity: The synthesis of proinflammatory mediators — up to 30% IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  — is increased; production of adipokines with a protective function — adiponectin (negatively correlates with TNF- $\alpha$  and IL-6, increases NO production, regulates IL-10 secretion, regulates toll-receptors, suppresses IL-17 synthesis) and omentin (stimulates vasodilation and tissue revascularization and weakens TNF- $\alpha$ -induced adhesion molecule expression, monocyte adhesion) is reduced, and synthesis of pro-inflammatory factors is increased resistin (increases IR), leptin (promotes differentiation of T-lymphocytes into T $\alpha$ -1, synthesis of IL-6, IL-8,

TNF- $\alpha$ ), chemerin (involved in the pathogenesis of inflammation and development of dyslipidemia), visfatin (stimulates production of proinflammatory factors in monocytes and increases T-lymphocyte activation) retinol-binding protein 4 (involved in the development of IR), fetuin A (induces the synthesis of proinflammatory adipokines), lipocalin-2 (involved in epidermal inflammation, inflammatory bowel disease, positively correlates with IL-1 $\beta$ ). Thus, IR leads to the development of fatty hepatitis, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome (MS), is a trigger of psoriasis development and aggravates the course of psoriatic disease [11, 20, 21, 22].

**Advanced glycation end products.** An essential role in the development of the inflammatory response in the body is played by advanced glycation end products (AGEs), which are considered as potentially toxic molecules accumulating in the human body and causing the occurrence or progression of complications of diabetes, neurodegenerative, cardiovascular and many other diseases. Endogenous AGEs are formed during aging of the organism, and the source of exogenous advanced glycation end products is cigarette smoke (smoking is the strongest provocateur of psoriatic disease development and aggravates this disease [23]), food rich in fats and proteins, heat-treated (especially, high temperature exposure with formation of a brown crust).

The glycation process is considered as a non-enzymatic modification of proteins, nucleic acids and phospholipids by monosaccharides and reducing oligosaccharides as well as carbonyl compounds — products of their degradation. This process consists of several stages: first, there is a spontaneous non-enzymatic reaction of proteins with sugars (Maillard reaction) due to the interaction between reducing sugars or dicarbonyl products of their decay (glucose, fructose, galactose, mannose, ribose, reactive trioses — intermediates of energy metabolism) and amino groups of lysine, arginine, and sulfur-containing amino acid residues). As a result, labile Schiff bases are rapidly formed, which in turn undergo intramolecular rearrangement

and form relatively stable Amadori and Hines products (ketosamines, deoxyketoses, or deoxyaldoses). These first two reactions are reversible and the rate of formation of Schiff bases and Amadori products is directly proportional to the monosaccharide concentration, with galactose, fructose and ribose having the highest glycation activity compared to glucose. The next step is the formation of intermediates (glycolaldehyde, glyoxal, glyceraldehyde, methylglyoxal, 3-deoxyglucosone, dicarbonyl) from Schiff bases and Amadori products, which proceeds by three main pathways: The Wolf, Namiki, and Hodge pathways. Stable modified amino acid residues, called advanced glycation end products, or AGEs, are then formed. Only long-lived proteins (collagen, hemoglobins, albumins, crystallins) undergo this process, since it lasts from several weeks to several months, and in the same way amino groups of phospholipids in cell membranes and DNA nucleic acids are modified [24, 25, 26].

There are several ways in which glycation end products affect: already at the stage of glycation intermediates formation, reactive oxygen species — hydrogen peroxide and hydroxyl radical are formed, antioxidant enzymes themselves are glycated, their consumption is increased, which further increases oxidative stress, which causes inflammation and changes in gene expression; loss of function of long-lived glycated protein and cell function disruption due to glycation of intracellular proteins and lipids; there is evidence that glycated metabolites have antigenic properties and induce autoimmune reactions.

Glycation end products interact with the following types of receptors: AGE-R1,2,3 which remove AGEs, inhibit increases in reactive oxygen species, and suppress the activation of RAGE-dependent signaling pathways (e.g., suppresses activation of the NF- $\kappa$ B-dependent signaling pathway); macrophage scavenger receptors and RAGE (Receptor For Advanced Glycation End Products), which are expressed in almost all types of CNS cells and are present in monocytes, macrophages, T-lymphocytes, endothelial cells, dendritic cells, fibroblasts, smooth muscle

cells, chondrocytes, keratinocytes, melanocytes. AGEs themselves are also capable of enhancing RAGE expression. Ligands for RAGE are also proteins of the S100 family (small calcium-binding proteins characterized as DAMP and having a cytokine-like action),  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42), extracellular DNA, phospholipids, and glycosaminoglycans. The interaction of RAGE with one of these ligands activates a number of components of intracellular signaling cascades, including protein kinase B, protein kinase C, glycogen synthase kinase; GSK3 $\beta$ ; pSrc- and PI3K-kinase, Rac and Ras GTPases, ERK1/2-, JNK-, MEK-kinases; p38 MAP- and ROCK kinases, early response protein 1Egr-1, transcription factors NF- $\kappa$ B and STAT3. Binding of endogenous and exogenous AGEs to their receptors primarily causes a proinflammatory response mediated by the NF- $\kappa$ B transcription factor responsible for inflammation. Stimulation of RAGE leads to oxidative stress and causes activation of the mitogen-activated kinase cascade (MAPK), which leads to the release and activation of NF- $\kappa$ B, leading to the formation of TNF- $\alpha$  and other proinflammatory cytokines. AGEs lead to inactivation of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and activation of matrix metalloproteinases (MMP). Glycated collagen in skin, vessels, muscles loses its function: the intermolecular cross-linking of collagen fibers becomes rigid and less flexible, which increases its susceptibility to mechanical stresses, but it is highly resistant to the action of MMP, collagen glycation impairs the ability to convert L-arginine to nitric oxide, an essential cofactor in cross-linking collagen fibers, while the charge of the protein on collagen side chains changes, which leads to a disturbance of interaction with surrounding cells and matrix proteins; similar changes occur with other proteins: elastin, fibronectin, and laminin. AGEs inhibit the proliferation of fibroblasts, causing their apoptosis; changes in fibroblast intermediate fibers (vimentin, cytokeratin 10) occur; they reduce the viability of keratinocytes, which express proinflammatory mediators in response to advanced glycation end products [26, 27, 28].

A study by Anastasia Papagrigoraki et al. has shown that irrespective of the presence or absence of metabolic disorders, patients with psoriasis have increased levels of AGEs in the skin, which increases inflammation and oxidative stress, worsening the course of the disease. A positive correlation was also found between the severity of psoriasis and the level of AGEs in the skin and blood [29].

Thus, AGEs are a trigger for psoriasis and can exacerbate the course of the disease through increased oxidative stress and inflammation.

**Metabolomics.** Metabolic changes in psoriasis are not local but systemic, which is confirmed by the high frequency of comorbid pathologies in psoriatic disease: insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, atherosclerosis, metabolic syndrome. This is why it is so important to evaluate metabolomics, which studies the pathogenesis of psoriasis in terms of inflammation, immunity and inheritance. Determination of metabolite levels reflects changes in gene expression, which reflects the phenotype and functional state of the organism [30].

A number of studies have found that plasma levels of essential amino acids are elevated in psoriasis: threonine, leucine, phenylalanine and tryptophan, increased levels of serine, glycine, histidine, reduced levels of glutamine, cysteine and asparagine (associated with an increased need for synthesis of antioxidant enzymes and methylation processes); also increased levels of lysophosphatidylcholine, free fatty acids (have a cytotoxic effect on pancreatic  $\beta$ -cells and contribute to endothelial dysfunction, modulate Toll-receptor activity and through binding peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) modulate cytokine and T-helper levels) particularly arachidonic acid and, as a consequence, proinflammatory eicosanoids (leukotriene B<sub>4</sub>, thromboxane A<sub>2</sub>, prostaglandin 2, which increase inflammation, provoke atherosclerosis development, synthesis of proinflammatory mediators, increase cyclooxygenase-1 and 2 levels) elevated levels of uric acid. These changes are associated both with keratinocyte hyperprolifer-

ation (increased energy requirement) and with the development of inflammation, endothelial dysfunction, development of subclinical atherosclerosis, impaired liver and kidney function. In psoriatic disease there are increased levels of  $\alpha$ -ketoglutaric acid ( $\alpha$ -ketoglutarate is necessary for collagen synthesis), lactic acid, asparagic acid and glutamic acid, which are also associated with increased energy requirements for protein and cytokine synthesis in conditions of cell hyperproliferation. Increased levels of choline indicate cell hyperproliferation, and increased levels of taurine indicate the presence of inflammation and oxidative stress [30, 31, 32]. The study by Chao Chen et al showed that glutamine, asparagine levels were negatively correlated with the PASI score (Psoriasis Area Severity Index), whereas there was a positive correlation with the levels of alanine, carnosine, ornithine, and phosphoserine, as well as reduced levels of carnitine and its metabolites (essential for fatty acid transport and lipid  $\beta$ -oxidation) [33, 34]. In a study by Liis Pohla et al., who compared the metabolites of biopsy specimens from psoriasis-affected and healthy skin, they found a significant difference in 29 components, such as amino acids, biogenic amines, lysophosphatidylcholine, phosphatidylcholine, histamine, carnitine and its metabolites [35], changes similar to blood parameters.

**Hyperhomocysteinemia (HHcy).** Homocysteine (Hcy) is an intermediate product of methionine metabolism, sulfur-containing amino acid, it is not a structural element of proteins and therefore does not enter the body through food, it is synthesized from methionine. Homocysteine is metabolized in two ways: by the transfer of the sulfate group, which occurs in the presence of vitamin B<sub>6</sub>, or by remethylation, which occurs in the presence of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid. Under physiological conditions the only source of homocysteine in the body is the conversion of methionine. Conversion of excess homocysteine into methionine requires high concentrations of the active form of folic acid (5-methyltetrahydrofolate). The major enzyme responsible for converting folic acid to its active

form is 5,10-methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR). Deficiencies of vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folic acid and decreased MTHFR enzyme activity are the main causes of hyperhomocysteinemia (HHcy) [36].

Studies on the use of B vitamins and folic acid, in particular vitamins B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, were conducted in the last century in the 50-60s, which reported positive treatment results when using these vitamins separately or together [37]. In psoriasis, lack of folic acid and vitamin B12 can be a cause of HHcy, while smoking, alcohol consumption, obesity, atherosclerosis, cardiovascular diseases are associated factors. *In vivo* and *in vitro* studies have shown that homocysteine stimulates T cells to secrete the inflammatory mediators IFN-γ and IL-2, and promotes their differentiation into Th1, CD4+ into Th17, with increased secretion of IL-17 and inhibits Treg function, which contributes to both psoriasis, atherosclerosis and other cardiovascular diseases. Hcy increases superoxide anion release by neutrophils to the extracellular medium and increases intracellular H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by neutrophils. Hcy enhances the activation and phosphorylation of mitogen-activated protein kinases. A positive correlation was found between Hcy and TNF-α, IFN-γ, IL-17α, IL-1β, TNF-α and IL-6 and increases the activity of matrix metalloproteinases, increases the activity of the nuclear transcription factor Nf-kB. Given these data, we can assume a positive correlation between homocysteine levels and psoriasis severity [36, 38, 39].

In a study by Rababeh Abedini et al., homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid levels were determined and it was found that patients with psoriasis have lower folic acid levels and higher homocysteine levels compared to controls [40]. In a study by SK Çakmak et al., they found a positive correlation between homocysteine levels and the severity of psoriasis [41]. A meta-analysis including 24 studies also confirmed that patients with psoriatic disease have significantly reduced folic acid levels and increased homocysteine levels compared to control groups [42].

**Conclusion.** Thus, the manifestation of psoriatic disease, even in the presence of genetic predisposition and the development of severe forms of psoriasis, can be under epigenetic control by preventing the development of insulin resistance, obesity, metabolic syndrome, controlling homocysteine, vitamin B12, folic acid, advanced glycation end products, preventing the development of oxidative stress and assessing internal organ functions with metabolomics in mind. Only a holistic approach in the therapy of various diseases, and psoriasis in particular, will help to reduce the risk of manifestation of psoriatic disease, reduce the severity of clinical symptoms, prolong remission and significantly improve patients' quality of life.

**Declaration of Conflict of Interest:** *The authors declare that no competing interests exist.*

**Funding:** *The authors declare no funding.*

## REFERENCES

1. Molochkov VA, Badokin VV, Albanova VI, et al. *Psoriasis and psoriatic arthritis*. Moscow: KMK Scientific Publishers Association. Author's Academy, **2007**. P. 300. (in Russ.). [Молочков В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И., и др. *Псориаз и псориатический артрит*. М.: Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия, **2007**. 300 с.]
2. Rasin MS. *Chronic inflammation, insulin resistance, psoriasis — which have in common?* Vestnik Dermatologii i Venerologii. **2016**;(5):20-24. (in Russ.). [Расин М.С. *Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз — что общего?* // Вестник дерматологии и венерологии **2016**. № 5. С. 20-24.]
3. Michalek IM, Loring B, John SM. *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. **2017**;31(2):205-212. DOI: 10.1111/jdv.13854
4. Burden-Teh E, Thomas KS, Ratib S, et al. *The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review*. Br J

- Dermatol. **2016**;174(6):1242-1257. DOI: 10.1111/bjd.14507
5. Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D: a paradigm shift*. Moscow: Geotar-Media, **2018**. P. 568. (in Russ.). [Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D: смена парадигмы*. М.: Гэотар-Медиа, **2018**. 568 с.]
  6. Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, et al. *Insulin Resistance: Good or Bad? Development Mechanisms and the Association with Age-Related Vascular Changes*. Cardiovascular Therapy and Prevention. **2013**;12(4):91-97 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2013-4-91-97. [Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., и др. *Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. **2013**. Т. 12. № 4. С. 91-97.]
  7. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. *Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities*. Paediatr Drugs. **2015**;17(5):373-384. DOI: 10.1007/s40272-015-0137-1
  8. Demidova TYu. *Etiophogenic Role of Insulin Resistance in the Development of Metabolic and Vascular Disorders in Type 2 Diabetes Mellitus*. Farmateka. **2010**;16(1):18-24. (in Russ.). [Демидова Т.Ю. *Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2* // Фарматека. **2010**. № 16(210). С. 18-24.]
  9. Taganovich AD, Oletsky EI, Kotovich IL. *Pathological Biochemistry*. Moscow: BINOM Publisher, **2019**. 448 pp. (in Russ.). [Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. *Патологическая биохимия*. М.: Издательство БИНОМ, **2019**. 448 с.]
  10. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. *The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders*. Int J Mol Sci. **2020**;21(18):6644. DOI: 10.3390/ijms21186644
  11. Kong Y, Zhang S, Wu R, et al. *New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis*. Lipids Health Dis. **2019**;18(1):171. DOI: 10.1186/s12944-019-1115-3
  12. Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. *Clinical variants of metabolic syndrome*. Moscow: Medical Information Agency, **2012**. 212 pp. (in Russ.). [Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. *Клинические варианты метаболического синдрома*. М.: Медицинское информационное агентство, **2012**. 212 с.]
  13. Pujari VM, Suryakar AN, Ireddy S. *Oxidants and antioxidant status in psoriasis patients*. Biomedical Research. **2010**;21(2):221-223.
  14. Zhang Y, Li Z, Ma Y, Mu Z. *Association of total oxidant status, total antioxidant status, and malondialdehyde and catalase levels with psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. Clin Rheumatol. **2019**;38(10):2659-2671. DOI: 10.1007/s10067-019-04676-1
  15. Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, et al. *Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis*. JAMA Dermatol. **2018**;154(3):286-292. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5417
  16. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. *Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children*. Br J Dermatol. **2010**;162(3):633-636. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x
  17. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. *Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities*. Paediatr Drugs. **2015**;17(5):373-384. DOI: 10.1007/s40272-015-0137-1
  18. Becker L, Tom WL, Eshagh K, et al. *Excess adiposity preceding pediatric psoriasis*. JAMA Dermatol. **2014**;150(5):573-574. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.324
  19. Han JH, Lee JH, Han KD, et al. *Increased risk of psoriasis in subjects with abdominal obesity: A nationwide population-based study*. J Dermatol. **2019**;46(8):695-701. DOI: 10.1111/1346-8138.14939
  20. Potemkin VV. *Endocrinology: a guide for physicians*. Moscow: Medical Information Agency, **2013**. 771 pp. (in Russ.). [Потёмкин В.В. *Эндокринология: руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство, **2013**. 771 с.]
  21. Dedov II. *Diseases of adipose tissue*. Moscow: Geotar-Media, **2020**. P. 233. (in Russ.). [Дедов И.И. *Болезни жировой ткани*. М.: Гэотар-Медиа, **2020**. 233 с.]
  22. Lykova SA, Spitsina AV, Morzhanaeva MA. *Metabolic Syndrome and Psoriasis are as Comorbidity States*. Far Eastern Medical Journal. **2017**;1(1):93-98. (in Russ.). [Лыкова С.А., Спицина А.В., Моржанаева М.А. *Ме-*

- табалический синдром и псориаз как коморбидные состояния // Дальневосточный медицинский журнал. **2017**. № 1. С. 93-98.]
23. Benzian-Olsson N, Dand N, Chaloner C, et al. *Association of Clinical and Demographic Factors With the Severity of Palmo-plantar Pustulosis*. JAMA Dermatol. **2020**;156(11):1216-1222. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3275
24. Lu C, He JC, Cai W, et al. *Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2004**;101(32):11767-11772. DOI: 10.1073/pnas.0401588101
25. Emelyanov VV. *Glycation, Antiglycation and Deglycation: Role in Mechanisms of Aging and Geroprotective (Literature Review)*. Advances in Gerontology. **2016**;29(3):407-416. (in Russ.). [Емельянов В.В. Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции (обзор литературы) // Успехи геронтологии. **2016**. Т. 29. № 3. С. 407-416.]
26. Leonova TS, Vikhnina MV, Grishina TV, et al. *Influence of Advanced Glycation end Products on Cellular Processes*. International Research Journal. **2018**;12(1):185-194. DOI: 10.23670/IRJ.2018.78.12.034. (in Russ.). [Леонова Т.С., Вихнина М.В., Гришина Т.В. и др. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы // Международный научно-исследовательский журнал. **2018**. № 12-1(78). С. 185-194.]
27. Lee EJ, Kim JY, Oh SH. *Advanced glycation end products (AGEs) promote melanogenesis through receptor for AGEs*. Sci Rep. **2016**;6:27848. DOI: 10.1038/srep27848
28. Lykova SG, Svechnikova EV, Morzhanaeva MA. *Advanced Glycation end Products as Biomarkers of Aging*. Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences. **2018**;18(2):71-77. (in Russ.). [Лыкова С.Г., Свечникова Е.В., Моржанаева М.А. Конечные продукты гликирования как биомаркеры старения // Вестник Российской академии естественных наук. **2018**. Т. 18. № 2. С. 71-77.]
29. Papagrigraki A, Maurelli M, Del Giglio M, et al. *Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Psoriasis*. Int J Mol Sci. **2017**;18(11):2471. DOI: 10.3390/ijms18112471
30. Lian N, Shi LQ, Hao ZM, Chen M. *Research progress and perspective in metabolism and metabolomics of psoriasis*. Chin Med J (Engl). **2020**;133(24):2976-2986. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001242
31. Li SS, Liu Y, Li H, et al. *Identification of psoriasis vulgaris biomarkers in human plasma by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. **2019**;23(9):3940-3950. DOI: 10.26355/eurev\_201905\_17823
32. Wójcik P, Biernacki M, Wroński A, et al. *Altered Lipid Metabolism in Blood Mononuclear Cells of Psoriatic Patients Indicates Differential Changes in Psoriasis Vulgaris and Psoriatic Arthritis*. Int J Mol Sci. **2019**;20(17):4249. DOI: 10.3390/ijms20174249
33. Chen C, Hou G, Zeng C, et al. *Metabolomic profiling reveals amino acid and carnitine alterations as metabolic signatures in psoriasis*. Theranostics. **2021**;11(2):754-767. DOI: 10.7150/thno.51154
34. Ottas A, Fishman D, Okas TL, et al. *The metabolic analysis of psoriasis identifies the associated metabolites while providing computational models for the monitoring of the disease*. Arch Dermatol Res. **2017**;309(7):519-528. DOI: 10.1007/s00403-017-1760-1
35. Pöhla L, Ottas A, Kaldvee B, et al. *Hyperproliferation is the main driver of metabolomic changes in psoriasis lesional skin*. Sci Rep. **2020**;10(1):3081. DOI: 10.1038/s41598-020-59996-z
36. Lin X, Meng X, Song Z. *Homocysteine and psoriasis*. Biosci Rep. **2019**;39(11):BSR20190867. DOI: 10.1042/BSR20190867
37. Mashkileysen LN. *Private Dermatology*. Moscow: "Medicina" Publishing House, **1965**. 522 pp. (in Russ.). [Машкилейсон Л.Н. Частная дерматология. М.: Издательство «Медицина», **1965**. 522 с.]
38. Wang WM, Jin HZ. *Homocysteine: A Potential Common Route for Cardiovascular Risk and DNA Methylation in Psoriasis*. Chin Med J (Engl). **2017**;130(16):1980-1986. DOI: 10.4103/0366-6999.211895

39. Beranek M, Malkova A, Fiala Z, et al. *Goeckerman Therapy of Psoriasis: Genotoxicity, Dietary Micronutrients, Homocysteine, and MTHFR Gene Polymorphisms*. Int J Mol Sci. **2019**;20(8):1908. DOI: 10.3390/ijms20081908
40. Abedini R, Goodarzi A, Saeidi V, et al. *Serum homocysteine level, vitamin B12 levels, and erythrocyte folate in psoriasis: A case-control study*. Int J Womens Dermatol. **2019**;5(3):171-174. DOI: 10.1016/j.ijwd.2018.12.004
41. Cakmak SK, Gül U, Kiliç C, et al. *Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol. **2009**;23(3):300-303. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.03024.x
42. Tsai TY, Yen H, Huang YC. *Serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol. **2019**;180(2):382-389. DOI: 10.1111/bjd.17034

Поступила в редакцию: 31.10.2021

После доработки: 17.12.2021

## ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРНЕТ-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ В ПЕДИАТРИИ

**Е. В. Тимофеев** 

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
Россия, 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

✉ Тимофеев Евгений Владимирович — darrieux@mail.ru

**Введение.** Интернет-электрокардиография (интернет-ЭКГ) становится одной из наиболее востребованных областей телемедицины, наибольшее значение она приобретает в условиях удаленности от лечебно-диагностических учреждений и невозможности реальной консультативной помощи специалистов. Общим принципом работы аппаратов для интернет-ЭКГ является передача записи на сервер с последующей обработкой и получением автоматического заключения по ритму и морфологии предсердно-желудочкового комплекса. В настоящее время интернет-ЭКГ широко применяется во взрослой сети, в то же время ее возможности в педиатрии освещены скудно.

**Материалы и методы.** Проанализирован архив детских ЭКГ, зарегистрированных с помощью системы Кардиометр-МТ в период с 2013 по 2021 гг. Выделены 3 группы детей. 1-я — скрининг практически здоровых детей младшего школьного возраста (2153 детей), 2-я группа — дети школьного возраста, обследованные в детских городских поликлиниках города, которым выполнялись нагрузочные и вегетативные пробы (2500 детей), 3-я группа — 200 здоровых доношенных новорожденных детей, которым в 1-2 сутки жизни зарегистрирована стандартная ЭКГ покоя.

**Результаты.** Показаны преимущества использования таких систем при массовом обследовании детей различного возраста в рамках скрининговых программ. Представлены результаты ЭКГ-обследования 2153 здоровых детей младшего школьного возраста. Сопоставлены результаты автоматического и врачебного заключений, определены чувствительность и специфичность в выявлении нарушений сердечного ритма и проводимости. Обоснованы преимущества интернет-ЭКГ при проведении вегетативных и нагрузочных проб в обследовании детей подросткового возраста. Выполнение функциональных (в том числе вегетативных) и нагрузочных проб с использованием систем интернет-ЭКГ позволяет с высокой степенью достоверности оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, определить адаптационные возможности вегетативной нервной системы, а также выявить на ранних стадиях гипертоническую болезнь.

**Заключение.** Интернет-ЭКГ позволяет существенно упростить и упорядочить ЭКГ-обследование детей, формируя электронный архив записей, что актуально при выездных обследованиях в детских коллективах и в условиях дефицита квалифицированных врачей-специалистов функциональной диагностики.

**Ключевые слова:** телеметрия, электрокардиография, здоровые дети, нарушения ритма сердца, нагрузочные пробы, вегетативные пробы.

**Для цитирования:** Тимофеев Е.В. *Возможности интернет-электрокардиографии в педиатрии* // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 6. С. 17-27. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_6\_17-27.

## INTERNET ELECTROCARDIOGRAPHY IN PEDIATRICS

E. V. Timofeev 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
2 Litovskaya St., 194100 Saint Petersburg, Russia

✉ Timofeev Eugene — darrieux@mail.ru

**Introduction.** Internet electrocardiography (internet-ECG) is becoming one of the most demanded areas of telemedicine; it becomes especially important in conditions of remoteness from medical and diagnostic institutions and impossibility of real consulting assistance of specialists. The general principle of operation of the internet-ECG devices is transferring the record to a server with subsequent processing and obtaining an automatic conclusion on the rhythm and morphology of the atrial-ventricular complex. At present, internet-ECG is widely used in adult network, while its possibilities in pediatrics are poorly covered.

**Materials and methods.** The archive of children's ECGs recorded using the Cardiometer-MT system in the period from 2013 to 2021 has been analyzed. 3 groups of children were identified. 1<sup>st</sup> — screening of practically healthy children of primary school age (2153 children), 2<sup>nd</sup> group — school-age children examined in children's city polyclinics, who underwent stress and vegetative tests (2500 children), 3<sup>rd</sup> group — 200 healthy full-term newborn children who had a standard resting ECG on 1-2 days of life.

**Results.** The advantages of using such systems in the mass examination of children of various ages in the framework of screening programs are shown. The results of an ECG examination of 2153 healthy children of primary school age are presented. The results of the automatic and medical conclusion are compared, sensitivity and specificity in the detection of cardiac arrhythmias and conduction are determined. The advantages of internet-ECG in carrying out vegetative and stress tests in the examination of adolescent children are substantiated. Performance of functional (including vegetative) and stress tests using internet-ECG systems allows to estimate reliably the functional state of the cardiovascular system, to determine adaptive capabilities of the vegetative nervous system, to reveal hypertension at early stages.

**Conclusion.** The internet-ECG makes it possible to significantly simplify and streamline the ECG examination of children, forming an electronic archive of records, which is relevant for field examinations in children's groups and in conditions of a shortage of qualified specialists in functional diagnostics.

**Keywords:** telemetry, electrocardiography, healthy children, heart rhythm disorders, stress tests, autonomic tests.

**For citation:** Timofeev EV. *Internet electrocardiography in pediatrics*. Juvenis scientia. 2021;7(6):17-27. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_6\_17-27.

**Введение.** Телемедицина — использование компьютерных и телекоммуникационных технологий для обмена медицинской информацией — быстро развивающийся сегмент современной медицины [1]. Одной из наиболее востребованных областей телемедицины является телекардиология — применение телемедицинских процедур для профилактики, неотложной и плановой медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможности телекардиологии весьма широки — от передачи результатов различных исследований до медицинских консультаций онлайн. Широкое внедрение телекардиологии получила с развитием интернета — появилась возможность быстрой передачи большого объема информации в любую точку мира с получением практически мгновенного ответа. Наибольшее значение приобретает телекардиология в условиях удаленности от лечебно-диагностических учреждений и невозможности реальной консультативной помощи специалистов. Частным случаем телекардиологии является интернет-электрокардиография (интернет-ЭКГ) — регистрация ЭКГ с передачей данных по телекоммуникационным линиям связи для дистанционной интерпретации, консультирования, обучения и иных целей. При этом, при невозможности быстрой оценки записи ЭКГ специалистом, ряд устройств представляет возможность получения автоматического заключения по записи ЭКГ, на основании которого может быть принято решение о необходимости экстренной или отсроченной консультации врачом-кардиологом.

В настоящее время существует большое количество как отечественных, так и зарубежных компаний, разрабатывающих аппаратные системы для регистрации и автоматического анализа ЭКГ. В основном эти системы позволяют регистрировать лишь несколько каналов ЭКГ — чаще только стандартные отведения, реже некоторые грудные. Это позволяет выявлять с достаточной степенью вероятности нарушения сердечного ритма (в первую оче-

редь, фибрилляцию предсердий), что может быть достаточным при использовании прибора пациентами для самоконтроля. В то же время, некоторые аппараты позволяют регистрировать полноценную ЭКГ в 12 общепринятых отведениях с детальной оценкой не только характеристик ритма сердца, но и морфологии предсердно-желудочкового комплекса. К системам такого типа относится комплекс для автоматизированной интегральной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы «Кардиометр-МТ» РУ № ФСР 2009/06116, разработанный и выпускаемый АО «МИКАРД-ЛАНА» (г. Санкт-Петербург) [2]. Количественные показатели точности Комплекса в режиме автоматической интерпретации детских ЭКГ получены по результатам исследовательской работы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол №1/19 от 29.03.2019). Оценка количественных показателей точности комплекса: чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности, проводилась в соответствии с методами п. 50.102.1 ГОСТ IEC 60601-2-51-2011. Важной характеристикой современных систем интернет-ЭКГ является высокая степень защиты персональных данных пациентов, для чего записи перед подачей на сервер обезличиваются, применяется идентификация и аутентификация пользователей и межсетевой экран. Обезличенные персональные данные передаются по каналам связи в открытом виде. В устройствах такого класса существует возможность записи ЭКГ как стандартной длительностью 24 с, так и более длительной (до 5 минут).

К основным функциям интернет-ЭКГ относят: диагностическую (с целью выявления различной сердечно-сосудистой патологии), контролирующую (возможность оценки состояния сердечно-сосудистой системы в динамике при регистрации ЭКГ через определенные промежутки времени), учебную (разбор сложных в интерпретации случаев, проведение консилиумов с привлечением

сторонних специалистов), административную (контроль качества и своевременности проведенного лечения, выявление сложных диагностических случаев) [3]. К преимуществам электронной ЭКГ следует отнести получение записи более высокого качества, что позволяет проводить дифференциальную диагностику феноменов предвозбуждения желудочков, в частности визуализацию  $\Delta$ -волны, а также паттерна ранней реполяризации желудочков.

Внедрение аппаратов интернет-ЭКГ, позволяющих синхронно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях, выполнять их компьютерную обработку с расчетом всех амплитудно-временных параметров и автоматической интерпретацией, а также архивирование ЭКГ на кардиосервере, значительно упрощает работу медицинских сестер и врачей. Ранее сообщалось о возможностях применения интернет-ЭКГ в стационарах и городских поликлиниках — отмечались техническое удобство использования, сокращение времени от регистрации ЭКГ до ее расшифровки врачом отделения функциональной диагностики и высокий процент совпадений автоматического и врачебного заключений [4-6]. Возможность регистрации ЭКГ врачом поликлиники при вызове на дом по поводу болевого синдрома в грудной клетке позволило сократить сроки принятия решения о необходимости экстренной госпитализации пациентов с острым коронарным синдромом [7, 8]. Показана также информативность интернет-ЭКГ для самоконтроля пациентами в педиатрии — к преимуществам отнесены возможность регистрации ЭКГ в привычных для ребенка условиях (дома), что повышает достоверность получаемой информации, а также высокая вероятность регистрации редких пароксизмов аритмии и контроль терапии [9].

**Цель работы** проанализировать опыт использования интернет-ЭКГ при обследовании детей.

**Материалы и методы.** Проанализирован архив детских ЭКГ, зарегистрированных с помощью системы Кардиометр-МТ в течение 10 лет. Выделены 3 группы детей. 1-я — скрининг практически здоровых детей младшего школьного возраста — одномоментное выполнение ЭКГ исследования 2153 детям в возрасте 7-10 лет, обучающихся в 1-3 классах общеобразовательных школ (Ленинградская область, Кириши, 2017 г.). В этой группе оценивались распространенность ЭКГ-синдромов, а также сопоставлялись результаты автоматического и врачебного заключений для определения чувствительности и специфичности автоматического заключения в выявлении нарушений сердечного ритма и проводимости. 2-я группа — дети школьного возраста, обследованные в детских городских поликлиниках города, которым выполнялись нагрузочные и вегетативные пробы — 2500 человек (Санкт-Петербург, 2013-2021 гг.). 3-я группа — 200 здоровых доношенных новорожденных детей, которым в 1-2 сутки жизни зарегистрирована стандартная ЭКГ покоя.

### Результаты.

**Массовое обследование детей.** Согласно действующим нормативным документам, регистрация ЭКГ является обязательным компонентом профилактических медицинских осмотров детей в возрасте 12 месяцев, 7 лет, 10 лет, а с 14 до 17 лет ежегодно<sup>1</sup>. Необходимость одномоментного массового обследования детей становится весьма затруднительным при использовании обычных электрокардиографов, так как при этом формируется большой архив бумажных записей ЭКГ, отправляемых специалисту функциональной диагностики с большими временными задержками, что не позволяет своевременно выявлять патологические состояния и принимать решение о необходимости углубленного обследования ребенка. Использование интернет-ЭКГ позволяет не только упростить

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1346 н «О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»



Рисунок 1. Результаты обследования практически здоровых детей младшего школьного возраста с помощью интернет-ЭКГ

передачу записей врачу, существенно сократить сроки оценки ЭКГ, но и сформировать электронную базу ЭКГ каждого ребенка с возможностью сравнения ЭКГ, записанных в разное время, в динамике, что значительно повышает информативность этого метода в выявлении патологии сердечно-сосудистой системы. Кроме того, для реализации административной задачи интернет-ЭКГ появляется возможность анализа распространенности различных ЭКГ синдромов в разные возрастные периоды, а также в различных регионах проживания детей.

По данным ЭКГ-скрининга, у трети практически здоровых детей выявлены различные отклонения от нормы (рис. 1). Наиболее часто определяли резко выраженную нерегулярность синусового ритма, выявляемую по разбросу величин RR интервалов более 100 %, резко выраженную тахикардию — частота сердечных сокращений (ЧСС) более 120 уд./мин., брадикардию — ЧСС менее 60 уд./мин., АВ-блокаду 1 степени — удлинение PQ более 0,21 с. Среди патологических изменений ЭКГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, единичные случаи суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии,

у 4 детей выявлены выраженные нарушения процессов реполяризации, оцененные по величине депрессии сегмента ST более чем на 1,5 мм не менее чем в двух смежных отведениях или при наличии глубоких отрицательных зубцов T в левых грудных отведениях (после переходной зоны). Следует отметить, что манифестных феноменов предвозбуждения желудочков, а также феноменов удлинения или укорочения интервала QT среди обследованных детей выявлено не было (табл. 1).

При выявлении нарушений сердечного ритма или проводимости, изменении предсердно-желудочкового комплекса, ребенок направлялся для обследования кардиологом по месту жительства. При этом получение автоматического заключения позволило принимать решение о необходимости консультации специалистом сразу же, что позволило существенно сократить время от момента регистрации ЭКГ до осмотра кардиологом до 1-2 дней.

**Проведение функциональных и нагрузочных проб.** В клинической практике нередко возникает необходимость оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, определения адаптационных возможностей вегетативной нервной системы, регулирующей сердечную деятельность. Несмотря на то, что оценка вариабельности сердечного ритма и реактивности вегетативной нервной системы изначально были разработаны для выявления ранних признаков диабетической нейропатии, в настоящее время эти методики нашли широкое применение в клинической практике. Наиболее простой и доступной, но в тоже время достаточно информативной является активная ортостатическая проба — регистрация ЭКГ в покое (горизонтальное положение) и в течение 5 минут после принятия вертикального положения. В настоящее время проведение активной ортостатической пробы показано при обследовании пациентов с синкопальными состояниями (класс доказательности I, уровень C) [10]. При этом производится непрерывная

Таблица 1

**Структура нарушений сердечного ритма и проводимости  
у практически здоровых детей младшего школьного возраста по данным интернет-ЭКГ,  
чувствительность (Ч) и специфичность (С) автоматического заключения**

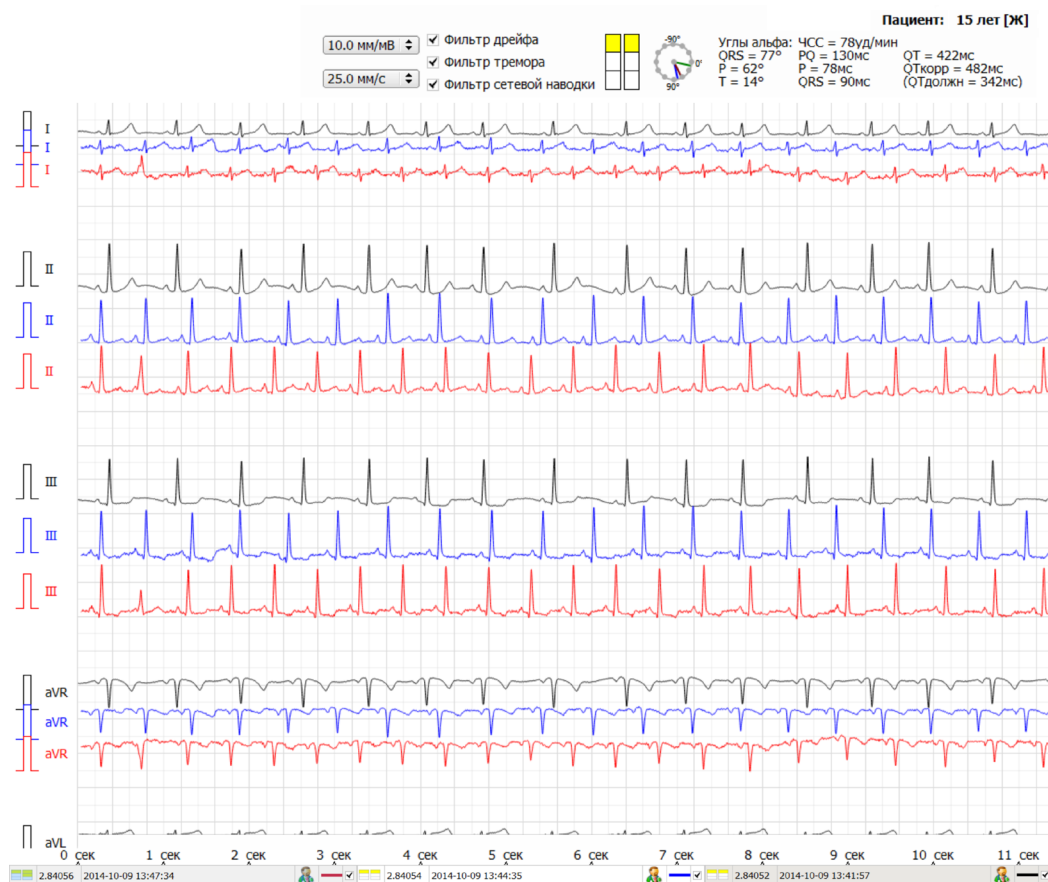
| ЭКГ синдром                                  | Распространенность<br>n = 2046 |      | Ч, % | С, % |
|----------------------------------------------|--------------------------------|------|------|------|
|                                              | Абс. число                     | %%   |      |      |
| Синусовый ритм                               | 1915                           | 93,6 | 93,8 | 88,5 |
| Миграция суправентрикулярного водителя ритма | 80                             | 3,9  | 86,2 | 94,2 |
| Эктопический суправентрикулярный ритм        | 37                             | 1,8  | 70,3 | 99,9 |
| АВ-блокада I степени                         | 7                              | 0,3  | 85,7 | 99,1 |
| Брадикардия                                  | 72                             | 3,5  | 95,8 | 98,2 |
| Тахикардия                                   | 144                            | 7,0  | 97,9 | 98,2 |
| Выраженная нерегулярность синусового ритма   | 233                            | 11,4 | 96,1 | 99,2 |
| Экстрасистолия                               | 23                             | 1,1  | 82,6 | 99,5 |
| ПБПНПГ                                       | 5                              | 0,2  | 60,0 | 99,5 |

*Примечание: ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса*

регистрация ЭКГ и измерение артериального давления (АД) до пробы (в покое), на 1, 3 и 5-й минуте ортостаза. Для определения вегетативного обеспечения оценивается соотношение интервалов RR на 30-м и 15-м ударах сердца, а также разница систолического АД в покое и на 3-й минуте. При переходе в вертикальное положение уменьшается поступление крови к правым отделам сердца, при этом ударный объем снижается на 20 %, а минутный — на 1-2,7 л/мин., снижается АД, раздражаются механорецепторы. Это вызывает в норме увеличение ЧСС в течение первых 15 сердечных сокращений, что связано с понижением тонуса блуждающего нерва, а около 30-го удара вагусный тонус восстанавливается и становится максимальным, при этом регистрируется относительная брадикардия. Кроме того, определенную информацию дает также оценка изменения процессов реполяризации, появившиеся в ортоположении [11].

Многие врачи используют в своей клинической практике также и нагрузочные тесты, наиболее простым и доступным из которых является проба Мартине, в ходе которой па-

циент выполняет 20 приседаний в течение 30 с [12]. При этом подсчитывается ЧСС до и сразу же после приседаний, а также фиксируется АД. В норме (нормотоническая реакция) после серии приседаний происходит увеличение ЧСС на 16-20 ударов за 10 с (на 60-80 % от исходного), повышение систолического АД на 10-30 мм рт. ст., а диастолическое АД остается прежним или немного снижается. О гипертонической реакции следует говорить при значительном повышении систолического АД и диастолического АД, а ЧСС до 170-180 уд./мин. Такой тип реакции редко встречается у детей, однако у подростков может быть начальным проявлением гипертонической болезни. При значительном повышении ЧСС до 170-180 уд./мин. без повышения АД и удлинения восстановительного периода до 5 мин говорят о гипотоническом типе реакции. Этот вариант нередко выявляется у детей и может рассматриваться как проявление вегетативной дисфункции. Проводить пробу Мартине можно оценивая результаты только по частоте пульса, однако регистрация ЭКГ, во-первых, технически упрощает проведение исследова-



Примечание: черный цвет — исходно, синий цвет — в ортоположении, красный цвет — после 20 приседаний.

Рисунок 2. Активная ортостатическая проба и проба с физической нагрузкой (20 приседаний) девочки 15 лет.

ния, поскольку врачу в это время приходится измерять АД; во-вторых, позволяет объективизировать результаты, получая более точные значения ЧСС, оцененной по ЭКГ; в-третьих, представляет дополнительную информацию о появлении нарушений сердечного ритма или проводимости, а также изменений процессов реполяризации при проведении нагрузочной пробы.

На рисунке 2 представлены фрагменты ЭКГ девочки 15 лет, снятые в покое, в ортоположении и после проведения нагрузочной пробы с приседаниями. На 1-й ЭКГ, снятой в покое, регистрируется синусовый ритм

с ЧСС 78 в 1 минуту. На 2-й ЭКГ, снятой в ортоположении, определяется учащение синусового ритма до 105 в 1 минуту с приростом ЧСС на 34 %, что расценено врачом как умеренно избыточное вегетативное обеспечение. На 3-й ЭКГ, зарегистрированной после 20 приседаний, незначительный прирост ЧСС (до 111), что оценено как неадекватная реакция на физическую нагрузку.

Таким образом, информативность ЭКГ значительно повышается при расширении протокола обследования ребенка у кардиолога проведением технически несложных и занимающих относительно немного времени ак-

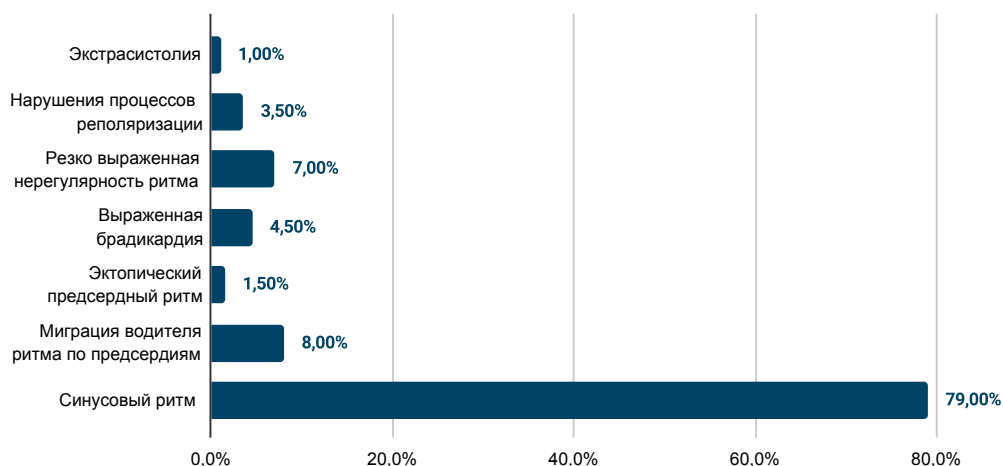


Рисунок 3. Структура нарушений сердечного ритма и проводимости у практически здоровых доношенных новорожденных по данным интернет-ЭКГ

тивной ортостатической пробы и пробы с физической нагрузкой.

**Обследование детей различных возрастных групп.** Алгоритмы автоматической оценки записей при интернет-ЭКГ разработаны с учетом возраста обследованных — подходы к оценке нарушений сердечного ритма и проводимости, а также изменений процессов реполяризации различаются у детей различных возрастных периодов. Наиболее сложным является оценка ЭКГ записи новорожденных детей, особенно недоношенных, и с низкой массой тела. Кроме технических сложностей — размещения электродов на поверхность грудной клетки, возникают и сложности при расшифровке самих записей. Это связано, во-первых, с высокой частотой сердечных сокращений, что затрудняет выделение зубца Р и оценку сердечного ритма, а во-вторых, с большим количеством артефактов записи, возникающих на фоне двигательной активности ребенка. Интернет-ЭКГ не может полностью решить этих проблем, однако значительно улучшить качество обследования возможно. Цифровая запись позволяет масштабировать уже зарегистрированную ЭКГ, растягивая или сворачивая ее как по вертикали (для лучшей визуализации зубцов), так и

по горизонтали (для измерения интервалов).

На рисунке 3 представлена структура нарушений сердечного ритма у 200 доношенных новорожденных. К вариантам нормы отнесены, кроме синусового ритма, эктопические предсердные ритмы и миграция водителя ритма по предсердиям, при условии соответствия значений ЧСС возрастным нормативам [13, 14].

Наиболее частыми формами аритмий у новорожденных являются выраженная брадикардия и резко выраженная нерегулярность сердечного ритма. На рисунке 4 представлена запись ЭКГ ребенка с резко выраженными брадикардией и нерегулярностью сердечного ритма (брадиаритмия): ЧСС = 76 уд./мин., колебания RR от 604 мс до 1046 мс (колебания ЧСС от 57 уд./мин. до 99 уд./мин.).

При этом отчетливо видно, что нерегулярность ритма носит волнообразный характер и может быть объяснена, вероятно, дыхательной аритмией. Наличие возможности оценки вариабельности сердечного ритма, а также результаты кардиоинтервалографии, позволяют четко подтвердить это предположение (рис. 5).

**Заключение.** Интернет-ЭКГ как составная часть телемедицины активно развивается, что

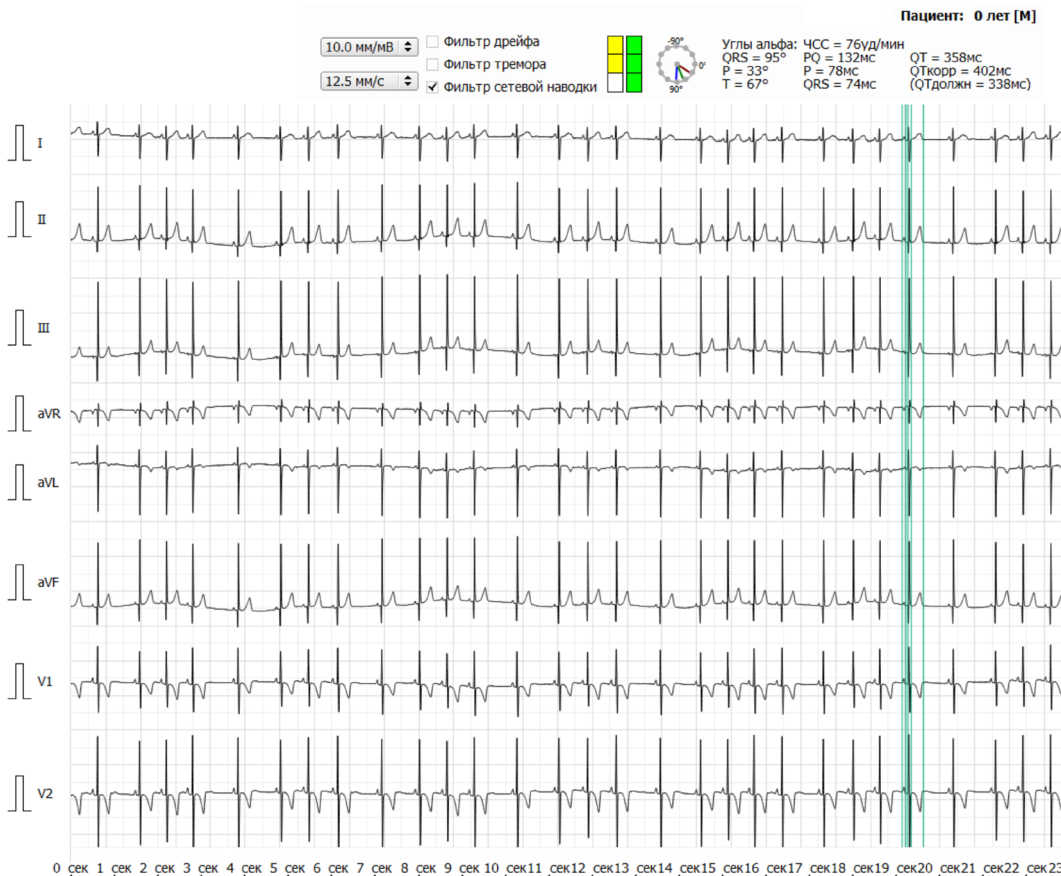


Рисунок 4. ЭКГ новорожденного ребенка с выраженной брадикардией (фрагмент записи)

привело к появлению большого числа аппаратов для регистрации ЭКГ. При этом большинство систем регистрирует лишь ограниченное число каналов (от одного до трех), что позволяет рекомендовать их только для самоконтроля пациентами с пароксизмальными нарушениями сердечного ритма. Сравнительно небольшая часть аппаратов изначально создавалась как альтернатива обычным кардиографам, записывающим ЭКГ на бумагу.

Основными принципами таких систем является не только регистрация полноценной записи ЭКГ в 12 общепринятых отведений, но и возможность получения квалифицированного автоматического заключения, что позволяет незамедлительно принимать решение о дальнейшей тактике ведения пациента. Такие системы могут применяться в условиях отсутствия возможности непосредственной оценки ЭКГ врачом, например, в узкопро-



Рисунок 5. Кардиоинтервалография новорожденного ребенка с выраженной брадикардией

фильных некардиологических отделениях, медицинских пунктах при заводах, школах, санаториях и др. Кроме того, высокое качество записи и автоматического заключения позволяет использовать интернет-ЭКГ при посещении больных на дому, при массовых обследованиях в рамках диспансеризации. Наличие специальных алгоритмов оценки ЭКГ детей различного возраста позволяет применять такие системы в педиатрической и неонатологической практике. Еще одним важным преимуществом использование таких систем является возможность быстрой и удобной обработки аппаратуры дезинфицирующими средствами, что становится особенно важным при работе с пациентами реанимационных отделений, недоношенными новорожденными детьми, больными с иммунодефицитами различного генеза.

В качестве примера приводится опыт использования интернет-ЭКГ для одномоментного обследования большого числа детей в рамках профилактических медицинских осмотров в школах. Использование нескольких аппаратов «Кардиометр-МТ» позволило одномоментно (в течение нескольких дней) обследовать более двух тысяч детей, сформировав электронную базу данных, доступную

и удобную для оценки врачом функциональной диагностики. При существенном расхождении результатов автоматического и врачебного заключений появляется возможность экспертной оценки записей, что повышает достоверность ЭКГ.

Много лет используется система интернет-ЭКГ в некоторых детских городских поликлиниках Санкт-Петербурга. Кроме обычной регистрации ЭКГ покоя в течение 24 с, учитывая наличие возможности длительной записи (до 5 минут), возможна оценка показателей variability сердечного ритма, проведение вегетативных и нагрузочных проб, что дает возможность оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Это используется при принятии решения о допуске к соревновательным видам спорта, а также может применяться при комплексном обследовании призывников.

Несомненно, широкое внедрение интернет-ЭКГ в практику открывает новые перспективы для решения актуальных задач клинической и профилактической педиатрии.

**Заявление о конфликте интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Автор заявляет об отсутствии финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Владзимирский А.В. *История телемедицины: стоя на плечах гигантов (1850-1979)*. М.: Де'Либри. **2019**. 410 с. [Vladzimirsky AV. *The history of telemedicine: standing on the shoulders of giants (1850-1979)*. Moscow: De'Libri. **2019**. (in Russ.)].
2. Матус К.М. *Первый отечественный портативный 12-канальный телеэлектрокардиограф с облачной обработкой и хранением ЭКГ* // Медицинский алфавит. **2015**. Т. 3. № 14. С. 30-33. [Matus KM. *First domestic portable 12-leads teleelectrocardiograph with cloud processing and ecg storage*. Medical Alphabet. **2015**;3(14):30-33. (in Russ.)].
3. Владзимирский А.В., Лебедев Г.С. *Телемедицина*. М.: ГЭОТАР-Медиа. **2018**. 576 с. [Vladzimirsky AV, Lebedev GS. *Telemedicine*. Moscow: GEOTAR-Media. **2018**. (in Russ.)].
4. Баллюзек М.Ф., Бугагин Д.В., Морозова Н.Н. *Опыт унификации исследований ЭКГ покоя с использованием облачной технологии для их автоматической интерпретации и хранения в многопрофильной больнице* // Медицинский алфавит. **2016**. Т. 1. № 4(267). С. 58-61. [Ballyuzek MF, Bugagin DV, Morozova NN. *Experience of unification of ecg studies using cloud technology to automatically interpret and store in general hospital*. Medical Alphabet. **2016**;1(4):58-61. (in Russ.)].
5. Земцовский Э.В., Абдалиева Ч.А., Баллюзек М.Ф., и др. *Электрокардиограмма покоя в 12-ти об-*

- щепринятых отведениях. Настоящее и будущее // Российский кардиологический журнал. **2015**. Т. 20. № 9. С. 84-87. [Zemtsovsky EV, Abdalievа ChA, Ballyuzek MF, et al. *Resting electrocardiography in 12 common leads: the present and the future*. Russian Journal of Cardiology. **2015**;20(9):84-87. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-09-84-87
6. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Особенности ЭКГ покоя у юношей с марфаноидной внешностью // University Therapeutic Journal. **2019**. Т. 1. № 1. С. 14-19. [Timofeev EV, Zemtsovsky EV. *ECG features remain in young people with marfanoid habitus*. University Therapeutic Journal. **2019**;1(1):14-19. (in Russ.)].
7. Тимофеев Е.В., Абдалиева Ч.А., Земцовский Э.В. Интернет-ЭКГ в дифференциальной диагностике кардиалгий на догоспитальном этапе // University Therapeutic Journal. **2020**. Т. 2. № 2. С. 18-24 [Timofeev EV, Abdalievа CA, Zemtsovsky EV. *Internet ECG in the differential diagnosis of cardialgia at the prehospital stage*. University Therapeutic Journal. **2020**;2(2):18-24. (in Russ.)].
8. Тимофеев Е.В., Абдалиева Ч.А., Земцовский Э.В. Опыт применения интернет-ЭКГ для оптимизации сроков госпитализации больных острым инфарктом миокарда // Педиатр. **2018**. Т. 9. № 5. С. 21-26. [Timofeev EV, Abdalievа ChA, Zemtsovsky EV. *Experience using internet-ECG to optimize the patients hospitalization duration with acute myocardial infarction*. Pediatr. **2018**;9(5):21-26. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PED9521-26
9. Хомич М.М., Юрьев В.В., Земцовский Э.В., Конобасов А.М. Самоконтроль ЭКГ с помощью ЭКГ-телеметрии в педиатрии // Детская медицина Северо-Запада. **2011**. Т. 2. № 1. С. 26-30. [Khomic MM, Yurev VV, Zemtsovsky EV, Konobasov AM. *Self-checking of ecg with ecg-telemetry in pediatrics*. Detskaya medicina Severo-Zapada. **2011**;2(1):26-30. (in Russ.)].
10. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018 // Российский кардиологический журнал. **2019**. № 7. С. 130-194. [ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Russian Journal of Cardiology. **2019**;7(7):130-194. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-130-194
11. Земцовский Э.В., Реева С.В., Тихоненко В.М. Исследование и оценка вегетативной регуляции сердца в процессе суточного мониторингирования ЭКГ и АД. СПб: Контраст. **2013**. 96 с. [Zemtsovsky EV, Reeva SV, Tihonenko VM. *Issledovanie i ocenka vegetativnoj regulyacii serdca v processe sutochnogo monitorirovaniya EKG i AD*. Saint Petersburg: Kontrast. **2013**. (In Russ.)].
12. Меркулова Р.А. Кардиогемодинамика и физическая работоспособность у спортсменов. М.: Советский спорт. 2012. 186 с. [Merkulova RA. *Kardiogemodinamika i fizicheskaya rabotosposobnost' u sportsmenov*. Moscow: Sovetskij sport. **2012**. (In Russ.)].
13. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.: Медпрактика-М. **2006**. 543 с. [Makarov LM. *EKG v pediatrii*. Moscow: Medpraktika-M. **2006**. (In Russ.)].
14. Школьников М.А. Миклашевич И.М., Калинин Л.А., и др. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. М.: ПРЕСС-АРТ. **2010**. 232 с. [Shkolnikova MA, Miklashevich IM, Kalinin LA, et al. *Normativnye parametry EKG u detej i podrostkov*. Moscow: PRESS-ART. **2010**. (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 05.10.2021

После доработки: 27.11.2021

## COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И СЛОЖНОСТИ

**А. С. Патания<sup>1</sup>, Ф. Пратипати<sup>2</sup>, Б. А. А. Абдул<sup>3</sup>, Ш. Чава<sup>1</sup>,  
С. С. Катта<sup>4</sup>, С. К. Гупта<sup>5</sup>, П. Р. Гангула<sup>6</sup>, М. К. Пандей<sup>7</sup>,  
Д. Л. Дерден<sup>8,9,10</sup>, С. Н. Байраредди<sup>1</sup>, К. Б. Чаллагундла<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Медицинский центр Университета Небраски

Омаха 68198, Небраска, США

<sup>2</sup> Национальный институт биомедицинских инноваций, здоровья и питания

Сайто-Асаги Ибараки, Осака 567-0085, Япония

<sup>3</sup> Университет ПРИСТ

Валлам, Тамилнад 613403, Индия

<sup>4</sup> Университет РЕВА, Парк знаний Рукмини Каттигенахалли

Елаханка, Бангалор, Карнатака 560064, Индия

<sup>5</sup> Банарасский Индуистский университет

Варанаси, Уттар-Прадеш 221005, Индия

<sup>6</sup> Медицинский колледж Мехарри

Нэшвилл, Теннесси 37208, США

<sup>7</sup> Медицинская школа Купера Университета Роуэн

Камден, Нью-Джерси 08103, США

<sup>8</sup> Онкологический институт Левина

Атриум Хелс, Шарлотт, Северная Каролина 28202, США

<sup>9</sup> Университет Калифорнии

Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния 92093, США

<sup>10</sup> СигналРкс Фармасьютикалс

Омаха, Небраска 68124, США

**Переводчики:** А. А. Вахитова <sup>11</sup>, К. В. Шехтман <sup>11</sup>

**Редактор перевода:** И. Ю. Пчелин <sup>11</sup>

<sup>11</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

✉ К. Б. Чаллагундла — kishore.challagundla@unmc.edu

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) — это вирусное заболевание, вызываемое новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2, который поражает легкие инфицированных лиц. COVID-19 распространяется от человека к человеку посредством респираторных капель, выделяющихся при кашле или чихании инфицированного. Эпидемия COVID-19 началась в городе Ухань (Китай) в конце 2019 года. По состоянию на 29 сентября 2020 года более 235 стран, районов или территорий по всему миру сообщили в общей сложности о 33 441 919 подтвержденных случаях заболевания и о 1 003 497 подтвержденных смертях от COVID-19. Риску заражения подвержены люди любого возраста, но в большинстве случаев тяжелое течение заболевания наблюдается у людей старшей возрастной группы и при наличии сопутствующей патологии, которая снижает иммунитет,

например, онкологических заболеваний. Данные многочисленных исследований позволяют предполагать, что пациенты со злокачественными новообразованиями могут быть подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19 и летального исхода. Поэтому оказание онкологической помощи в условиях пандемии является сложной задачей и требует совместного междисциплинарного подхода для оптимального лечения онкологических больных в условиях стационара. В этом расширенном обзоре мы обсуждаем влияние пандемии COVID-19 на онкологических больных и оказание им медицинской помощи. Помимо этого, обзор содержит общие сведения о пандемии, вызванной SARS-CoV-2, характеристику генома вируса, описание патофизиологии COVID-19 и связанных с ней сигнальных путей, играющих важную роль при онкопатологии, а также информацию о вариантах использования противоопухолевых средств для лечения COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирусы, SARS-CoV-2, онкологические заболевания, воспаление, сопутствующая патология.

**Оригинал статьи:** Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, et al. *COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges*. *Theranostics*. 2021;11(2):731-753. DOI: 10.7150/thno.51471.

*Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution 4.0.*

**Для цитирования:** Патания А.С., Пратипати Ф., Абдул Б.А.А., и др. *COVID-19 и сопутствующая онкологическая патология: терапевтические возможности и сложности* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 6. С. 28-70. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_6\_28-70.

## COVID-19 AND CANCER COMORBIDITY: THERAPEUTIC OPPORTUNITIES AND CHALLENGES (RUSSIAN TRANSLATION)

**A. S. Pathania<sup>1</sup>, P. Prathipati<sup>2</sup>, B. A. A. Abdul<sup>3</sup>, S. Chava<sup>1</sup>,  
S. S. Katta<sup>4</sup>, S. C. Gupta<sup>5</sup>, P. R. Gangula<sup>6</sup>, M. K. Pandey<sup>7</sup>,  
D. L. Durden<sup>8,9,10</sup>, S. N. Byrareddy<sup>1</sup>, K. B. Challagundla<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> University of Nebraska Medical Center

Omaha, NE 68198, USA

<sup>2</sup> National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Saito-Asagi Ibaraki City, Osaka 567-0085, Japan

<sup>3</sup> PRIST Deemed University

Vallam, Tamil Nadu 613403, India

<sup>4</sup> REVA University, Rukmini Knowledge Park Kattigenahalli

Yelahanka, Bangalore, Karnataka 560064, India

<sup>5</sup> Banaras Hindu University

Varanasi, Uttar Pradesh 221005, India

<sup>6</sup> Meharry Medical College

Nashville, TN 37208, USA

<sup>7</sup> Cooper Medical School of Rowan University

Camden, NJ 08103, USA

<sup>8</sup> Levine Cancer Institute

Atrium Health, Charlotte, NC 28202, USA

<sup>9</sup> University of California

San Diego, San Diego, CA 92093, USA

<sup>10</sup> SignalRx Pharmaceuticals

Omaha, NE 68124, USA

**Tranlators:** A. A. Vakhitova <sup>11</sup>, K. V. Shekhtman <sup>11</sup>

**Editor:** I. Yu. Pchelin <sup>11</sup>

<sup>11</sup> Saint Petersburg State University

✉ Challagundla Kishore B. — kishore.challagundla@unmc.edu

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral disease caused by a novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that affects the respiratory system of infected individuals. COVID-19 spreads between humans through respiratory droplets produced when an infected person coughs or sneezes. The COVID-19 outbreak originated in Wuhan, China at the end of 2019. As of 29 Sept 2020, over 235 countries, areas or territories across the globe reported a total of 33,441,919 confirmed cases, and 1,003,497 confirmed deaths due to COVID-19. Individuals of all ages are at risk for infection, but in most cases disease severity is associated with age and pre-existing diseases that compromise immunity, like cancer. Numerous reports suggest that people with cancer can be at higher risk of severe illness and related deaths from COVID-19. Therefore, managing cancer care under this pandemic is challenging and requires a collaborative multidis-

ciplinary approach for optimal care of cancer patients in hospital settings. In this comprehensive review, we discuss the impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients, their care, and treatment. Further, this review covers the SARS-CoV-2 pandemic, genome characterization, COVID-19 pathophysiology, and associated signaling pathways in cancer, and the choice of anticancer agents as repurposed drugs for treating COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, coronaviruses, SARS-CoV-2, cancer, inflammation, comorbidity.

**Original article:** Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, et al. *COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges*. *Theranostics*. 2021;11(2):731-753. DOI: 10.7150/thno.51471.

*The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 license.*

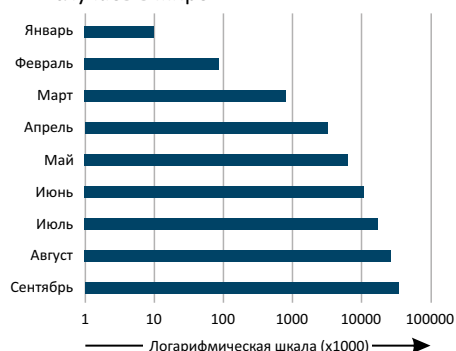
**For citation:** Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, et al. *COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges (Russian translation)*. *Juvenis scientia*. 2021;7(6):28-70. DOI: 10.32415/jscientia\_2021\_7\_6\_28-70.

**Пандемия COVID-19:** Первая вспышка коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), которая затем привела к пандемии, возникла в городе Ухань (Китай) в 2019 году. В декабре 2019 года у группы людей, работающих на оптовом рынке морепродуктов Хуанань в китайской провинции Хубэй, городе Ухань, была диагностирована COVID-19-ассоциированная пневмония [1]. В Соединенных Штатах Америки (США) первый подтвержденный случай заражения новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) был зарегистрирован 20 января 2020 года у 35-летнего мужчины, который приехал из города Ухань (Китай) [2]. Вскоре во многих других странах было зарегистрировано растущее число пациентов с положитель-

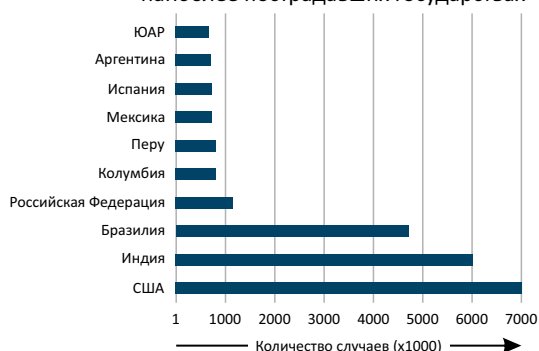
ными тестами на коронавирусную инфекцию, и данное заболевание стало серьезной угрозой для здоровья людей во всем мире (Рисунок 1) [3-5]. В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовала распространение COVID-19 как пандемию и объявила о чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [6].

Вирус распространяется преимущественно от человека к человеку. Передача вируса происходит с выделениями из носа или рта, в том числе воздушно-капельным путем и через слюну, когда инфицированный человек кашляет, чихает, разговаривает или поет [7-9]. Заражение может также произойти, если

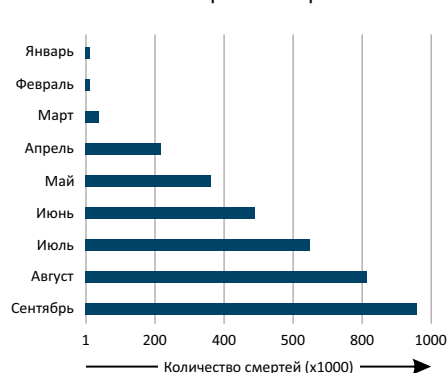
**A** Количество подтвержденных случаев в мире



**C** Количество смертей в десяти наиболее пострадавших государствах



**B** Количество смертей в мире



**D** Количество смертей в десяти наиболее пострадавших государствах

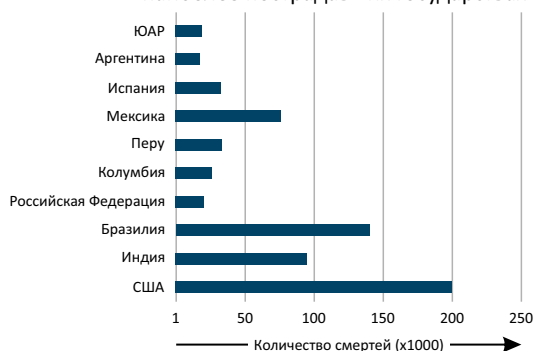


Рисунок 1. Подтвержденные случаи COVID-19 и летальные исходы заболевания в мире по состоянию на 30 сентября 2020 года. Представлено количество подтвержденных случаев COVID-19 и смертей от данного заболевания в мире по месяцам (A, B), а также в отдельных государствах (C, D) [185, 186].

человек сначала прикоснулся к поверхности, на которой находится вирус, а затем к собственному рту, носу или, возможно, глазам [10]. Недавние исследования показали, что многие коронавирусы летучих мышей (CoVs) заражают людей без участия дополнительного переносчика. SARS-CoV и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), которые также возникли впервые у летучих мышей, привели к наиболее значительным всплескам распространения инфекции среди людей до пандемии, вызванной SARS-CoV-2. Симптомы, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, включают проявления тяжелого респираторного заболевания, лихорадку, кашель, одышку, боль в горле, заложенность носа, усталость, боли в различных частях тела, потерю вкуса или обоняния, а у некоторых также желудочно-кишечные расстройства [11, 12]. У части пациентов происходит развитие двусторонней пневмонии и полиорганной недостаточности, что в ряде случаев приводит к летальному исходу [13-16]. Люди с выраженной сопутствующей патологией, такой как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, диабет и хронические заболевания легких, подвержены более высокому риску при заражении SARS-CoV-2 [17-21]. В настоящее время не существует ни вакцины, ни специфических противовирусных препаратов, одобренных для лечения COVID-19, но некоторые лекарственные средства были разрешены для применения в экстренных ситуациях у определенных пациентов. К ним относятся кортикостероиды (например, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон) и противовирусный препарат ремдесивир [22].

**Характеристика генома SARS-CoV-2.** Организация генома SARS-CoV-2 представлена на рисунке 2. SARS-CoV-2 (2019-nCoV HKU-SZ-005b, регистрационный номер GenBank MN975262) имеет одноцепочечный РНК-геном размером 29891 нуклеотид, который кодирует 9860 аминокислот [23]. Он состоит из: 5'-нетранслируемой области (UTR); открытой

рамки считывания (ORF) 1a/b, которая кодирует неструктурные белки (nsP), репликазы; генов структурных белков, расположенных в следующем порядке: спайковый (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N); вспомогательных белков, включая ORF 3, 6, 7a, 7b, 8 и 9b, за которыми следует 3'-нетранслируемая область (3'-UTR) [23, 24]. Спайковый белок SARS-CoV-2, который обеспечивает связывание вируса с рецепторами клетки, состоит из двух субъединиц, S1 и S2. Трансмембранная субъединица S2 характеризуется высокой консервативностью, ее функция заключается в обеспечении проникновения вируса в клетки-мишени [25, 26]. Субъединица S1 состоит из сигнального пептида (СП), N-концевого домена (N-КД) и рецептор-связывающего домена (РСД). Для РСД SARS-CoV-2, как и других патогенных коронавирусов человека, характерна низкая консервативность. Данный домен отвечает за связывание с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) на клетках человека, что облегчает проникновение вируса в клетки-мишени [25, 27]. Большинство различий в последовательности аминокислот наблюдаются во внешнем субдомене, тогда как центральная часть РСД очень консервативна. Шесть аминокислот (L455, F486, Q493, S494, N501 и Y505) РСД являются основными детерминантами эффективного связывания SARS-CoV-2 с АПФ2, присутствующим на поверхности клеток организма человека. Кроме того, спайковый белок SARS-CoV-2 имеет участок, включающий последовательность из четырех определенных аминокислот, который расположен на границе между субъединицами S1 и S2. Эта уникальная последовательность (SPRRAR↓S) содержит сайт расщепления фурином, который играет важную роль в активации спайкового белка SARS-CoV-2 [25, 28, 29]. Присутствие многочисленных остатков аргинина в участке на границе S1/S2, также известном как многоосновной участок расщепления фурином, обнаружено во всех секвенированных к настоящему времени вариантах SARS-CoV-2 [30].

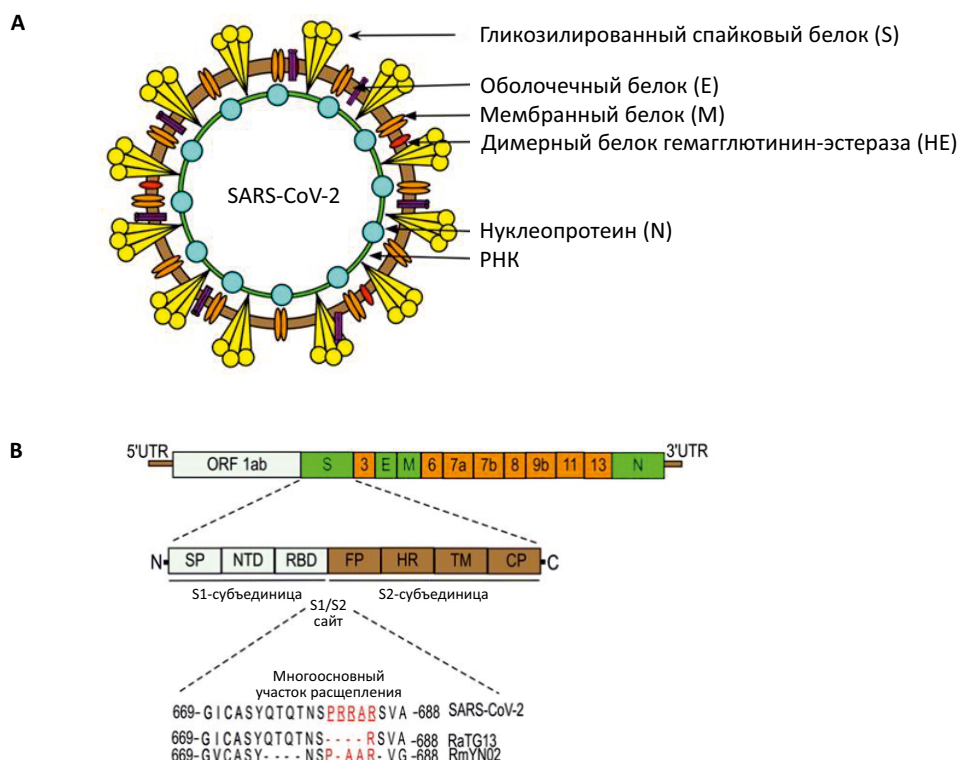


Рисунок 2. Структура (A) и организация генома (B) SARS-CoV-2. Геном SARS-CoV-2 состоит из 5'-нетранслируемой области; открытой рамки считывания (orf) 1a/b, которая кодирует неструктурные белки (nsp) — репликазы; генов структурных белков, включая спайковый (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеопротеин (N); генов вспомогательных белков, таких как orf 3, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 11, 13, и 3'-нетранслируемой области. Спайковый (S) белок имеет 2 функциональных домена — S1 (для прикрепления) и S2 (для слияния), а также многоосновной участок расщепления в месте соединения S1/S2. Приведена молекулярная характеристика сайта расщепления S1/S2 SARS-CoV-2 и наиболее близких к нему родственных вирусов, RaTG13 и RmYN02 [23, 25, 28, 30, 67, 137, 187, 188].

Данный участок необходим для эффективного протеолитического расщепления спайкового белка, что является обязательным этапом опосредованного S-белком слияния и проникновения вируса в клетки легких человека [28]. Многие коронавирусы проникают и доставляют свой геном в клетки с помощью эндоцитоза [31, 32]. Например, коронавирус гепатита мышей проникает в клетки с помощью клатрин-опосредованного эндоцитоза и позже перемещается в лизосомы благодаря слиянию эндосом с лизосомами. Лизосомальные ферменты расщепляют вирусный белок S в участке непосредственно перед

фрагментом, обеспечивающим слияние, который находится в субъединице S2 (см. рис. 2). Этот этап необходим для слияния вирусных мембран с эндоцитарными везикулами, в результате чего происходит высвобождение вируса внутри клетки. Напротив, такие вирусы, как MERS-CoV, не требуют переноса в лизосомы и воздействия лизосомальных ферментов, так как у них присутствует участок расщепления фурином, расположенный в S-белке непосредственно перед фрагментом, обеспечивающим слияние. Более того, показано, что при внедрении сайта расщепления фурином в S-белок коронавируса гепатита мышей пе-

ред последовательностью, обеспечивающей слияние, эффективное инфицирование клеток становится возможным без расщепления белка лизосомальными протеазами. Однако, при этом вирус все еще нуждается в ранних эндосомах для эффективного проникновения, и это позволяет предположить, что в них происходит расщепление и активация S-белка фурином [31]. Таким образом, коронавирусы, содержащие участок расщепления фурином непосредственно перед обеспечивающим слияние фрагментом S-белка, попадают в цитоплазму из ранних эндосом фурин-зависимым способом, тогда как те, у которых этого участка нет, с большей вероятностью проникают в нее из лизосом после воздействия лизосомальных ферментов [31].

Сообщается, что многие протеазы, включая фуриновую, трансмембранную сериновую протеазу II типа (TMPRSS2), PC1, трипсин, матрипсазу, катепсин в и катепсин L, расщепляют сайт S1/S2 и потенциально могут активировать S-белок SARS-CoV-2 [28, 33].

Кроме того, участок S1/S2 в SARS-CoV-2 содержит в своем начале пролин (ключевая последовательность SPRRAR↓S), который может влиять на протеолиз и конформационные изменения в спайковом белке, что, в свою очередь, изменяет его взаимодействие с рецептором клетки и влияет на патогенность вируса [33]. Предполагается, что наличие в начале остатка пролина позволяет добавлять O-связанные гликаны к остаткам соседних аминокислот, которые могут создавать муциноподобный домен. Эти домены могут защищать вирусные эпитопы от иммунной системы хозяина [34]. Некоторые вирусы, в том числе коронавирусы, используют такие муциноподобные домены для уклонения от иммунной системы хозяина. Можно предполагать использование данного механизма повышения вирулентности и в случае с SARS-CoV-2 [35]. Однако, Tse и соавт. показали, что устранение в вирусе птичьего гриппа  $H_9N_2$  участка гликозилирования, который находится очень близко к участку расщепления фурином, уве-

личивает эффективность его трансдукции [36]. Поэтому экспериментальное определение роли предполагаемого гликозилирования вблизи участка S1/S2 важно для понимания механизма инфицирования SARS-CoV-2 и патогенеза COVID-19.

Вследствие широкого распространения в ряде стран со временем стало нарастать генетическое разнообразие SARS-CoV-2 [37]. Однако, приобретенное генетическое разнообразие невелико. Средняя разница между двумя вирусными геномами составляет 9,6 однонуклеотидных замен, что указывает на наличие недавнего общего предшественника. Анализ геномных мутаций, присутствующих в глобальной популяции SARS-CoV-2, выявил 198 повторяющихся мутаций, из которых 80% не вызывают изменений на уровне белков [37]. Наиболее часто повторяющиеся мутации обнаруживаются в трех участках в области Orf1ab (нуклеотидные позиции 11083, 13402 и 16887), кодирующей белки Nsp6, Nsp11 и Nsp13, а также в одном участке в области гена спайкового белка (21575) [37]. Роль этих мутаций пока не определена, но сообщается, что область Orf1ab играет важную роль в патогенезе и адаптации вируса в условиях макроорганизма [38, 39]. Вариательность последовательности гена nsp2 SARS-CoV-2, находящегося в области Orf1ab, по сравнению с SARS и SARS-подобным коронавирусом летучих мышей, может быть в некоторой степени ответственна за селекционное преимущество SARS-CoV-2, который, таким образом, является более контагиозным, чем другие вирусы [40]. Аминокислота в позиции 501, которая соответствует позиции 321 белка Nsp2, находится в его эндосомно-ассоциированном белковом домене и является остатком глутамин, тогда как аналогичный сайт генома SARS и SARS-подобного коронавируса летучих мышей содержит остатки треонина и аланина, соответственно. Вполне возможно, что присутствие остатка глутамин обеспечивает более высокую стабильность Nsp2 SARS-CoV-2, благодаря длине его боковой цепи,

полярности и способности образовывать водородные связи. Кроме того, эта мутация, приводящая к аминокислотной замене на глутамин в белке Nsp2 SARS-CoV-2, аналогична мутации, обнаруженной в области Nsp2a (идентификатор базы данных Protein Data Bank — 3LD1) генома вируса инфекционного бронхита птиц, которая играет существенную роль в патогенности вируса [40]. Pachetti и соавт. выявили другие точечные мутации в геноме SARS-CoV-2 в различных географических областях, в том числе в Азии, Европе и Северной Америке. Данная группа исследователей сообщила о трех повторяющихся мутациях в позициях 3036 (в гене nsp3), 14408 (nsp12, или RdRp) и 23403 (в гене спайкового белка) в Европе, а также в позициях 17746 (nsp13), 17857 (nsp13) и 18060 (nsp14) в Северной Америке. Эти мутации не были обнаружены в Азии, что говорит о том, что вирус с течением времени приобретает различные мутации в разных географических регионах [41]. Кроме того, в европейской популяции была обнаружена мутация в гене RdRp (РНК-зависимой РНК-полимеразы) SARS-CoV-2 в положении 14408, которая ассоциирована с увеличением общего количества точечных мутаций в геноме коронавируса [41]. Это немаловажно, поскольку RdRp играет ключевую роль в цикле репликации и транскрипции вируса, а мутации в его гене могут способствовать нарушению корректирующей активности данного фермента [42]. Таким образом, функциональная роль этих мутаций нуждается в дальнейшем изучении, чтобы понять, влияют ли они на патогенность вируса и его устойчивость к лекарственным препаратам. Эти вопросы крайне актуальны с учетом ускоряющегося развития пандемии новой коронавирусной инфекции во всех регионах мира.

#### **COVID-19 и онкологические заболевания:**

Онкопатология характеризуется аномальной пролиферацией клеток различных локализаций, с возможностью распространения процесса на другие органы и ткани. Механизм действия наиболее часто используемых ме-

тодов лечения онкологических заболеваний имеет в своей основе уничтожение или торможение деления быстро размножающихся опухолевых клеток и предотвращение метастазирования. Однако некоторые методы лечения в онкологии подавляют и другие быстро обновляющиеся клетки, такие как лейкоциты, включая Т-и В-лимфоциты в костном мозге, и тем самым могут ослабить иммунную систему [43]. Злокачественные опухоли могут оказывать и непосредственное действие на иммунную систему, метастазируя в костный мозг [44]. Как следствие, пациенты с ослабленной иммунной системой имеют более высокий риск частых инфекций и с большей вероятностью могут заболеть COVID-19. Исследования показывают, что COVID-19 увеличивает риск осложнений и общий риск смерти пациентов с онкопатологией [19, 45–47]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с онкопатологией риск смерти от COVID-19 в три раза выше, поскольку их иммунная система может быть ослаблена как опухолевым процессом, так и его лечением [19]. В описанное ниже исследование было включено 105 онкологических больных и 536 сопоставимых по возрасту пациентов без онкопатологии, которые заболели COVID-19. Было показано, что пациенты с онкопатологией имеют относительно высокие уровни летальности, госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), вероятности использования инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и риска возникновения критических состояний по сравнению с неонкологическими пациентами при развитии COVID-19. Пациенты с гемобластомами, включая лейкозы, лимфомы и множественную миелому, имеют самый высокий уровень летальности. За ними следуют больные раком легкого и пищевода. Также было показано, что пациенты с IV стадией рака (с метастазами) и COVID-19 подвержены высокому риску смерти, госпитализации в ОРИТ, тяжелого течения заболевания и использования механической вентиляции

легких. Было обнаружено, что механическая вентиляция ухудшает исход, поскольку обладает повреждающим действием и не способна эффективно доставлять кислород в пораженные легкие. Кроме того, различные варианты противоопухолевого лечения могут оказывать влияние на течение COVID-19. Пациенты, получавшие иммунотерапию или хирургическое лечение, как правило, имеют более высокий риск смерти и развития критических состояний по сравнению с теми, кто получал химиотерапию или лучевую терапию [19].

Общенациональный анализ онкологических больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в Китае (18 из 1590 случаев COVID-19) показал, что пациенты, перенесшие химиотерапию или хирургическое вмешательство, имели более высокий риск развития тяжелых осложнений, чем пациенты, не получавшие такого лечения по поводу онкопатологии [48]. Однако результаты этого исследования основаны на группе онкологических больных небольшого размера ( $n=18$ ), что могло быть лимитирующим фактором для формулировки однозначных выводов. Кроме того, ретроспективный анализ 355 пациентов, умерших после заражения SARS-CoV-2 в Италии, показал, что 36% из них страдали сахарным диабетом, 30% — ишемической болезнью сердца, 25% — прогрессирующей онкопатологией, в то время как лишь 0,8% не имели других заболеваний [49]. Аналогичный анализ Trapani и соавт., включавший 909 пациентов, умерших от COVID-19 в Италии, показал, что 17% из них страдали онкологическими заболеваниями, как в фазе ремиссии, так и в периоде активного лечения [50]. Ретроспективный анализ 1878 пациентов с COVID-19, поступивших в стационар в Мадриде, показал, что 2,4% из них были больны злокачественными новообразованиями, из которых 37,7% приходилось на рак легкого. Половина этих больных раком легкого умерли (52,3%), при среднем уровне летальности 10,2% (из 1878 пациентов) [45]. Примечательно, что медиана возраста умер-

ших больных раком легкого составила 72 года, при этом медиана возраста выживших равнялась 64,5 года.

Zang и соавт. провели аналогичный анализ, в котором были изучены 28 онкологических больных, получавших ранее противоопухолевую терапию, из общего числа 1276 пациентов с COVID-19, поступивших в три стационара в городе Ухань (Китай). Они обнаружили, что рак легкого является наиболее часто встречающимся типом рака в этой группе, за ним следуют рак пищевода и рак молочной железы [46]. Из всех онкологических больных у 53,6% наблюдались тяжелые осложнения (с потребностью в госпитализации в ОПИТ или в проведении искусственной вентиляции легких), 28,6% пациентов умерли. Это очень высокий процент по сравнению с общей популяцией пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в которой уровень госпитализации составляет 0,16%, при наиболее высоких показателях у людей в возрасте 65 лет и старше (0,3%) [51]. В Китае только 4,7% случаев требовали интенсивной терапии, а 2,3% случаев заканчивались летальным исходом [46]. Количество летальных исходов от COVID-19 у онкологических больных по сравнению с пациентами без онкопатологии показано на рисунке 3. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у онкологических больных представлены на рисунке 4.

**Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у онкологических больных:** Тяжелое течение COVID-19 и смертность среди онкологических больных в значительной степени связаны с возрастом, тяжестью основного заболевания, множественными сопутствующими заболеваниями и вредными привычками, такими как курение. Mehta и соавт. провели исследование с включением 218 онкологических больных с COVID-19 и показали, что пожилой возраст в значительной степени ассоциирован с увеличением риска смерти от COVID-19 [52]. Для пациентов с тяжелым течением заболевания, включая тех, кто нуждался в искусственной вентиляции

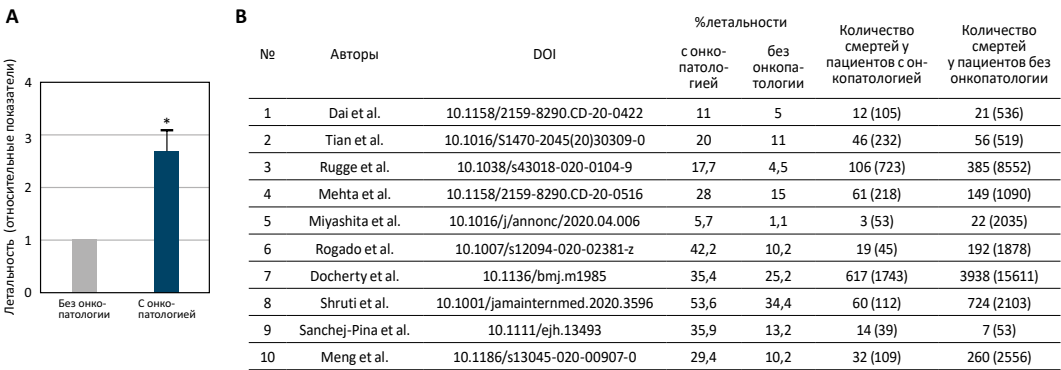


Рисунок 3. Сравнение ассоциированной с COVID-19 летальности у пациентов с онкологической патологией и без нее (А) и исходные данные, использованные для сравнения ассоциированной с COVID-19 летальности в этих группах (В). Общее количество пациентов приведено в скобках [19, 52, 58, 99, 181, 189-193].

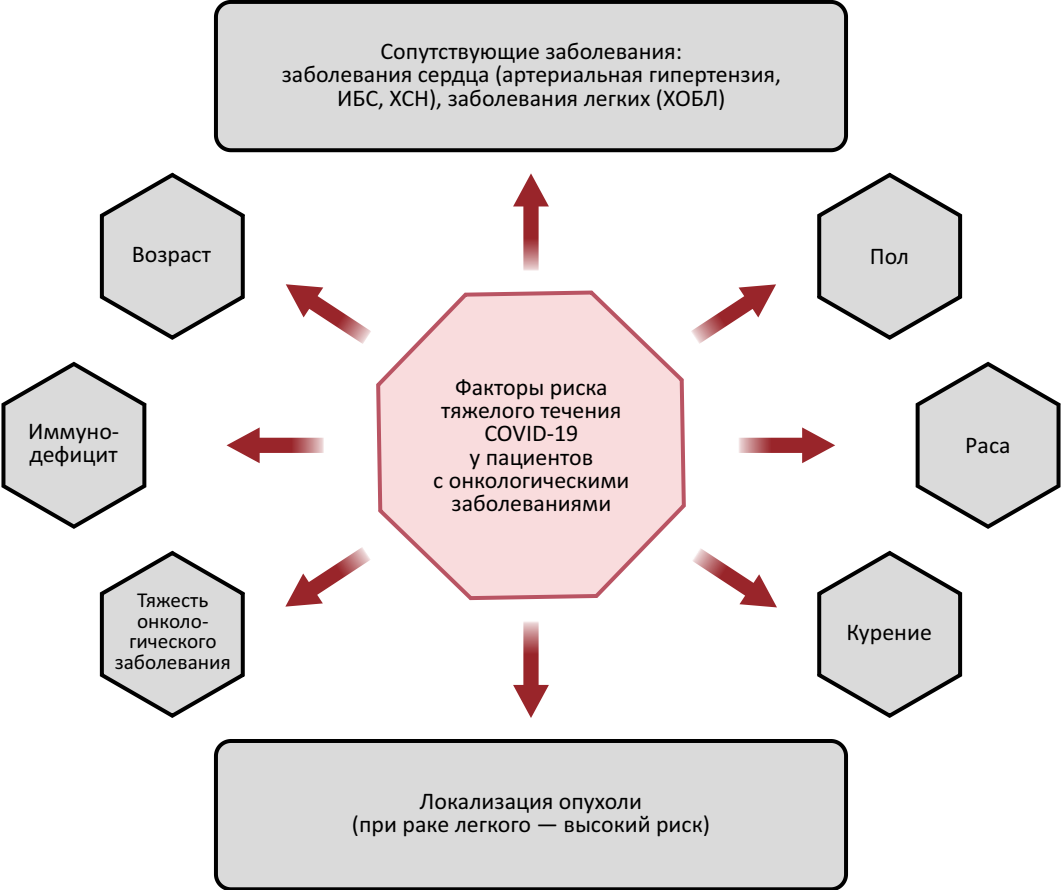


Рисунок 4. Факторы риска, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

легких или интенсивной терапии, была характерна высокая летальность. Данная группа авторов не обнаружила статистически значимой связи между наличием прогрессирующего онкологического заболевания с метастазами и риском смерти от COVID-19. Кроме того, пациенты, проходившие химиотерапию или лучевую терапию, не имели существенных отличий по риску COVID-ассоциированной смерти по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения на момент развития инфекции. Сопутствующие заболевания, включая кардиологические заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) и хроническую патологию легких, повышали риск смерти от COVID-19 у онкологических больных. Также при сравнении выживших и умерших от COVID-19 онкологических больных выяснилось, что пациенты, которые в конечном итоге умерли, имели более низкий гемоглобин и более высокие уровни лейкоцитов и нейтрофилов, а также повышенные уровни маркеров воспаления, включая D-димер, лактат и лактатдегидрогеназу [52]. Кроме того, по сравнению со всеми случаями COVID-19 или с сопоставимой по половому и возрастному составу группой неонкологических пациентов с COVID-19, для больных с сопутствующими злокачественными новообразованиями во всех возрастных группах была характерна более высокая летальность. Это еще раз свидетельствует о том, что онкологические больные гораздо хуже переносят данную инфекцию, чем исходно здоровые люди [52-54].

Тяжелое течение COVID-19 у больных с раком легкого было ассоциировано с возрастом, курением в анамнезе, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), артериальной гипертензией и ХСН [55]. Пациенты без ХОБЛ или ХСН в анамнезе, а также те, кто стал меньше курить, имели более высокие шансы на выздоровление. Повышение уровня креатинина у онкологических больных было ассоциировано с тяжелым течением заболевания

(интенсивная терапия, интубация или летальный исход). Однако, у пациентов, недавно получавших химиотерапию или лечение ингибиторами тирозинкиназы, не было выявлено различий в тяжести заболевания (по таким показателям, как потребность в госпитализации, лечение в ОРИТ, интубация и летальный исход) по сравнению с другими больными раком легкого [55].

У пациентов со злокачественными новообразованиями органов грудной полости (включая немелкоклеточный рак легкого [НМРЛ], мелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, опухоли тимуса и нейроэндокринные опухоли) возраст (>65 лет), курение, лечение с применением только химиотерапии и наличие каких-либо сопутствующих заболеваний были ассоциированы с повышенным риском смерти от COVID-19 [56]. Факторами риска, связанными с наиболее низкой общей выживаемостью у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и COVID-19 (n=536), являлись: пожилой возраст, прогрессирование онкологического заболевания, диагноз острого миелобластного лейкоза, индолентной неходжкинской лимфомы, агрессивной неходжкинской лимфомы или плазмоклеточного новообразования, а также тяжелое или очень тяжелое течение COVID-19. Кроме того, пациенты были подвержены более высокому риску смерти вне зависимости от того, находились ли они в дебюте заболевания или на специфической терапии, или и то, и другое. Летальность у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и COVID-19 была более высокой по сравнению с больными COVID-19 в общей популяции и с пациентами с гемобластомами без COVID-19 [57]. Об аналогичных результатах сообщили Sanchez-Pina и соавт., в проведенном ими исследовании пациенты с COVID-19 и гематологическими злокачественными новообразованиями (n=39) имели значительно более высокий уровень летальности по сравнению с пациентами без онкологических заболева-

ний. Факторами риска, ассоциированными с летальным исходом, были возраст (>70 лет) и концентрация С-реактивного белка (>10 мг/дл). Активное химиотерапевтическое лечение и вирусная нагрузка при постановке диагноза не были предикторами неблагоприятного исхода у этих пациентов [54, 58].

Кроме того, у больных раком молочной железы возраст (>70 лет) и артериальная гипертензия были значимо ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 (госпитализацией в ОРИТ или летальным исходом) [59]. В когортном исследовании, включившем 1035 онкологических больных с COVID-19 (средний возраст 66 лет), наиболее распространенными злокачественными новообразованиями оказались рак молочной железы и рак предстательной железы [47]. 13% пациентов умерли в течение четырех недель после постановки диагноза COVID-19. В данной группе пациентов с онкопатологией было выявлено большое количество факторов, ассоциированных с риском смерти от COVID-19. К таким факторам относились: возраст (риск летального исхода увеличивался с возрастом), мужской пол (умерло или было госпитализировано в ОРИТ больше мужчин, чем женщин), курение (среди умерших было больше курильщиков или бывших курильщиков), количество сопутствующих заболеваний (больше количество сопутствующих заболеваний было ассоциировано с более высоким риском смерти), тип злокачественных новообразований (пациенты с солидными опухолями умирали чаще, чем больные онкогематологическими заболеваниями) и статус онкологического заболевания. При этом, однако, раса, этническая принадлежность, ожирение и вид проводимого лечения онкологического заболевания не были ассоциированы с уровнем летальности [46, 47]. В таблице 1 показано влияние специфического лечения на тяжесть COVID-19 у онкологических больных. На рисунке 4 представлены факторы риска, связанные с тяжестью COVID-19 у онкологических больных.

Таким образом, онкологические больные более уязвимы к COVID-19 и имеют множество факторов риска, ассоциированных с тяжелым течением заболевания [60]. Кроме того, вероятно, противоопухолевое лечение не связано с тяжестью течения COVID-19, что может помочь лечению онкологических больных во время этой пандемии.

#### **COVID-19, АПФ2, TMPRSS2 и онкологические заболевания:**

Сходство последовательностей между RBD-доменами SARS-CoV-2 и SARS-CoV предполагает, что SARS-CoV-2 может использовать АПФ2 для проникновения в клетки человека [61]. По данным Hoffmann и соавт., как и в случае с SARS-CoV, проникновение SARS-CoV-2 в клетки зависит от связывания спайкового белка вируса (S) с АПФ2, присутствующим на поверхности клеток [62]. АПФ2 — это цинк-зависимая металлопротеаза, которая в первую очередь регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [63]. РААС представляет собой гормональную систему, которая обеспечивает регуляцию артериального давления и баланса жидкости в организме. АПФ2 присутствует на поверхности многих типов клеток по всему организму, но уровень его экспрессии варьирует у разных людей и на различных типах клеток [64-66]. Присутствие АПФ2 в легких, куда вирус SARS-CoV-2 попадает в первую очередь, способствует проникновению вируса в клетки [62, 67]. Домен S1 спайкового белка вируса опосредует связывание с рецептором, тогда как домен S2 обеспечивает слияние мембраны вируса с мембраной клетки. Для слияния SARS-CoV-2 требуется расщепление спайкового белка эндоцитарной протеазой в сайте S1/S2 [25, 62, 68]. Множественные остатки аргинина в участке S1/S2 подвергаются действию протеолитических ферментов на поверхности клеток человека, при этом раскрываются аминокислотные последовательности спайкового белка, необходимые для слияния с мембраной клетки. Эту протеолитическую активацию обеспечивают эндосомные цистеиновые протеазы клеток, включая TMPRSS2 и катепсин

Таблица 1

## Влияние специфического лечения на течение COVID-19 у онкологических больных

| Исследования | Тип лечения                                                                                             | % исходов (С=смерть, ТТ — тяжелое течение)<br>NS: статистически не значимо                                                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [19]         | Иммунотерапия                                                                                           | С: 33,33 против 5 (без онкопатологии), ТТ: 66,8 против 16 (без онкопатологии)                                                                                                                                                                    |
|              | Хирургическое лечение                                                                                   | С: 25 против 5 (без онкопатологии), ТТ: 62,5 против 16 (без онкопатологии)                                                                                                                                                                       |
|              | Химиотерапия                                                                                            | С: 12 против 5 (без онкопатологии), NS и ТТ: 41 против 16 (без онкопатологии)                                                                                                                                                                    |
|              | Лучевая терапия                                                                                         | С: 8 против 5 (без онкопатологии), NS ТТ: 23 против 16 (без онкопатологии), NS                                                                                                                                                                   |
| [99]         | Иммунотерапия или таргетная терапия                                                                     | ТТ: 81, не-ТТ: 19                                                                                                                                                                                                                                |
|              | Хирургическое лечение                                                                                   | ТТ: 40, не-ТТ: 60                                                                                                                                                                                                                                |
|              | Химиотерапия или лучевая терапия                                                                        | ТТ: 34, не-ТТ: 66                                                                                                                                                                                                                                |
| [135]        | Иммунотерапия                                                                                           | ТТ при раке легких: 58 против 35 (лечение без иммунотерапии)<br>ТТ при других солидных опухолях: 26 против 15 (лечение без иммунотерапии)                                                                                                        |
|              | Хирургическое лечение                                                                                   | Различия между группами NS (наличие / отсутствие хирургического лечения)                                                                                                                                                                         |
|              | Химиотерапия                                                                                            | Различия между группами NS (получавшие / не получавшие химиотерапию)                                                                                                                                                                             |
| [56]         | Иммунотерапия                                                                                           | С: 33 против 27 (без лечения), NS                                                                                                                                                                                                                |
|              | Терапия ингибиторами тирозинкиназы                                                                      | С: 29 против 27 (без лечения), NS                                                                                                                                                                                                                |
|              | Химиотерапия                                                                                            | С: 48 против 27 (без лечения)                                                                                                                                                                                                                    |
| [194]        |                                                                                                         | Лечение в течение 4 недель до появления симптомов                                                                                                                                                                                                |
|              | Иммунотерапия                                                                                           | С: 1 против 6 (выжили), NS                                                                                                                                                                                                                       |
|              | Хирургическое лечение                                                                                   | С: 3 против 0 (выжили), NS                                                                                                                                                                                                                       |
|              | Химиотерапия                                                                                            | С: 11 против 44 (выжили)                                                                                                                                                                                                                         |
|              | Лучевая терапия                                                                                         | С: 4 против 9 (выжили), NS                                                                                                                                                                                                                       |
|              | Таргетная терапия                                                                                       | С: 4 против 18 (выжили)                                                                                                                                                                                                                          |
| [195]        | Химиотерапия                                                                                            | Пациенты с онкогематологическими заболеваниями, недавно получавшие химиотерапевтическое лечение, имеют более высокую вероятность летального исхода во время госпитализации по поводу COVID-19 (отношение шансов 2,09, 95% ДИ 1,09-4,08; p=0,028) |
| [47]         | Нецитотоксическая терапия: иммунотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия и гормональная терапия     | Проводилось / не проводилось лечение в течение 4 недель до постановки диагноза COVID-19<br>С: 11 против 14, NS<br>ТТ: 24 против 28, NS                                                                                                           |
|              | Хирургическое лечение                                                                                   | Проводилось / не проводилось в течение 4 недель до постановки диагноза COVID-19<br>С: 19 против 13, NS<br>ТТ: 38 против 26, NS                                                                                                                   |
|              | Химиотерапия                                                                                            | Проводилась / не проводилась в течение 4 недель до постановки диагноза COVID-19<br>С: 14 против 14, NS<br>ТТ: 22 против 28, NS                                                                                                                   |
| [196]        | Иммунотерапия, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия и таргетная терапия | Отсутствие существенного влияния на риск летального исхода у пациентов, получавших терапию в течение предшествующих 4 недель, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения                                                                  |
| [55]         | Иммунотерапия (анти-PD-1), химиотерапия и терапия ингибиторами тирозинкиназы                            | Отсутствие значимых различий в показателях риска С и ТТ по сравнению с пациентами, не получавшими соответствующего лечения                                                                                                                       |

В и L [33, 62]. В отличие от SARS-CoV, спайковый белок SARS-CoV-2 также расщепляется и предварительно активируется во время упаковки вируса в сайте расщепления фурином в участке S1/S2, что снижает его зависимость от протеаз клетки человека при проникновении [68]. Предварительная активация спайкового белка в месте расщепления фурином и протеолитическая активация протеазами на поверхности клеток оказывают кумулятивное воздействие на развитие вирусной инфекции, что, возможно, и сделало SARS-CoV-2 более заразным по сравнению с родственными ему вирусами (SARS-CoV и вирус гриппа).

Считается, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, снижает активность АПФ2, поскольку вирусы занимают этот фермент как рецептор, ограничивая выполнение им других функций. Одной из важных функций АПФ2 является деградация белка ангиотензина II, приводящая к образованию вазодилататора ангиотензина 1-7 (Ang 1-7) [69]. Накопление ангиотензина II индуцирует воспаление, активируя моноциты, повышая уровень С-реактивного белка и способствуя генерации активных форм кислорода (АФК) [70]. Использование АПФ2 вирусом SARS-CoV-2 вызывает выраженный воспалительный ответ, который приводит к тяжелым последствиям в организме и обуславливает развитие жизнеугрожающих симптомов. Исследование на ранее здоровых детях и подростках, инфицированных SARS-CoV-2, показывает, что мультисистемный воспалительный синдром, обусловленный инфекцией, ассоциирован с развитием серьезного жизнеугрожающего состояния [71]. У пациентов со многими видами онкологической патологии была обнаружена низкая активность АПФ2 по сравнению со здоровыми людьми [72-74]. Гиперэкспрессия АПФ2 ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, инвазию, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и метастазирование, что свидетельствует о его противоопухолевой роли при различных типах злокачественных новообразований [75, 76]. Кроме того, экспрессия

АПФ2 коррелирует с низкими показателями ЭМП в линиях опухолевых клеток желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, а также у здоровых людей и пациентов с онкопатологией [77]. Снижение экспрессии АПФ2 у онкологических больных с COVID-19 может играть существенную роль в ускорении размножения опухолевых клеток, что в итоге еще больше утяжеляет состояние пациента. Инфицирование SARS-CoV-2 клеточных линий рака легкого снижает экспрессию в них АПФ2 и повышает экспрессию цинк-содержащего транскрипционного фактора ZEB1. ZEB1 способствует индукции ЭМП в этих клетках, отрицательно регулируя активность АПФ2. Это позволяет предположить, что инфицирование SARS-CoV-2 может способствовать изменению фенотипа клеток на более мезенхимальный [77]. Зараженные клетки демонстрируют снижение зависимости от синтеза глутамина, что является важным признаком ЭМП [77]. Экспрессия АПФ2 коррелирует с опухолевой инфильтрацией и благоприятным прогнозом при раке тела матки и папиллярном раке почки [78].

При этих злокачественных опухолях промотор АПФ2 гипометилирован, причем более низкий уровень метилирования характерен для опухолей высокой степени злокачественности и серозных опухолей [78]. Гипометилирование ДНК при злокачественных опухолях представляет собой распространенное явление, связанное с активацией определенных генов при прогрессировании опухолевого процесса [79]. Снижение экспрессии АПФ2 из-за инфицирования SARS-CoV-2 может препятствовать его опухолесупрессивному и иммуноактивирующему эффектам при раке тела матки и папиллярном раке почки, что потенциально ухудшает прогноз COVID-19 у этих пациентов. Кроме того, высокая экспрессия протеазы TMPRSS2 способствует слиянию SARS-CoV-2 с клетками как при локализованном, так и при метастатическом раке предстательной железы. TMPRSS2 регулируется андрогеновым рецептором в ходе развития

предстательной железы, но его аберрантная активация приводит к возникновению рака предстательной железы [80, 81].

Андроген-депривационная терапия (АДТ) является основным методом лечения рака предстательной железы. АДТ снижает уровень TMPRSS2 у больных этим заболеванием [82]. Montopoli и соавт. сообщили в своих работах, что пациенты с раком предстательной железы, получающие АДТ, частично защищены от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [83]. Группа ученых изучила 5273 пациентов, получавших АДТ, и обнаружила, что у них был значительно более низкий риск инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, не получавшими АДТ ( $n=37161$ , отношение шансов (ОШ) 4,05; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,55-10,59), или пациентами с другими типами опухолей ( $n=84934$ , ОШ 4,86; 95% ДИ 1,88-12,56). Полученные результаты могли быть связаны с более низкой экспрессией TMPRSS2 у этих пациентов, что снижает уязвимость к SARS-CoV-2 [83]. Это также может объяснять, почему мужчины более уязвимы к COVID-19 по сравнению с женщинами и детьми [84]. Генетические варианты андрогенового рецептора могут быть причиной расовых различий показателей заболеваемости и смертности от COVID-19. АПФ2 и TMPRSS2 обильно экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника и могут способствовать развитию инфекции SARS-CoV-2 в энтероцитах тонкой кишки человека [85, 86]. Кроме того, высокая экспрессия АПФ2 в органах мужской мочеполовой системы, включая простату, и сверхэкспрессия TMPRSS2 у больных раком предстательной железы могут повысить их восприимчивость к SARS-CoV-2 [87-89]. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 в слизистой оболочке толстой кишки не повышена по сравнению с контрольными пациентами без воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Аналогичным образом, экспрессия двух генов не влияет на наличие воспаления в подвздошной или толстой кишке, что позво-

ляет предположить, что пациенты с ВЗК не подвержены повышенному риску инфицирования SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта [85].

**Воспаление и иммунитет у онкологических больных с COVID-19:** SARS-CoV-2 распространился практически повсеместно в мире, и общее число случаев COVID-19 продолжает расти [90]. Число случаев заболевания и летальных исходов среди пожилых людей (>65 лет) выше, и 8 из 10 человек, умерших от COVID-19 в США, были в возрасте 65 лет и старше [91, 92]. Более слабая иммунная система и наличие множественных сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов повышают риск тяжелого течения COVID-19. Пожилой возраст также является важным фактором риска многих типов онкологических заболеваний, и 25% новых случаев онкопатологии диагностируются у людей в возрасте от 65 до 74 лет. Еще 24% и 19,6% приходится на возрастные группы 55-64 и 75-84 года, соответственно [93]. Это означает, что онкопатология в большинстве случаев является возраст-ассоциированной, и риск заболеть ей увеличивается с возрастом. COVID-19 негативно влияет на уязвимых онкологических больных в большей степени, по сравнению с остальной частью населения, из-за их возраста и состояния иммуносупрессии на фоне проводимой цитотоксической терапии или собственно онкологического заболевания.

Основной путь заражения SARS-CoV-2 — воздушно-капельный [94]. Наличие АПФ2 на поверхности эпителиоцитов дыхательных путей человека облегчает проникновение SARS-CoV-2 внутрь клеток [62, 95]. Проникновение SARS-CoV-2 в респираторный эпителий приводит к репликации вируса и распространению инфекции. Хотя общая экспрессия АПФ2 в респираторном эпителии невысока, он экспрессируется большим количеством типов эпителиальных клеток дыхательных путей и альвеолярными эпителиоцитами II типа — основными защитниками от чужеродных патогенов в легких [96]. Примечательно, что

наиболее высокая экспрессия АПФ2 среди всех клеток дыхательной системы характерна для эпителиальных клеток носа [96]. Инфицирование SARS-CoV-2 приводит к интенсивной воспалительной реакции, которая фактически является реакцией иммунной системы [97]. Воспаление альвеол легких обуславливает развитие пневмонии, которая проявляется одышкой, кашлем, слабостью и лихорадкой. Патоморфологическое исследование тканей легкого двух больных раком легкого (84 и 73 года), перенесших лобэктомию и инфицированных SARS-CoV-2, выявило отек, венозное полнокровие и очаговые скопления фибрина с мононуклеарными воспалительными клетками и гигантскими многоядерными клетками в альвеолах [98]. У пациентов с онкологическими заболеваниями ( $n=232$ ), по сравнению с пациентами без онкопатологии ( $n=519$ ), чаще наблюдалась одышка (затруднение дыхания,  $n=63$  [27%] против  $n=89$  [17%], соответственно,  $p=0,0022$ ) и продуктивный кашель (отхождение мокроты или слизи,  $n=52$  [22%] против  $n=83$  [16%], соответственно,  $p=0,044$ ), но они реже жаловались на боль в горле и насморк (воспаление слизистой оболочки полости носа) при развитии COVID-19 [99]. Другие распространенные симптомы, включая лихорадку, сухой кашель и слабость, существенно не отличались по частоте возникновения у больных с онкопатологией и без нее. Кроме того, при компьютерной томографии (КТ) онкологических больных, по сравнению с пациентами без злокачественных новообразований, чаще выявлялся симптом матового стекла (148 из 195 [76%] против 183 из 301 [61%], соответственно,  $p=0,0007$ ) и очаговые тени (126 из 195 [65%] против 152 из 301 [50%], соответственно,  $p=0,0027$ ). У онкологических больных по сравнению с другими пациентами были выше уровни провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли, ФНО ( $n=89$  против  $n=336$ , 8,7 против 6,9 пг/мл,  $p=0,004$ , соответственно), интерлейкина-6, ИЛ-6 ( $n=138$  против  $n=350$ , 12,8 против 4,9 пг/мл,  $p<0,0001$ , соответствен-

но), рецептора интерлейкина-2 ( $n=79$  против  $n=340$ , 615 против 535 Ед/мл,  $p=0,012$ , соответственно), а также связанных с инфекцией биомаркеров, таких как прокальцитонин ( $n=161$  против  $n=251$ , 0,3 против 0,1 нг/мл,  $p=0,0041$ ) и С-реактивный белок ( $n=91$  против  $n=246$ , 46,4 против 40,7 мг/л,  $p=0,047$ ). Кроме того, у онкологических больных наблюдалось значительное снижение количества лимфоцитов, в том числе CD4+ Т-клеток ( $n=37$  против  $n=82$ , 370 против 625,5 клеток/мкл,  $p<0,0001$ , соответственно) и CD8+ Т-клеток ( $n=43$  против  $n=82$ , 206 против 305,0 клеток/мкл,  $p<0,0081$ , соответственно) [99]. Это вполне объяснимо, поскольку опухолевые клетки вызывают дисфункцию иммунной системы, которая характеризуется нарушением опосредованной Т-клетками цитотоксичности и торможением пролиферации Т-клеток. Снижение количества лейкоцитов может быть фактором риска повышенной восприимчивости к инфицированию SARS-CoV-2 у онкологических больных.

Исследование, проведенное Diao и соавт., показало, что у пациентов с COVID-19 количество Т-клеток было значительно снижено, а их функциональный резерв — истощен [100]. Количество CD8+ и CD4+ Т-клеток отрицательно коррелировало с выживаемостью пациентов с COVID-19. Кроме того, у более высокой доли CD8+ и CD4+ Т-клеток наблюдалась повышенная экспрессия белка 1 программируемой клеточной гибели (PD-1) и молекулы 3, содержащей домен Т клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3). Некоторые опухолевые клетки содержат большое количество PD-L1, трансмембранного белка, который действует как лиганд для PD-1. Связывание PD-L1 с PD-1 активирует передачу сигнала от рецептора PD-1 в Т-клетках, что ингибирует их пролиферацию и цитотоксическую активность [101]. Следовательно, высокая экспрессия PD-L1 у онкологических больных может сделать их более восприимчивыми к патогенам, таким как SARS-CoV-2.

Кроме того, у онкологических больных по сравнению с другими пациентами при разви-

тии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с большей вероятностью развивается полиорганное поражение [99]. У пациентов с онкопатологией наблюдались значительно более высокие уровни аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и альбумин-глобулинового соотношения [99]. Для пациентов с гемобластомами повышенный уровень С-реактивного белка и гипоксия были предикторами неблагоприятных исходов при COVID-19, тогда как концентрация гемоглобина, уровень тромбоцитов и соотношение нейтрофилы/лимфоциты не имели значимой связи с тяжестью заболевания [60]. Анализ уровня тревоги, связанной с COVID-19, у больных раком молочной железы показал, что новая коронавирусная инфекция может влиять на процесс принятия решений пациентками [102]. Vanni и соавт. проанализировали процесс принятия решений у пациенток с метастатическим раком молочной железы, делающих выбор в отношении медикаментозного лечения и операции [102]. Ученые разделили пациенток с подозрением на опухолевое поражение молочной железы ( $n=82$ ) или рак молочной железы ( $n=78$ ) на две группы: одна из них обратилась за медицинской помощью в период до начала пандемии COVID-19 ( $n=43$  и  $n=41$  для подозрения на поражение молочной железы и рак молочной железы, соответственно), а другая — после начала пандемии COVID-19 ( $n=39$  и  $n=37$  для подозрения на поражение молочной железы и рак молочной железы, соответственно). Частота отказов от лекарственного и хирургического лечения среди онкологических больных после начала пандемии была значительно выше, чем до этого. Данный факт позволяет предположить, что страх и тревога из-за возможности инфицирования SARS-CoV-2 могут влиять на решения онкологических больных в пользу отказа от лечения [102].

**Влияние лечения COVID-19 на пациентов со злокачественными новообразованиями:** Не существует специфического противовирусного лечения COVID-19, и большинство паци-

ентов с данным заболеванием выздоравливает в домашних условиях. Методы лечения или медикаментозной терапии, которые назначаются или исследуются, включают неинвазивную или инвазивную механическую вентиляцию легких для предотвращения нарушений дыхания [103], препараты, такие как кортикостероиды (например, дексаметазон) [104], противомаларийные (например, гидроксихлорохин [ГХХ]) [105] и противовирусные (например, ремдесивир, фавипиравир, лопинавир или ритонавир) [14, 106], терапию реконвалесцентной плазмой [107] и противовоспалительные антитела (например, антитела к рецептору интерлейкина-6 — тоцилизумаб) [108]. Стратегии лечения, применяемые у онкологических больных, при развитии COVID-19, приведены в таблице 2.

**Разногласия вокруг ГХХ:** ГХХ (гидроксихлорохин) — это одобренный FDA (Управлением по санитарному контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) препарат для лечения или профилактики малярии, а также аутоиммунных заболеваний, таких как хроническая дискоидная красная волчанка, системная красная волчанка у взрослых и ревматоидный артрит [109]. Точный механизм действия препарата неизвестен, однако очевидно, что ГХХ действует как лизосомотропный агент, повышая pH внутри лизосом и нарушая функционирование пути аутофагии / лизосомальной деградации [110]. ГХХ может подавлять иммунитет, влияя на процессинг и презентацию антигенов, а также на продукцию цитокинов [111, 112]. Кроме того, ГХХ способен ингибировать репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* [113]. Некоторые наблюдательные исследования не выявили преимуществ использования ГХХ для лечения COVID-19, тогда как другие показали улучшение исходов. Исследование, проведенное Luo и соавт., показало, что использование ГХХ у пациентов с COVID-19 и раком легкого ( $n=35$ ) не снижало риск неблагоприятных исходов, включая потребность в госпитализации в ОПИТ, интубацию и летальный исход.

Таблица 2

## Стратегии лечения, применявшиеся для терапии COVID-19 у онкологических больных

| Исследования    | Тип опухоли                                                                     | Стратегии лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [45]            | Рак легкого                                                                     | ГХХ + азитромицин (n=8), ГХХ + лопинавир/ритонавир (n=2), ГХХ + азитромицин + лопинавир/ритонавир (n=1), ГХХ (n=1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| [85]            | Рак молочной железы                                                             | Левофлоксацин, пиперацillin + тазобактам в сочетании с комбинированной противовирусной терапией (дарунавир/кобицистат).<br>Добавление к этой схеме ГХХ (n=1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| [197]           | Различные онкологические заболевания                                            | Ремдесивир (n=1), азитромицин (n=138), тоцилизумаб (n=6), ГХХ (n=150), плазма крови реконвалесцентов (n=9), системные кортикостероиды (n=117)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [47]            | Солитарные опухоли и онкогематологические заболевания                           | ГХХ (n=89), азитромицин (n=93), ГХХ + азитромицин (n=181)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| [198]           | Хронический лимфолейкоз                                                         | ГХХ (n=108), ремдесивир (n=14), лопинавир/ритонавир (n=34), тоцилизумаб (n=43), внутривенный иммуноглобулин (n=14), кортикостероиды (n=95), азитромицин (n=53), плазма крови реконвалесцентов (n=10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| [199]           | Онкологические заболевания у детей                                              | Антибиотики широкого спектра действия (n=5), ГХХ (n=5), лопинавир/ритонавир (n=1), кислородная поддержка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| [200]           | Различные онкологические заболевания                                            | Антибиотики (n=138), ГХХ (n=107), лопинавир/ритонавир (n=84), кортикостероиды (n=41), ремдесивир (n=15), тоцилизумаб (n=9)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [201]           | Рак предстательной железы                                                       | В исследование были включены пациенты, получавшие антиандрогенную терапию для лечения рака (n=22), и пациенты, не получавшие такой терапии (n=36). Использование антиандрогенной терапии определялось как применение гормонов, снижающих уровень тестостерона, таких как аналоги или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которые вводились в течение предшествующих трех месяцев и / или документированная концентрация тестостерона 50 нг/дл в течение шести месяцев до постановки диагноза COVID-19. |
| ИИ: NCT04446429 | Рак предстательной железы и доброкачественная гиперплазия предстательной железы | В этом клиническом исследовании изучалась защитная роль антиандрогенных препаратов дутастерида и проксалутамида в сочетании с ивермектином и азитромицином для лечения COVID-19.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

n=количество пациентов, ИИ: идентификатор исследования (идентификатор на вебсайте ClinicalTrials.gov)

Хотя для больных раком легкого характерно более тяжелое течение COVID-19, большинство пациентов (65%) выздоровели [55]. Другое исследование, направленное на изучение эффекта применения ГХХ и азитромицина у онкологических больных с тяжелым течением COVID-19, показало, что комбинированное лечение этими препаратами увеличивает летальность [47]. 89 онкологических больных получали ГХХ, из которых 11 (12%) умерли, 18 (20%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 14 (16%) нуждались в искусственной вентиляции легких. При лечении только азитромицином (n=93), умерло 12 (13%) человек, 15 (16%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 14 (15%) нуждались в искусственной

вентиляции легких. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию ГХХ и азитромицином (n=181), 45 (25%) — умерло, 53 (29%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 51 (28%) нуждался в искусственной вентиляции легких, по сравнению с группой пациентов, не получавших такого лечения (n=486), в которой умер только 41 (8%) человек, 39 (8%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 29 (6%) нуждались в искусственной вентиляции легких.

Результаты исследования показали, что как по отдельности, так и в комбинации эти препараты не улучшают клинические исходы и могут быть токсичными для уязвимых онкологических больных [47]. Однако, следует

отметить, что в данном исследовании препараты назначались пациентам с более тяжелым течением COVID-19, по сравнению с контрольной группой, что вызывает сомнения относительно выводов о возможной токсичности такого лечения для пациентов. Тем не менее, применение ГХХ, азитромицина или их комбинации у онкологических больных не облегчает течение коронавирусной инфекции. Обсервационное исследование 2186 онкологических больных с COVID-19 показало, что пациенты, получавшие ГХХ в комбинации с азитромицином ( $n=203$ , 23%), или азитромицин с высокими дозами кортикостероидов ( $n=24$ , 3%), или тоцилизумаб ( $n=18$ , 2%), или тоцилизумаб с азитромицином ( $n=18$ , 2%), имели повышенный риск 30-дневной летальности от всех причин по сравнению с сопоставимыми или не сопоставимыми между собой положительными контрольными группами (лечение без ГХХ) и отрицательными контрольными группами (не получавшими лечения). Однако лечение только ГХХ ( $n=179$ , 21%) не было ассоциировано с повышенным риском по сравнению с положительным или отрицательным контролем. У большинства пациентов в этом исследовании были солидные опухоли ( $n=1781$ , 81%), наиболее частой из которых являлся рак молочной железы ( $n=455$ , 21%), следующими по частоте были опухоли предстательной железы ( $n=368$ , 17%) и желудочно-кишечного тракта ( $n=290$ , 13%) [114]. Аналогичные результаты были получены и в другом обсервационном исследовании, включившем 1376 пациентов с COVID-19, в котором изучалось влияние ГХХ на риск необходимости интубации или летального исхода [115]. Из 1376 пациентов 811 (109 были онкологическими больными, 13,4%) получали ГХХ (600 мг дважды в 1-й день, затем 400 мг в сутки в течение 5 дней) со средним сроком наблюдения 22,5 дня. Пациенты, получавшие ГХХ, находились в тяжелом состоянии и не имели значимых различий по потребности в интубации и частоте летальных исходов (отношение рисков 1,04; 95% ДИ 0,82-1,32) по

сравнению с теми, кто не получал ГХХ [115]. Кроме того, было проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование с включением 1438 пациентов с COVID-19 из 25 больниц Нью-Йорка и пригородов для определения клинических преимуществ ГХХ в сочетании с азитромицином или без него. В этом исследовании не было обнаружено существенных различий в летальности пациентов, получавших эти препараты, по сравнению с пациентами, не получавшими ни одного из этих препаратов [116]. Из 1438 пациентов с COVID-19 735 получали ГХХ и азитромицин, 271 — только ГХХ, 211 — только азитромицин, остальные 221 — не получали ни один из этих препаратов. После корректировки на демографические данные, различия больниц, сопутствующие заболевания и тяжесть течения не было выявлено значимых различий в показателях летальности между пациентами, получавшими ГХХ + азитромицин (скорректированное отношение рисков 1,35 [95% ДИ 0,76-2,40]), только ГХХ (скорректированное отношение рисков 1,08 [95% ДИ 0,63-1,85]) или только азитромицин (скорректированное отношение рисков 0,56 [95% ДИ 0,26-1,21]) по сравнению с пациентами, не получавшими ни одного из этих препаратов. Более того, у пациентов, получавших ГХХ + азитромицин, вероятность остановки сердца была выше, чем у пациентов из других групп [116]. Эти результаты подтверждаются данными многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, включившего 4716 пациентов с COVID-19, из которых 1561 получали ГХХ и 3155 получали стандартную медицинскую помощь. В группе ГХХ летальный исход в течение 28 дней развился у 26,8% пациентов, в то время как в группе стандартного лечения — у 25% пациентов. Различия между двумя группами не были статистически значимыми ( $p=0,18$ ), соотношение вероятности неблагоприятного исхода (лечение ГХХ / стандартное лечение) составило 1,09 (95% ДИ 0,96-1,23). Кроме того, для группы пациентов, получавших ГХХ, была характерна более длительная

госпитализация, по сравнению с группой стандартного лечения (в течение 28 дней выписано  $n=941$ , 60,3% против  $n=1982$ , 62,8%, соответственно) [95% ДИ 0,85-0,99] (Идентификатор исследования ClinicalTrials.gov: NCT04381936) [117]. Общество клинических исследований по профилактике и раннему лечению острого повреждения легких (PETAL) Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) Национального института здоровья (NIH) провело клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности применения ГХХ у госпитализированных пациентов с COVID-19 (NCT04332991). Исследование получило название «Клинические исходы COVID-19 среди стационарных пациентов с симптомным заболеванием, получавших ГХХ» или «Исследование ORCHID». В него планировалось включить более 500 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19. Исследование показало, что применение ГХХ не дает дополнительных клинических преимуществ по сравнению с плацебо при лечении COVID-19. Национальный институт здоровья прекратил это исследование, придя к выводу, что лечение ГХХ не вредит и не приносит пользы госпитализированным пациентам с COVID-19. К моменту прекращения в него было включено более 470 пациентов [118].

Другое исследование, напротив, показало, что комбинированное лечение ГХХ и азитромицином значительно улучшает исход COVID-19 у больных раком легкого (1 умерший из 8 пациентов, ОШ 0,04, ДИ 0,01-0,57,  $p=0,018$ ), что позволяет предполагать о возможной предпочтительности данного варианта терапии [45]. Возраст умершего был 72 года, при этом средний возраст выживших составил 64,5 года ( $p=0,12$ ). Другие отчеты о результатах исследований подтверждают это аналогичными данными о снижении летальности у пациентов с COVID-19, получавших только ГХХ (162/1202, 13,5% [95% ДИ: 11,6%-15,5%]) или ГХХ в комбинации с азитромицином (157/783, 20,1% [95% ДИ: 17,3-23,0%]) по сравнению с теми, кто не получал

ГХХ (108/409, 26,4% [95% ДИ: 22,2-31,0%]) или получал только азитромицин (33/147, 22,4% [95% ДИ: 16,0%-30,1%]). Риск смерти в группе ГХХ и группе ГХХ + азитромицин снижался на 66% и 71%, соответственно [105]. Во Франции продолжается исследование, изучающее применение ГХХ и азитромицина при лечении COVID-19 у онкологических больных. В первый день лечения пациенты получают ГХХ (800 мг) + азитромицин (500 мг), затем в течение четырех дней — ГХХ 400 мг/сут + азитромицин 250 мг/сут (NCT04341207). Таким образом, большинство исследований показали, что ГХХ не снижает риск заражения SARS-CoV-2 или риск смерти среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Поэтому Национальный институт здоровья не рекомендует использовать хлорохин (ХХ) или ГХХ отдельно или в комбинации с азитромицином для лечения COVID-19 у госпитализированных и негоспитализированных пациентов, за исключением клинических исследований [119].

**Ингибиторы интерлейкинов (ИЛ):** Одним из отличительных признаков инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является патологическое воспаление, которое ассоциировано с тяжелым течением заболевания и риском смерти пациентов [120]. У пациентов с COVID-19 повышено содержание в сыворотке провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-1, интерферон (ИФН)  $\gamma$ , IP10 и MCP1. Более высокие концентрации GCSF, IP10, MCP1, MIP1A и фактора некроза опухоли  $\alpha$  обнаруживаются у пациентов с COVID-19, которым требуется госпитализация в ОРИТ. Это позволяет предполагать, что цитокиновый шторм, при котором организм начинает атаковать собственные клетки, ассоциирован с тяжестью заболевания [15]. Исследования методов лечения, направленных на предотвращение цитокинового шторма, проводятся по всему миру, и в некоторых из них была показана клиническая эффективность такой терапии [121, 122]. Ингибиторы ИЛ-6, включая тоцилизумаб и сарилумаб, которые блокируют рецептор ИЛ-6, используются в качестве экспериментальных

методов лечения COVID-19. Тоцилизумаб продемонстрировал существенное положительное влияние на течение COVID-19, осложненного развитием цитокинового шторма [121], тогда как испытания сарилумаба еще не завершены (NCT04315298 и NCT04327388). Ретроспективное когортное исследование Guaraldi и соавт. установило, что внутривенное или подкожное лечение тоцилизумабом может снизить риск инвазивной искусственной вентиляции легких и летального исхода у пациентов с COVID-19. Однако этот эффект не наблюдался у пациентов с онкопатологией, заболевших COVID-19. В исследовании сравнивалось влияние тоцилизумаба ( $n=2$ ) и отсутствия лечения тоцилизумабом ( $n=8$ ) на онкологических больных. Авторы не обнаружили каких-либо значимых клинических различий в данных группах ( $p=0,38$ ). Обе группы получали стандартное лечение, включавшее кислородотерапию, гидроксихлорохин, азитромицин, антиретровирусные препараты и низкомолекулярный гепарин. Авторы не уточнили, какой тип стандартного лечения был назначен каждому из онкологических больных [123].

Аналогичное исследование, сравнившее влияние тоцилизумаба на проявления COVID-19 у двух онкологических больных, не продемонстрировало улучшения состояния пациентов по сравнению с пациентами, не получавшими тоцилизумаб [124]. Michot и соавт., напротив, сообщили об успешном лечении 42-летнего мужчины с COVID-19, у которого незадолго до этого был диагностирован метастатический саркоматоидный светлоклеточный рак почки. Сначала ему назначили лопинавир-ритонавир (400-100 мг) перорально на 7-й день заболевания (когда он поступил в стационар с симптомами COVID-19), сроком на 5 дней. Его состояние не улучшилось, и на 8-й день он получил две дозы тоцилизумаба по 8 мг/кг с интервалом 8 часов. После этого состояние пациента начало улучшаться, у него нормализовалась температура тела, на 19-й день частично регрессировали легочные

инфильтраты, концентрация С-реактивного белка снизилась с 225 мг/л до 33 мг/л за 4 дня. Количество циркулирующих субпопуляций лимфоцитов и CD4+CD25+ клеток после лечения тоцилизумабом не изменилось. Пациент клинически полностью выздоровел от COVID-19 [108]. Следует еще раз отметить, что очень небольшой размер выборки ставит под сомнение выводы, сделанные по результатам вышеописанных исследований. Для оценки эффективности терапии COVID-19 у онкологических больных ингибиторами ИЛ-6 необходимо проведение когортного исследования. Ингибиторы ИЛ-6 также изучались в качестве таргетной терапии злокачественных новообразований. Однако отсутствие эффекта от такой терапии из-за адаптивности опухолевых клеток и возможности активации путей, регулируемых ИЛ-6, другими факторами роста, заставляет усомниться в возможностях данного вида лечения. Кроме того, ингибиторы интерлейкинов защищают от COVID-19 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как астма, также как противовоспалительные препараты способствуют обезболиванию при онкопатологии [125, 126]. У пациентов с COVID-19 на фоне тяжелой эозинофильной астмы, получавших лечение моноклональными антителами против ИЛ-5, включая реслизумаб и бенрализумаб, симптомы COVID-19 были менее выражены [127, 128]. Renner и соавт. описали 41-летнего пациента с диагнозом COVID-19, который в течение девяти лет страдал тяжелой эозинофильной астмой. Пациент проходил лечение моноклональными антителами против ИЛ-5, включая реслизумаб и бенрализумаб, в течение последних четырех лет. При этом у него не развилось тяжелого обострения астмы из-за COVID-19, и через неделю симптомы были полностью купированы. Примечательно, что этому пациенту ранее всегда требовались пероральные кортикостероиды при вирусных инфекциях, пока не было начато лечение антителами к ИЛ-5/ИЛ-5R [127]. Об аналогичных результатах в отношении COVID-19

у пациентов (N=2) с тяжелой эозинофильной астмой, получавших лечение бенрализумабом, сообщили Ismael García-Moguel и соавт. После постановки диагноза COVID-19 одному пациенту назначили системные кортикостероиды, а другому — азитромицин, ГХХ и амоксициллин/клавулановую кислоту. Оба пациента хорошо отреагировали на терапию и выздоровели от COVID-19. Примечательно, что, поскольку SARS-CoV-2 является респираторным вирусом, было бы логично ожидать более тяжелого течения заболевания у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой. Однако, пациенты, получавшие лечение антителами к ИЛ-5/ИЛ-5R по поводу астмы, напротив, хорошо отвечали на терапию COVID-19. Вышеописанные данные позволяют предполагать, что лечение антителами к ИЛ-5/ИЛ-5R может иметь некоторый защитный эффект от COVID-19, однако нельзя исключить, что благоприятное течение заболевания было связано с другими препаратами, которые пациенты получали в связи с развитием COVID-19. Несмотря на это, приведенные данные свидетельствуют в пользу продолжения использования антител к ИЛ-5/ИЛ-5R у пациентов с астмой во время пандемии COVID-19 [128].

**Противовирусные препараты из группы ингибиторов протеаз:** Еще одним методом лечения COVID-19 является применение комбинации ингибиторов протеаз лопинавира и ритонавира, одобренных для лечения ВИЧ-инфекции [129, 130]. Однако, по результатам одного из исследований (n=199), эта комбинация не приносит существенной пользы пациентам с COVID-19. в данном исследовании пять онкологических больных получали лечение лопинавиром и ритонавиром в дозах 400 мг и 100 мг, соответственно, два раза в день в течение 14 дней в дополнение к стандартному лечению. Контрольную группу составил пациент, получавший стандартную терапию (n=1). Лечение не дало клинического улучшения, не снизило вирусную нагрузку или летальность [130]. При этом комбинация лопинавира-ритонавира с интерфероном-

бета-1b и противовирусным препаратом рибавирином значительно снижала вирусную нагрузку SARS-CoV-2 и уменьшала медиану времени от начала лечения до получения отрицательного результата теста (мазок из носоглотки) с 12 до 7 дней по сравнению с лечением лопинавиром-ритонавиром [131].

Исследование Zhang и соавт. показало, что онкологические больные, которые получали противоопухолевую терапию, с меньшей вероятностью отвечали на терапию COVID-19 и имели более высокий риск развития осложнений [46]. В этом ретроспективном когортном исследовании, включившем 28 онкологических больных, инфицированных SARS-CoV-2, 20 пациентам (71,4%) было назначено по крайней мере одно противовирусное средство, включая арбидол (n=14, 200 мг перорально, три раза в день), комбинацию лопинавира и ритонавира (n=10, 400 мг и 100 мг перорально, два раза в день), ганцикловир (n=9, 500 мг внутривенно капельно, два раза в день) и рибавирин (n=1, 500 мг внутривенно капельно, два раза в день), 9 пациентам (32,1%) назначались комбинации противовирусных препаратов, 15 пациентам — системные кортикостероиды (n=15, 53,6%), 10 пациентам — лечение иммуноглобулинами. Системное лечение кортикостероидами чаще назначалось пациентам с тяжелыми осложнениями, под которыми понимали поступление в отделение интенсивной терапии или использование искусственной вентиляции легких. 8 пациентов (28,6%) умерли во время лечения, а 10 пациентов (35,7%) были выписаны из стационара без симптомов COVID-19 с медианой продолжительности госпитализации 19 дней (межквартильный размах — 16,0-28,5). Тяжесть заболевания была ассоциирована со стадией опухолевого процесса и противоопухолевым лечением. Из пациентов, которые получали противоопухолевое лечение в течение 14 дней, включая химиотерапию (n=3), лучевую терапию (n=1), таргетную терапию (n=2) и иммунотерапию (n=1), у 5 из 6 (83,3%) развились тяжелые ослож-

нения. В группе пациентов, не получавших такого лечения, они отмечались лишь у 10 из 22 (44,4%) (отношение рисков — 4,079, 95% ДИ 1,086-15,322,  $p = 0,037$ ). Кроме того, у 7 из 10 (70%) пациентов с IV стадией онкологического заболевания, лечившихся от COVID-19, развились тяжелые осложнения, по сравнению с 8 из 18 (44,4%) пациентов с другой стадией заболевания. Также было отмечено, что у 11 из 13 (84,6%) пациентов с наличием очагов уплотнения по данным компьютерной томографии развились тяжелые осложнения, по сравнению с 4 из 15 (26,7%) пациентов без очагов уплотнения (отношение рисков — 5,000, 95% ДИ 1,576-15,861,  $p=0,006$ ) [46]. Суммируя результаты этих исследований, мы можем заключить, что онкологические больные, инфицированные SARS-CoV-2, хорошо отвечают на одни виды лечения и не отвечают на другие. Однако на эти различия могут оказывать критическое влияние некоторые факторы, включая тип опухоли, стадию опухолевого процесса, противоопухолевое лечение, позднюю госпитализацию, возраст, сопутствующие заболевания и наличие очагов уплотнения легочной ткани.

**Кортикостероиды:** Вполне вероятно, что при лечении COVID-19 у онкологических больных необходимо принимать особые меры предосторожности, поскольку они подвержены более высокому риску развитию осложнений, которые могут привести к смерти. Аналогичным образом некоторые методы лечения COVID-19 могут быть эффективны в общей популяции, но требуют особой осторожности при их применении у онкологических больных. Например, лечение дексаметазоном рекомендовано Национальным институтом здоровья, поскольку применение данного препарата показало многообещающие результаты в отношении снижения 28-дневной летальности у пациентов с тяжелым течением заболевания, включая тех, кто получал инвазивную искусственную вентиляцию легких или кислородную поддержку [132]. Дексаметазон рекомендован и онкологическим

больным для уменьшения воспаления и подавления иммунного ответа [133]. Исследование Cook и соавт. показало, что добавление к терапии дексаметазона у онкологических больных истощает популяцию CD4+ и CD+ T-клеток и активирует иммуносупрессорные регуляторные T-клетки. Снижение численности популяции CD4+ и CD+ T-клеток также наблюдается у пациентов с COVID-19 [134]. Кроме того, T-клетки пациентов с COVID-19 имеют гораздо более высокую экспрессию PD-1, что ассоциировано с истощением пула T-клеток и их апоптозом [100]. Поэтому для онкологических больных, особенно тех, кто получает противоопухолевую терапию, лечение COVID-19 препаратами, обладающими иммуносупрессивным действием, может увеличить риск тяжелых осложнений и оппортунистических инфекций. Кроме того, онкологические больные, получавшие лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, могут иметь более тяжелые осложнения на фоне лечения COVID-19 [135]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа предотвращают передачу сигналов T-клеткам и гиперактивируют их для борьбы с онкологическим заболеванием. К сожалению, гиперактивация иммунной системы ассоциирована с цитокиновым штормом, который часто наблюдается у пациентов с COVID-19, приводя к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности [136]. Следовательно, нельзя исключить синергизм между ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и COVID-19 у онкологических больных, и к выбору лекарственных препаратов необходимо подходить с особой осторожностью. Эту гипотезу поддерживают Robilotti и соавт., которые обнаружили, что лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа было ассоциировано с госпитализацией и тяжелой дыхательной недостаточностью при развитии COVID-19 у онкологических больных [135].

**АДТ:** АДТ или связанные с ней методы лечения рака предстательной железы, по-видимо-

му, играют защитную роль против SARS-CoV-2. Для пациентов с раком предстательной железы, которые получали АДТ, было характерно значительное (в 4 раза) снижение риска заболевания COVID-19 по сравнению с пациентами, не получавшими АДТ [83]. С учетом этих данных проводятся клинические исследования применения АДТ при COVID-19 (NCT04446429). Кроме того, также исследуется применение при COVID-19 препаратов, действующих на экспрессию TMPRSS2, таких как нафамостат (NCT04473053) и бромгексин (NCT04355026).

**Ведение онкологических больных во время пандемии COVID-19:** Рассмотренные выше данные показывают, что пациенты, находящиеся на противоопухолевом лечении, подвергаются более высокому риску развития осложнений COVID-19, которые могут привести к смерти. Онкологическим больным часто требуется посещение клиники для наблюдения за их состоянием, что может увеличить риск внутрибольничных инфекций в период пандемии COVID-19 и делает этих пациентов с ослабленным иммунитетом более уязвимыми для инфекции.

**Основные рекомендации:** Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в США рекомендуют соблюдение некоторых мер защиты от COVID-19 онкологическим больным, которые считаются группой высокого риска, и работникам, оказывающим им медицинскую помощь. Основные рекомендации совпадают с теми, которые даются широкой публике. Они включают наблюдение за температурой тела для выявления лихорадки (38°C или выше), знание признаков и симптомов инфекции, частое мытье рук, избегание прикосновений к лицу, использование защитных масок, максимально возможное ограничение контактов с другими людьми и соблюдение дистанции не менее 6 футов (2 м) [137]. Онкологическим больным рекомендуется получить необходимые им лекарственные препараты с запасом, если им нужно оставаться дома в течение длительного времени, и по-

звонить своему лечащему врачу за несколько дней до приема, чтобы убедиться в том, что доктор может их принять [138]. Кроме того, онкологическим больным рекомендуется свести к минимуму посещения клиник, чтобы уменьшить риск инфицирования, и предлагается рассмотреть возможность отсрочки лечения, если их заболевание хорошо отвечает на текущую терапию [139]. Пациенты должны связаться со своими врачами для получения советов и рекомендаций относительно лечения их заболевания во время пандемии. Врачам следует обсудить преимущества и риски текущей терапии со своими пациентами во время пандемии COVID-19. Как уже обсуждалось выше, исследования показывают, что онкологические больные, которые получали противоопухолевое лечение и заболели COVID-19, имели более тяжелые исходы по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [19, 99, 135]. Для пациентов, получающих различные виды противоопухолевого лечения, характерна различная тяжесть течения COVID-19. Важно, чтобы пациенты и те, кто обеспечивает уход за ними, знали факторы риска, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19. Врачи должны быть в курсе исследований вопросов лечения COVID-19, чтобы принимать более обоснованные решения относительно рекомендаций по лечению и ведению пациентов. Эффективное общение между медицинскими работниками, пациентами и лицами, осуществляющими уход за ними, является ключом к перестройке системы здравоохранения и сопоставлению преимуществ лечения с «ценой социальных контактов» во время пандемии.

**Трудности лечения:** Из-за высокой контагиозности COVID-19 его распространение среди населения происходит очень быстро. Это приводит к переполнению больниц и повышенной нагрузке на медицинских работников [140]. Весьма вероятно, что онкологические больные, которым недавно поставлен диагноз, и те, которые уже находятся на противоопухолевой терапии, могут не полу-

чить медицинскую помощь вовремя. Кроме того, стресс из-за риска заражения во время вспышки этого инфекционного заболевания может серьезно повлиять на решение онкологических больных обратиться в клинику для дальнейшего наблюдения и лечения. Риск несвоевременного получения лечения, психологический стресс и дистресс, связанный с онкологическим заболеванием, неопределенность и социальная изоляция без возможности узнать срок окончания пандемии могут негативно сказаться на психическом и физическом благополучии онкологических больных [141-143]. В то же время онкологам и другим медицинским работникам приходится принимать нелегкое решение о госпитализации онкологических больных, сопряженное с возможностью заражения этой уязвимой группы COVID-19. Нехватка медицинского персонала и нехватка ресурсов из-за возросшей потребности в них еще больше усугубляют проблемы, с которыми онкологи сталкиваются в период пандемии. Поэтому многие учреждения здравоохранения изменили рекомендации по онкологической помощи [144, 145]. Рекомендуемой стандартной стратегией является расстановка приоритетов, при которой анализируется и сопоставляется риск госпитализации и польза терапевтического вмешательства [146, 147]. Факторы, которые могут повлиять на анализ соотношения риска и пользы, включают состояние здоровья пациента, статус онкологического процесса, тяжесть заболевания, факторы риска, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, и предпочтения пациента. Кроме того, некоторые виды противоопухолевой терапии обладают высокой иммуносупрессивной активностью [43, 148]. Поэтому решения, касающиеся отсрочки или начала лечения, должны быть тщательно взвешены. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO), при принятии решения о переносе или изменении системной противоопухолевой терапии следует учитывать индивидуальную оценку риска и пользы, которая включает в себя общие

цели лечения, риски прогрессирования заболевания, переносимость лечения пациентом и общее состояние пациента [149].

Еще одна проблема, с которой столкнутся врачи, — это этические соображения и рациональность медицинской помощи с учетом определения групп пациентов, которые, вероятно, получат наибольшую пользу от лечения [150]. Например, в переполненных больницах, если пациент с COVID-19 имеет позднюю стадию хронического заболевания или прогрессирующие нарушения, такие как сердечная или легочная недостаточность, и нуждается в аппарате жизнеобеспечения, в частности, ИВЛ, его шансы на выживание невелики. Концепция распределения ограниченных ресурсов во время пандемии не является новой. Во время Второй мировой войны большая часть производимого в США пенициллина использовалась для солдат, и его было недостаточно для лечения всех пациентов [151]. Поступали сообщения о внедрении этических норм для распределения дефицитных ресурсов здравоохранения в некоторых странах, поскольку количество госпитализированных пациентов с COVID-19, нуждающихся в ИВЛ, превысило количество соответствующих аппаратов [152, 153]. Чтобы справиться с подобными этическими дилеммами, когда врачам приходится выбирать между пациентами и учитывать соображения безопасности при оказании помощи инфицированным пациентам, крайне важно проводить совместное обсуждение этих вопросов онкологами, специалистами по медицинской этике и медицинскими работниками, оказывающими паллиативную помощь.

Кроме того, рекомендуется расширить использование телемедицины в онкологической помощи. Телемедицина подразумевает использование средств коммуникации для оказания медицинской помощи [154]. Например, онкологический больной и онколог могут обмениваться любыми данными пациента и обсуждать их с помощью мобильных телефонов или с использованием компьютеров

через интернет. Посредством телемедицины онколог может вести пациентов или давать рекомендации, что позволяет свести к минимуму визиты пациентов в клинику во время пандемии. Это может повысить доступность и качество помощи, снизить затраты и защитить онкологических пациентов от риска инфекций. Кроме того, основным способом принятия решений, связанных с лечением онкологических больных, в период пандемии COVID-19 должно быть междисциплинарное обсуждение вопросов их ведения комиссией, в состав которой входят врачи различных специальностей [155]. Этим комиссиям следует рассмотреть возможность сотрудничества с зарубежными коллегами для улучшения качества помощи пациентам и преодоления проблем, возникающих во время пандемии.

**Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO):** ESMO выпустило руководство по ведению онкологических больных во время пандемии COVID-19 [144]. Согласно руководству ESMO, решение о начале или продолжении противоопухолевого лечения должно приниматься и обсуждаться врачом и пациентом, после надлежащего объяснения пациенту соотношения риска и пользы. Руководству больниц следует подумать о приоритетном подходе при оказании онкологической помощи. Высокий уровень приоритета следует отдавать пациентам, чье состояние является жизнеугрожающим, клинически нестабильным, и/или для которых предполагается максимальная польза от планируемого вмешательства (например, повышение общей выживаемости и/или качества жизни). Для пациентов со средним уровнем приоритета срочное лечение не требуется, но задержка вмешательства более чем на шесть недель потенциально может повлиять на общий исход и/или результат лечения. Пациенты с низким уровнем приоритета находятся в стабильном состоянии, и вмешательство для них не принесет существенной пользы (в виде повышения общей выживаемости и/или качества жизни). У этих

пациентов лечение может быть отложено на время пандемии. Предположим, планируется местное лечение (хирургическое или лучевое) опухоли на ранней стадии. В этом случае врачам рекомендуется выжидательный подход ("wait and see"), который означает, что опухоль, не вызывающая никаких симптомов или проблем, тщательно контролируется, но не лечится. Также можно провести анализ ожидаемых позитивных и негативных результатов лечения (сравнение проводимых мероприятий и их последствий), с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний и возможных последствий различных вариантов хирургических вмешательств. Кроме того, при наличии соответствующей возможности, следует рассмотреть замену противоопухолевого или паллиативного лечения препаратами для внутривенного введения аналогичными средствами для перорального приема [144].

Хотя такие изменения в стандартах лечения онкологических больных уместны и необходимы, весьма вероятно, что это приведет к увеличению заболеваемости или даже смертности пациентов с онкопатологией.

**Перепрофилирование противоопухолевых препаратов для лечения COVID-19:** Разработка лекарств и вакцин — это медленный, сложный и дорогостоящий процесс [156]. Альтернативный подход заключается в выявлении существующих препаратов, которые можно использовать для новых терапевтических целей, например для лечения COVID-19. Это называется перепрофилированием или репозиционированием препаратов, и около 30% одобренных для применения в 2017 году препаратов являются перепрофилированными [157, 158]. Если этот подход будет успешным, то он будет очень полезен, тем более с учетом существующей срочной необходимости в препаратах для лечения COVID-19. В настоящее время проводится ряд клинических исследований применения перепрофилированных препаратов для лечения COVID-19 [159-162]. Между симптомами онкологических заболеваний и COVID-19 есть

некоторое сходство, поэтому использование противоопухолевых препаратов для лечения COVID-19 может помочь пациентам. Например, некоторые случаи тяжелого течения COVID-19 ассоциированы с развитием состояния, аналогичного острому респираторному дистресс-синдрому [163]. Оно возникает вследствие чрезмерного высвобождения провоспалительных цитокинов, выделяемых иммунными клетками, из-за повреждения легких, вызванного SARS-CoV-2 [164]. Этот цитокиновый шторм является одной из самых распространенных причин смерти, ассоциированных с COVID-19 [165]. Он вызывает обширное повреждение тканей и затем, в процессе их восстановления, развитие фиброза, который может привести к стойкой дисфункции органов. Некоторые противоопухолевые препараты, одобренные для применения в клинической практике, подавляют воспаление и, следовательно, могут помочь пациентам с тяжелым течением COVID-19. Одним из примеров таких препаратов является ингибитор Янус-киназы руксолитиниб, используемый для лечения миелофиброза, опухолевого поражения костного мозга, при котором нарушается нормальная продукция клеток крови [166]. Руксолитиниб подавляет активацию широкого спектра провоспалительных цитокинов и факторов роста, включая ФНО  $\alpha$ , ИФН  $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, TGF $\beta$ , VEGF, FGF, PDGF, GM-CSF и G-CSF [167]. Руксолитиниб назначали пациентам с тяжелым течением COVID-19 ( $n=14$ ), имевшим высокий риск чрезмерной воспалительной реакции, состояние которых ухудшалось на фоне стандартного лечения. Медиана продолжительности лечения составила 9 дней, а медиана кумулятивной дозы — 135 мг. Пациенты, получавшие руксолитиниб, хорошо ответили на лечение, у них значительно уменьшилась выраженность воспаления и снизился уровень ассоциированных с ним лабораторных показателей, включая С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6 и ферритин; кроме того, уменьшилась выраженность лимфопении. Из 14 пациен-

тов 10 выздоровели; 4 пациента, у которых не наблюдалось хорошего ответа на лечение, имели серьезные сопутствующие заболевания [168].

Другой противоопухолевый препарат, акалабрутиниб, который ингибирует передачу сигналов Брутон-тирозинкиназы (БТК), также оказался эффективным в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 [169]. Акалабрутиниб используется для лечения неходжкинской лимфомы, известной как лимфома из клеток мантии [170]. В ответ на определенные вирусные патогены, такие как SARS-CoV-2, Toll-подобные рецепторы, присутствующие на поверхности макрофагов, активируют БТК, обеспечивая врожденный иммунный ответ [169, 171]. БТК активирует сигнальный путь NF- $\kappa$ B (ядерного фактора  $\kappa$ B), который запускает продукцию множества провоспалительных цитокинов и хемокинов [172]. Ингибиторы БТК демонстрируют способность уменьшать выраженность чрезмерного воспаления и, следовательно, могут рассматриваться как одна из стратегий лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19. Лечение акалабрутинибом пациентов с тяжелым течением COVID-19 ( $n=19$ ), получавших кислородную поддержку ( $n=11$ ) или механическую вентиляцию легких ( $n=8$ ), значительно повысило оксигенацию и снизило количество интубаций. Перед лечением 18 из 19 (95%) пациентов имели значительно повышенный уровень СРБ ( $n=15$ : СРБ $>10$  мг/дл,  $n=4$ : СРБ $=3-10$  мг/дл), ферритина сыворотки крови ( $n=16$ , ферритин $>500$  нг/мл,  $n=3$ : ферритин $<500$  нг/мл), фибриногена ( $>400$  мг/дл,  $n=10$ ), D-димера ( $>0,5$ г/мл:  $n=15$ ), ИЛ-6 ( $>15$  пг/мл) и низкое абсолютное количество лимфоцитов ( $n=15$ :  $<1000$  клеток/л и  $n=3$ :  $>1000$  клеток/л). Акалабрутиниб вводили по 100 мг перорально через зонд для энтерального питания 2 раза в день в течение 10 дней пациентам, получавшим кислородную поддержку, и 14 дней пациентам на ИВЛ. В итоге 11 пациентов, получавших кислородную поддержку ( $n=11$ ), 8 пациентов (75%) перестали нуждаться в дополнительном кислороде

и были выписаны, а у остальных 3 пациентов потребность в кислороде снизилась. В когорте пациентов, получавших ИВЛ, 4 пациента (50%) были успешно экстубированы, и 2 из них были выписаны. Три пациента оставались интубированными с колебаниями потребности в кислороде, и один умер после отмены поддержки. В обеих группах у тех, кто хорошо отвечал на терапию, уровни СРБ и ИЛ-6 либо снижались, либо возвращались к нормальным значениям, а показатели абсолютного количества лимфоцитов значительно повышались или приходили к норме. *Ex vivo* анализ образцов цельной крови этих пациентов ( $n=3$ ) показал увеличение фосфорилирования БТК (Y223) в CD14+ моноцитах по сравнению со здоровыми людьми ( $n=5$ ). Кроме того, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ( $n=4$ ) по сравнению со здоровыми людьми ( $n=5$ ) увеличивался процент ИЛ-6+ CD14+ моноцитов, что свидетельствует об активации передачи сигналов БТК в моноцитах пациентов при развитии инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [169].

Интерферон-альфа-2b, антипролиферативное средство, обладающее также противовирусными свойствами, является еще одним препаратом, который способен оказывать положительное влияние на выздоровление пациентов с COVID-19 [173]. Интерферон-альфа-2b используется для лечения ассоциированной со СПИДом саркомы Капоши, волосатоклеточного лейкоза и меланомы [174]. Интерферон-альфа-2b связывается с рецепторами интерферона 1-го типа, включая IFNAR1 и IFNAR2c, и вызывает их димеризацию. Димеризованные рецепторы активируют два тирозиновых рецептора Янус-киназы (JAK), Jak1 и Tyk2, которые трансфосфорилируют себя и рецепторы. Фосфорилированные рецепторы связывают и активируют трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции (STAT) 1 и 2. Активированные факторы STAT димеризируют и активируют множество белков с иммуномодулирующей и противовирусной активностью [175]. Терапия интерфероном-альфа-2b снижает вирусную нагрузку и уровень ИЛ-6 и СРБ

у пациентов с COVID-19. Лечение пациентов ( $n=77$ ) только интерфероном-альфа-2b или интерфероном-альфа-2b в комбинации с противовирусным препаратом широкого спектра действия арбидолом приводило к элиминации вируса в среднем через 20,3 и 21,1 дня, соответственно, по сравнению со средним значением 27,9 дня в группе, получавшей только арбидол. Уровни циркулирующих ИЛ-6 и СРБ в группе лечения арбидолом были выше, чем у пациентов, получавших только интерферон или интерферон в комбинации с арбидолом. Это говорит о том, что интерферон-альфа-2b может оказывать положительные эффекты при COVID-19, снижая вирусную нагрузку и уменьшая выраженность клинических проявлений. Следует отметить, что у пациентов в данном исследовании не было респираторного дистресс-синдрома, который требовал бы длительной кислородной поддержки или интубации, что свидетельствует о средней степени тяжести COVID-19 [175]. Кроме того, показано, что интерферон-альфа-2b в сочетании с арбидолом ускоряет разрешение пневмонии и значительно улучшает картину легких при компьютерной томографии у пациентов с легким течением COVID-19 [176]. Проводятся клинические исследования применения интерферона-альфа-2b в сочетании с ринтатолимодом для лечения COVID-19 легкой или средней степени тяжести у онкологических больных (NCT04379518).

Другой противовирусный препарат ремдесивир, пролекарство, превращающееся в аналог нуклеотидов, который ингибирует вирусные РНК-полимеразы, показал многообещающие результаты использования при COVID-19 в большом количестве исследований [177-181]. Ремдесивир не является противоопухолевым препаратом и также не был одобрен FDA для лечения или профилактики каких-либо заболеваний до пандемии COVID-19. Тем не менее, важно упомянуть ремдесивир в данном обзоре, поскольку FDA выдало разрешение на экстренное использование ремдесивира для лечения всех

госпитализированных пациентов с COVID-19 [182]. Применение ремдесивира у пациентов с COVID-19 значительно улучшает клинический исход [177]. Из 53 пациентов, получавших ремдесивир, у 68% потребность в кислороде снизилась в течение периода наблюдения, медиана которого составила 18 дней. У всех пациентов ( $n=12$ ), получавших низкопоточный дополнительный кислород или неинвазивную кислородную поддержку, наблюдалось улучшение состояния. Более того, на момент завершения исследования, 47% пациентов были выписаны (24% пациентов получали инвазивную ИВЛ, а 89% — неинвазивную кислородную поддержку). После завершения лечения 13% пациентов умерли, летальность была высокой у пожилых пациентов ( $> 70$  лет) и у тех, кто находился на инвазивной ИВЛ [177]. Beigel и соавт. сообщили об аналогичных результатах в своем клиническом исследовании внутривенного применения ремдесивира у взрослых пациентов ( $n=538$ ), госпитализированных с COVID-19 [181]. Лечение ремдесивиром значительно сократило время выздоровления у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Среднее время выздоровления пациентов, получавших ремдесивир, составило 11 дней, а летальность — 7% к 14 дням после включения в исследование [181]. Кроме того, клиническое исследование, проведенное Gilead Sciences, показало, что у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир, клиническое выздоровление наступало быстрее, а риск смерти снизился на 62% по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение [178]. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования, посвященные изучению эффектов ремдесивира при лечении COVID-19 [183, 184].

В заключение следует отметить, что применяемые на момент написания данной публикации в клинической практике подходы к лечению включают профилактику инфекции и обеспечение поддерживающей

терапии, такой как кислородная поддержка и искусственная вентиляция легких, а также некоторые экспериментальные препараты. Противоопухолевые препараты могут быть использованы для лечения воспаления, дисфункции иммунной системы и подавления размножения вирусов; они являются безопасными и эффективными. Поэтому перепрофилирование лекарств, применяющихся при онкопатологии, может быть разумным выбором при лечении COVID-19 — заболевания, которое быстро распространяется и создает хаос во всем мире. В таблице 3 приведены противоопухолевые препараты, которые используются при COVID-19 в качестве экспериментального лечения.

**Выводы и дальнейшие перспективы:** Пандемия COVID-19 представляет собой угрозу для здоровья людей во всем мире. Как уже было отмечено выше, не существует общепризнанных утвержденных методов лечения COVID-19. Поэтому широкомасштабные исследования могли бы помочь найти молекулы препаратов, которые позволят эффективно бороться с развитием пандемии. До сих пор остается неизвестным, почему определенные пациенты по-разному реагируют на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. По сравнению со здоровыми людьми в общей популяции пациенты с сопутствующей патологией, такой как онкологические заболевания, более подвержены тяжелому течению COVID-19. Поэтому онкологические больные должны быть особенно осторожны, а медицинские учреждения должны совершенствовать планы мероприятий, направленных на смягчение неблагоприятных последствий пандемии COVID-19 для уязвимых групп населения, к которым относятся пациенты со злокачественными новообразованиями. Следует рассматривать возможность рекомендовать отсрочку химиотерапии или хирургического вмешательства, интенсивное лечение, усиление мер личной защиты, использование средств телекоммуникации и особые стратегии лечения онкологических пациентов

Таблица 3

**Переопрофилированные противоопухолевые препараты  
в клинических исследованиях по лечению COVID-19**

| Противоопухолевые препараты              | Онкологические заболевания, являющиеся зарегистрированным показанием                                                          | Механизм действия                                                                                                                                                                                                                               | Клинические исследования применения при COVID-19                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дювелизид                                | Хронический лимфолейкоз и мелкоклеточная лимфома                                                                              | Ингибитор дельта- и гамма-изоформ фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [202]                                                                                                                                                                           | Доза: 25 мг 2 раза в день в течение 10 дней. ИИ: NCT04372602                                                                                                                                                                                        |
| Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) | Нейробластома                                                                                                                 | Точный механизм неизвестен. Индуцирует апоптоз и остановку клеточного цикла [203-208]                                                                                                                                                           | Доза: 0,5 мг/кг/сут в 2 приема внутрь в течение одного месяца. ИИ: NCT04361422                                                                                                                                                                      |
| Децитабин                                | Миелодиспластический синдром                                                                                                  | Препарат, гипометилирующий ДНК. Является ингибитором ДНК-метилтрансфераз [209]                                                                                                                                                                  | Доза: 10 мг/м <sup>2</sup> поверхности тела внутривенно в течение 5 дней. ИИ: NCT04482621                                                                                                                                                           |
| Дексаметазон                             | Дексаметазон используется в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения лейкозов и лимфом                      | Противовоспалительное и иммуносупрессивное. Ингибирует экспрессию медиаторов воспаления [210]                                                                                                                                                   | Доза: 20 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней, затем 10 мг внутривенно ежедневно в течение 4 дней. ИИ: NCT04325061                                                                                                                             |
| Этопозид                                 | Многочисленные онкологические заболевания, включая рак яичка и легкого, лимфомы, лейкозы, нейробластома и рак яичников        | Образует стабильный комплекс с ДНК и ферментом топоизомеразой II. Предотвращает репарацию топоизомеразой II и индуцирует разрывы двухцепочечной ДНК [211]                                                                                       | Доза: 150 мг/м <sup>2</sup> поверхности тела в сутки внутривенно в 1-й и 4-й день. Если у пациента наблюдается положительный эффект, но развиваются симптомы цитокинового шторма, лечение продолжают на 8-й, 11-й, 18-й и 25-й дни. ИИ: NCT04394416 |
| Иматиниба мезилат                        | Острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, гастроинтестинальные стромальные опухоли и миелодиспластический синдром | Ингибитор тирозинкиназы. Ингибирует bcr-abl тирозинкиназу [212]                                                                                                                                                                                 | Доза: 400 мг в день, перорально в течение 14 дней. ИИ: NCT04394416                                                                                                                                                                                  |
| Интерлейкин 2 (ИЛ-2)                     | Метастатическая почечно-клеточная карцинома и меланома                                                                        | Активирует CD8+ Т- и NK-клетки [213]                                                                                                                                                                                                            | Доза: подкожные инъекции 1 раз в день в течение 10 дней. ИИ: NCT04357444                                                                                                                                                                            |
| Нинтеданиб                               | Немелкоклеточный рак легкого                                                                                                  | Связывается с АТФ-связывающим «карманом» рецепторов фактора роста фибробластов, фактора роста тромбоцитов и фактора роста эндотелия сосудов, что приводит к блокированию аутофосфорилирования этих рецепторов и нижестоящих сигнальных каскадов | Доза: по 1 капсуле (150 мг) 2 раза в день, с интервалом около 12 часов, в течение 8 недель. ИИ: NCT04338802                                                                                                                                         |
| Леналидомид                              | Миелодиспластический синдром, множественная миелома и лимфома мантийной зоны                                                  | Подавляет пролиферацию клеток, ангиогенез и стимулирует иммунный ответ. Ингибирует циклооксигеназу-2 (COX-2). Способствует убиквитинированию транскрипционных факторов IKZF1 и IKZF3 [214, 215]                                                 | Доза: по 1 капсуле (5 мг) в сутки перорально в 1-й, 3-й и 5-й дни в комбинации с профилактической дозой низкомолекулярного гепарина. ИИ: NCT04361643                                                                                                |
| Преднизолон                              | Острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы                                | Ингибирует NF-κB и другие провоспалительные транскрипционные факторы [216]                                                                                                                                                                      | Доза: перорально 0,75 мг/кг/сут в течение 5 дней, затем 20 мг/сут еще 5 дней. ИИ: NCT04344288                                                                                                                                                       |

|               |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тамоксифен    | Рак молочной железы                                                                                                                  | Связывается с рецептором эстрогенов и блокирует пролиферативные эффекты, ассоциированные с его активацией [217]                                                                                                                     | Доза: 20 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней. ИИ: NCT04389580                                                                                                                                                              |
| Занубрутиниб  | Лимфома мантийной зоны                                                                                                               | Связывает и ингибирует активность тирозинкиназы Брутона (BTK) [218]                                                                                                                                                                 | Доза: 320 мг (4 x 80 мг) в капсулах перорально один раз в день до 28 дней. ИИ: NCT04382586                                                                                                                                           |
| Метотрексат   | Различные виды опухолей, включая рак молочной железы, распространенные формы опухолей головы и шеи, легкого, желудка и системы крови | Ингибирует ферменты, участвующие в синтезе нуклеотидов, используемых в синтезе нуклеиновых кислот, в том числе дигидрофолатредуктазу, что приводит к истощению запаса нуклеотидов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот [219] | Доза повышается поэтапно: Фаза 1: 20 мг в неделю в течение 4 недель. Фаза 2: 30 мг в неделю в течение 4 недель. Фаза 3: 40 мг в неделю в течение 4 недель. ИИ: NCT04352465                                                           |
| Проксалутамид | Рак предстательной железы                                                                                                            | Антагонист рецепторов андрогенов [220]                                                                                                                                                                                              | Доза: 200 мг в сочетании со стандартным лечением или в сочетании с 200 мкг/кг ивермектина и 500 мг азитромицина один раз в день. ИИ: NCT04446429                                                                                     |
| Дутастерид    | Доброкачественная гиперплазия предстательной железы                                                                                  | Препарат ингибирует фермент 5 $\alpha$ -редуктазу, который превращает тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ) и снижает его уровень [221]                                                                                            | Доза: 0,5 мг в сочетании со стандартным лечением или в сочетании с 200 мкг/кг ивермектина и 500 мг азитромицина один раз в день. ИИ: NCT04446429                                                                                     |
| Ремдесивир    | Не является противоопухолевым препаратом                                                                                             | Пролекарство, активное вещество представляет собой аналог нуклеотида, который ингибирует вирусные РНК-полимеразы [222]                                                                                                              | Доза: 100-200 мг в сочетании со стандартным лечением или без него (ИИ: NCT04292899 и NCT04292730) или в сочетании с другими препаратами, включая тоцилизумаб (ИИ: NCT04409262), ГХХ (ИИ: NCT04345419), барицитиниб (ИИ: NCT04401579) |

ИИ: идентификатор исследования (идентификатор на вебсайте ClinicalTrials.gov)

с COVID-19. Несмотря на все успехи современной медицины, пандемия новой коронавирусной инфекции распространилась по всему миру, и в будущем может появиться много других межвидовых инфекций. Следовательно, также важно наблюдать за другими вирусами, чтобы повысить нашу готовность к возможным новым эпидемиям.

**Благодарности:** Авторы хотели бы поблагодарить Джеффри Паттерсона из Медицинского центра Университета Небраски, Омаха, Небраска, за помощь в редактировании.

Рисунки были подготовлены с использованием инструментов EazyDraw и BioRender.com.

**Заявление о конфликте интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Лаборатория доктора Чаллагундла полностью или частично поддерживается грантом NIH/NCI 1K22CA197074; грантами Buffet Pilot & Pediatric Cancer Research в UNMC, LB506 (NE state DHHS); Фондом исследований лейкозов, LB506 (NE state DHHS) и стартап-грантами Кафедры биохимии и молекулярной биологии.

С.Н.Б. заявил о получении финансирования в рамках 5P30-CA036727-33.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. 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
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. **2020**;382(10):929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191

3. Cohen J, Normile D. *New SARS-like virus in China triggers alarm*. Science. **2020**;367(6475):234-235. DOI: 10.1126/science.367.6475.234
4. Rothan HA, Byraredy SN. *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. J Autoimmun. **2020**;109:102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
5. Singu S, Acharya A, Challagundla K, Byraredy SN. *Impact of Social Determinants of Health on the Emerging COVID-19 Pandemic in the United States*. Front Public Health. **2020**;8:406. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00406
6. Li P, Kaslan M, Lee SH, et al. *Progress in Exosome Isolation Techniques*. Theranostics. **2017**;7(3):789-804. DOI: 10.7150/thno.18133
7. Liu J, Liao X, Qian S, et al. *Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020*. Emerg Infect Dis. **2020**;26(6):1320-1323. DOI: 10.3201/eid2606.200239
8. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet. **2020**;395(10223):514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
9. Li Q, Guan X, Wu P, et al. *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med. **2020**;382(13):1199-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
10. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. *Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care*. Sci Rep. **2020**;10(1):12732. DOI: 10.1038/s41598-020-69286-3
11. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. *Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage*. Science. **1984**;224(4653):1121-1124. DOI: 10.1126/science.6719137
12. Cholanteril G, Podboy A, Aivaliotis VI, et al. *High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California*. Gastroenterology. **2020**;159(2):775-777. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.008
13. Liu F, Zhang Q, Huang C, et al. *CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients*. Theranostics. **2020**;10(12):5613-5622. DOI: 10.7150/thno.45985
14. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. *CT Scans of Patients with 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia*. Theranostics. **2020**;10(10):4606-4613. DOI: 10.7150/thno.45016
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet. **2020**;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
16. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study*. Lancet Child Adolesc Health. **2020**;4(9):653-661. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
17. Cao J, Zheng Y, Luo Z, et al. *Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnI level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease*. Theranostics. **2020**;10(21):9663-9673. DOI: 10.7150/thno.47980
18. Tersalvi G, Veronese G, Winterton D. *Emerging evidence of myocardial injury in COVID-19: A path through the smoke*. Theranostics. **2020**;10(21):9888-9889. DOI: 10.7150/thno.50788
19. Dai M, Liu D, Liu M, et al. *Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak*. Cancer Discov. **2020**;10(6):783-791. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
20. Li Y, Han X, Alwalid O, et al. *Baseline characteristics and risk factors for short-term outcomes in 132 COVID-19 patients with diabetes in Wuhan China: A retrospective study*. Diabetes Res Clin Pract. **2020**;166:108299. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108299
21. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. *COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives*. Nat Rev Cardiol. **2020**;17(9):543-558. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9
22. *What's New in the Guidelines*. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new>.

23. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerg Microbes Infect. **2020**;9(1):221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902
24. Wang H, Li X, Li T, et al. *The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. **2020**;39(9):1629-1635. DOI: 10.1007/s10096-020-03899-4
25. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*. Cell. **2020**;181(2):281-292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
26. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. *Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus*. J Virol. **2020**;94(7):e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
27. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, et al. *The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients*. Sci Immunol. **2020**;5(48):eabc8413. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc8413
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. *A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells*. Mol Cell. **2020**;78(4):779-784.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022
29. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. Science. **2020**;367(6483):1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
30. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. *The proximal origin of SARS-CoV-2*. Nat Med. **2020**;26(4):450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
31. Burkard C, Verheije MH, Wicht O, et al. *Coronavirus cell entry occurs through the endo-/lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner*. PLoS Pathog. **2014**;10(11):e1004502. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004502
32. Milewska A, Nowak P, Owczarek K, et al. *Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell*. J Virol. **2018**;92(3):e01933-17. DOI: 10.1128/JVI.01933-17
33. Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. *Proteolytic Cleavage of the SARS-CoV-2 Spike Protein and the Role of the Novel S1/S2 Site*. iScience. **2020**;23(6):101212. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101212
34. Bagdonaite I, Wandall HH. *Global aspects of viral glycosylation*. Glycobiology. **2018**;28(7):443-467. DOI: 10.1093/glycob/cwy021
35. Cook JD, Lee JE. *The secret life of viral entry glycoproteins: moonlighting in immune evasion*. PLoS Pathog. **2013**;9(5):e1003258. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003258
36. Tse LV, Hamilton AM, Friling T, Whittaker GR. *A novel activation mechanism of avian influenza virus H9N2 by furin*. J Virol. **2014**;88(3):1673-1683. DOI: 10.1128/JVI.02648-13
37. van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. *Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2*. Infect Genet Evol. **2020**;83:104351. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104351
38. Graham RL, Sparks JS, Eckerle LD, et al. *SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis*. Virus Res. **2008**;133(1):88-100. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.017
39. Forni D, Cagliani R, Mozzi A, et al. *Extensive Positive Selection Drives the Evolution of Nonstructural Proteins in Lineage C Betacoronaviruses*. J Virol. **2016**;90(7):3627-3639. DOI: 10.1128/JVI.02988-15
40. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, et al. *COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis*. J Med Virol. **2020**;92(6):584-588. DOI: 10.1002/jmv.25719
41. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, et al. *Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant*. J Transl Med. **2020**;18(1):179. DOI: 10.1186/s12967-020-02344-6
42. Wang C, Liu Z, Chen Z, et al. *The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis*. J Med Virol. **2020**;92(6):667-674. DOI: 10.1002/jmv.25762
43. Kang DH, Weaver MT, Park NJ, et al. *Significant impairment in immune recovery after cancer treatment*. Nurs Res. **2009**;58(2):105-114. DOI: 10.1097/NNR.0b013e31818fcedd

44. Wu MY, Li CJ, Yiang GT, et al. *Molecular Regulation of Bone Metastasis Pathogenesis*. Cell Physiol Biochem. **2018**;46(4):1423-1438. DOI: 10.1159/000489184
45. Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, et al. *Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate?* Lung Cancer. **2020**;146:19-22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034
46. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. *Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China*. Ann Oncol. **2020**;31(7):894-901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
47. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. *Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study*. Lancet. **2020**;395(10241):1907-1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
48. Liang W, Guan W, Chen R, et al. *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China*. Lancet Oncol. **2020**;21(3):335-337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
49. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. *Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy*. JAMA. **2020**;323(18):1775-1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
50. Trapani D, Marra A, Curigliano G. *The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy Region*. Eur J Cancer. **2020**;132:199-206. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.017
51. Park JR, Bagatell R, London WB, et al. *Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma*. Pediatr Blood Cancer. **2013**;60(6):985-993. DOI: 10.1002/pbc.24433
52. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. *Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System*. Cancer Discov. **2020**;10(7):935-941. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516
53. Lara Álvarez MÁ, Rogado Revuelta J, Obispo Portero B, et al. *COVID-19 mortality in cancer patients in a Madrid hospital during the first 3 weeks of the epidemic*. Med Clin (Engl Ed). **2020**;155(5):202-204. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.05.012
54. Rugge M, Zorzi M, Guzzinati S. *SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer*. Nat Cancer. **2020**;1(8):784-788. DOI: 10.1038/s43018-020-0104-9
55. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, et al. *COVID-19 in patients with lung cancer*. Ann Oncol. **2020**;31(10):1386-1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007
56. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al. *COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study*. Lancet Oncol. **2020**;21(7):914-922. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30314-4
57. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. *Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study*. Lancet Haematol. **2020**;7(10):e737-e745. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
58. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. *Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies*. Eur J Haematol. **2020**;105(5):597-607. DOI: 10.1111/ejh.13493
59. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, et al. *COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area*. Breast Cancer Res. **2020**;22(1):55. DOI: 10.1186/s13058-020-01293-8
60. Aries JA, Davies JK, Auer RL, et al. *Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients*. Br J Haematol. **2020**;190(2):e64-e67. DOI: 10.1111/bjh.16852
61. Lan J, Ge J, Yu J, et al. *Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor*. Nature. **2020**;581(7807):215-220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
62. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell. **2020**;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
63. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. *ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system*. Trends Endocrinol Metab. **2004**;15(4):166-169. DOI: 10.1016/j.tem.2004.03.001

64. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. *Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.* J Pathol. **2004**;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570
65. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. *ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome.* J Microbiol Immunol Infect. **2020**;53(3):425-435. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.04.015
66. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. *Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation.* Aging Cell. **2020**;19(7):e13168. DOI: 10.1111/accel.13168
67. 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
68. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. *Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.* Proc Natl Acad Sci U S A. **2020**;117(21):11727-11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117
69. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, et al. *Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism.* Hypertension. **2014**;64(6):1368-1375. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743
70. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. *Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging.* EMBO Mol Med. **2010**;2(7):247-257. DOI: 10.1002/emmm.201000080
71. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. *Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents.* N Engl J Med. **2020**;383(4):334-346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
72. Zong H, Yin B, Zhou H, et al. *Loss of angiotensin-converting enzyme 2 promotes growth of gallbladder cancer.* Tumour Biol. **2015**;36(7):5171-5177. DOI: 10.1007/s13277-015-3171-2
73. Yu C, Tang W, Wang Y, et al. *Downregulation of ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis promotes breast cancer metastasis by enhancing store-operated calcium entry.* Cancer Lett. **2016**;376(2):268-277. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.006
74. Zhou L, Zhang R, Yao W, et al. *Decreased expression of angiotensin-converting enzyme 2 in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with tumor progression.* Tohoku J Exp Med. **2009**;217(2):123-131. DOI: 10.1620/tjem.217.123
75. Xu J, Fan J, Wu F, et al. *The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer.* Front Physiol. **2017**;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276
76. Qian YR, Guo Y, Wan HY, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates the metastasis of non-small cell lung cancer through inhibition of epithelial-mesenchymal transition.* Oncol Rep. **2013**;29(6):2408-2414. DOI: 10.3892/or.2013.2370
77. Stewart CA, Gay CM, Ramkumar K, et al. *SARS-CoV-2 infection induces EMT-like molecular changes, including ZEB1-mediated repression of the viral receptor ACE2, in lung cancer models.* bioRxiv. **2020**;Version 1: Preprint. 2020 May 29
78. Yang J, Li H, Hu S, Zhou Y. *ACE2 correlated with immune infiltration serves as a prognostic biomarker in endometrial carcinoma and renal papillary cell carcinoma: implication for COVID-19.* Aging (Albany NY). **2020**;12(8):6518-6535. DOI: 10.18632/aging.103100
79. Ehrlich M. *DNA hypomethylation in cancer cells.* Epigenomics. **2009**;1(2):239-259. DOI: 10.2217/epi.09.33
80. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al. *The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis.* Cancer Discov. **2014**;4(11):1310-1325. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010
81. Wang Q, Li W, Liu XS, et al. *A hierarchical network of transcription factors governs androgen receptor-dependent prostate cancer growth.* Mol Cell. **2007**;27(3):380-392. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.05.041
82. Shaw GL, Whitaker H, Corcoran M, et al. *The Early Effects of Rapid Androgen Deprivation on Human Prostate Cancer.* Eur Urol. **2016**;70(2):214-218. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.042

83. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. *Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532)*. Ann Oncol. **2020**;31(8):1040-1045. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
84. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>
85. Burgueño JF, Reich A, Hazime H, et al. *Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD*. Inflamm Bowel Dis. **2020**;26(6):797-808. DOI: 10.1093/ibd/izaa085
86. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. *TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes*. Sci Immunol. **2020**;5(47):eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582
87. Wu ZS, Zhang ZQ, Wu S. *Focus on the Crosstalk between COVID-19 and Urogenital Systems*. J Urol. **2020**;204(1):7-8. DOI: 10.1097/JU.0000000000001068
88. Vaarala MH, Porvari K, Kyllönen A, et al. *The TMPRSS2 gene encoding transmembrane serine protease is overexpressed in a majority of prostate cancer patients: detection of mutated TMPRSS2 form in a case of aggressive disease*. Int J Cancer. **2001**;94(5):705-710. DOI: 10.1002/ijc.1526
89. Bahmad HF, Abou-Kheir W. *Crosstalk between COVID-19 and prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis. **2020**;23(4):561-563. DOI: 10.1038/s41391-020-0262-y
90. <https://covid19.who.int>
91. Spitz R, Hero B, Simon T, Berthold F. *Loss in chromosome 11q identifies tumors with increased risk for metastatic relapses in localized and 4S neuroblastoma*. Clin Cancer Res. **2006**;12(11 Pt 1):3368-3373. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2495
92. Xu PP, Tian RH, Luo S, et al. *Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study*. Theranostics. **2020**;10(14):6372-6383. DOI: 10.7150/thno.46833
93. Spitz R, Hero B, Westermann F, et al. *Fluorescence in situ hybridization analyses of chromosome band 1p36 in neuroblastoma detect two classes of alterations*. Genes Chromosomes Cancer. **2002**;34(3):299-305. DOI: 10.1002/gcc.10070
94. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview>
95. Datta PK, Liu F, Fischer T, et al. *SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy*. Theranostics. **2020**;10(16):7448-7464. DOI: 10.7150/thno.48076
96. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. *SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes*. Nat Med. **2020**;26(5):681-687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6
97. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. *Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools*. Virol Sin. **2020**;35(3):266-271. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4
98. Tian S, Hu W, Niu L, et al. *Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer*. J Thorac Oncol. **2020**;15(5):700-704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010
99. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. *Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study*. Lancet Oncol. **2020**;21(7):893-903. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30309-0
100. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. *Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Front Immunol. **2020**;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827
101. McDermott DF, Atkins MB. *PD-1 as a potential target in cancer therapy*. Cancer Med. **2013**;2(5):662-673. DOI: 10.1002/cam4.106
102. Vanni G, Materazzo M, Pellicciaro M, et al. *Breast Cancer and COVID-19: The Effect of Fear on Patients' Decision-making Process*. In Vivo. **2020**;34(3 Suppl):1651-1659. DOI: 10.21873/invivo.11957
103. Nãmendys-Silva SA. *Respiratory support for patients with COVID-19 infection*. Lancet Respir Med. **2020**;8(4):e18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30110-7

104. Ledford H. *Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives*. Nature. **2020**;582(7813):469. DOI: 10.1038/d41586-020-01824-5
105. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. *Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19*. Int J Infect Dis. **2020**;97:396-403. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.099
106. Rosa SGV, Santos WC. *Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment*. Rev Panam Salud Publica. **2020**;44:e40. DOI: 10.26633/RPSP.2020.40
107. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. *Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review*. Cochrane Database Syst Rev. **2020**;7(7):CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub2
108. Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. *Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report*. Ann Oncol. **2020**;31(7):961-964. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.300
109. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. *Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus*. J Virol. **2020**;94(7):e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
110. Fox RI. *Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug*. Semin Arthritis Rheum. **1993**;23(2 Suppl 1):82-91. DOI: 10.1016/s0049-0172(10)80012-5
111. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. *Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond*. EMBO Mol Med. **2020**;12(8):e12476. DOI: 10.15252/emmm.202012476
112. Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, et al. *Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, antiretroviral therapy-treated immunologic nonresponders*. Blood. 2011;118(12):3263-3272. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329060
113. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, et al. *A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option*. J Med Virol. **2020**;92(6):556-563. DOI: 10.1002/jmv.25729
114. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. *Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study*. Cancer Discov. **2020**;10(10):1514-1527. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941
115. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;382(25):2411-2418. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
116. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. *Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State*. JAMA. **2020**;323(24):2493-2502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
117. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. *Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;383(21):2030-2040. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
118. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>
119. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>
120. Merad M, Martin JC. *Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages*. Nat Rev Immunol. **2020**;20(6):355-362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4
121. Xu X, Han M, Li T, et al. *Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2020**;117(20):10970-10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
122. Liu J, Wan M, Lyon CJ, Hu TY. *Nanomedicine therapies modulating Macrophage Dysfunction: a potential strategy to attenuate Cytokine Storms in severe infections*. Theranostics. **2020**;10(21):9591-9600. DOI: 10.7150/thno.47982
123. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. *Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study*. Lancet Rheumatol. **2020**;2(8):e474-e484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9

124. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. *Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study*. Eur J Intern Med. **2020**;76:43-49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021
125. Magee DJ, Jhanji S, Poulogiannis G, et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: a systematic review and reappraisal of the evidence*. Br J Anaesth. **2019**;123(2):e412-e423. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.028
126. Coussens LM, Werb Z. *Inflammation and cancer*. Nature. **2002**;420(6917):860-867. DOI: 10.1038/nature01322
127. Renner A, Marth K, Patocka K, Pohl W. *COVID-19 in a severe eosinophilic asthmatic receiving benralizumab - a case study*. J Asthma. **2021**;58(9):1270-1272. DOI: 10.1080/02770903.2020.1781165
128. García-Moguel I, Díaz Campos R, Alonso Charterina S, et al. *COVID-19, severe asthma, and biologics*. Ann Allergy Asthma Immunol. **2020**;125(3):357-359.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2020.06.012
129. Kaplan SS, Hicks CB. *Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection*. Expert Opin Pharmacother. **2005**;6(9):1573-1585. DOI: 10.1517/14656566.6.9.1573
130. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
131. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. *Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial*. Lancet. **2020**;395(10238):1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
132. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report*. N Engl J Med. **2020**: Published on July 17, 2020.
133. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa*. Int J Oral Sci. **2020**;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
134. Cook AM, McDonnell AM, Lake RA, Nowak AK. *Dexamethasone co-medication in cancer patients undergoing chemotherapy causes substantial immunomodulatory effects with implications for chemo-immunotherapy strategies*. Oncoimmunology. **2015**;5(3):e1066062. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1066062
135. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, et al. *The COVID-19 and Cancer Consortium: A Collaborative Effort to Understand the Effects of COVID-19 on Patients with Cancer*. Cancer Cell. **2020**;37(6):738-741. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.018
136. Ceschi A, Nosedà R, Palin K, Verhamme K. *Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database*. Front Pharmacol. **2020**;11:557. DOI: 10.3389/fphar.2020.00557
137. Lu R, Zhao X, Li J, et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet. **2020**;395(10224):565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
138. Lau SK, Woo PC, Yip CC, et al. *Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong*. J Clin Microbiol. **2006**;44(6):2063-2071. DOI: 10.1128/JCM.02614-05
139. Kumar D, Dey T. *Treatment delays in oncology patients during COVID-19 pandemic: A perspective*. J Glob Health. **2020**;10(1):010367. DOI: 10.7189/jogh.10.010367
140. Matsuo T, Kobayashi D, Taki F, et al. *Prevalence of Health Care Worker Burnout During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Japan*. JAMA Netw Open. **2020**;3(8):e2017271. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17271
141. Rajkumar RP. *COVID-19 and mental health: A review of the existing literature*. Asian J Psychiatr. **2020**;52:102066. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102066
142. Ochoa Arnedo C, Sánchez N, Sumalla EC, Casellas-Grau A. *Stress and Growth in Cancer: Mechanisms and Psychotherapeutic Interventions to Facilitate a Constructive Balance*. Front Psychol. **2019**;10:177. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00177

143. Tsamakidis K, Triantafyllis AS, Tsiptsios D, et al. *COVID-19 related stress exacerbates common physical and mental pathologies and affects treatment (Review)*. Exp Ther Med. **2020**;20(1):159-162. DOI: 10.3892/etm.2020.8671
144. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
145. Richards M, Anderson M, Carter P, et al. *The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care*. Nat Cancer. **2020**;1(6):565-567. DOI: 10.1038/s43018-020-0074-y
146. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. *Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium*. Breast Cancer Res Treat. **2020**;181(3):487-497. DOI: 10.1007/s10549-020-05644-z
147. Shinder BM, Patel HV, Sterling J, et al. *Urologic oncology surgery during COVID-19: a rapid review of current triage guidance documents*. Urol Oncol. **2020**;38(7):609-614. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.017
148. Verma R, Foster RE, Horgan K, et al. *Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer*. Breast Cancer Res. **2016**;18(1):10. DOI: 10.1186/s13058-015-0669-x
149. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-covid-19/cancer-treatment-supportive-care>
150. Payne K. *Ethical issues related to pandemic flu planning and response*. AACN Adv Crit Care. **2007**;18(4):356-360. DOI: 10.1097/01.AACN.0000298627.07535.76
151. Adams DP. *Wartime bureaucracy and penicillin allocation: the Committee on Chemotherapeutic and Other Agents, 1942-44*. J Hist Med Allied Sci. **1989**;44(2):196-217. DOI: 10.1093/jhmas/44.2.196
152. Rosenbaum L. *Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line*. N Engl J Med. **2020**;382(20):1873-1875. DOI: 10.1056/NEJMp2005492
153. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. *Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China*. JAMA Netw Open. **2020**;3(4):e205619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
154. Monaghesh E, Hajizadeh A. *The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence*. BMC Public Health. **2020**;20(1):1193. DOI: 10.1186/s12889-020-09301-4
155. Lesslie M, Parikh JR. *Implementing a Multidisciplinary Tumor Board in the Community Practice Setting*. Diagnostics (Basel). **2017**;7(4):55. DOI: 10.3390/diagnostics7040055
156. Wein W. *Drug development: successes, problems and pitfalls-the industry perspective*. ESMO Open. **2016**;1(1):e000033. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000033
157. Yella JK, Yaddanapudi S, Wang Y, Jegga AG. *Changing Trends in Computational Drug Repositioning*. Pharmaceuticals (Basel). **2018**;11(2):57. DOI: 10.3390/ph11020057
158. Kale VP, Habib H, Chitren R, et al. *Old drugs, new uses: Drug repurposing in hematological malignancies*. Semin Cancer Biol. **2021**;68:242-248. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.005
159. Zhou Y, Hou Y, Shen J, et al. *Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2*. Cell Discov. **2020**;6:14. DOI: 10.1038/s41421-020-0153-3
160. Fan HH, Wang LQ, Liu WL, et al. *Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model*. Chin Med J (Engl). **2020**;133(9):1051-1056. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000797
161. Li G, De Clercq E. *Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. Nat Rev Drug Discov. **2020**;19(3):149-150. DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0
162. Liu X, Liu C, Liu G, et al. *COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination*. Theranostics. **2020**;10(17):7821-7835. DOI: 10.7150/thno.47987
163. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. *Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study*. Am J Respir Crit Care Med. **2020**;201(11):1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC

164. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. *SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease*. Cytokine Growth Factor Rev. **2020**;54:62-75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
165. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. *The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far*. Front Immunol. **2020**;11:1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446
166. Mascarenhas J, Hoffman R. *Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis*. Clin Cancer Res. **2012**;18(11):3008-3014. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145
167. Lussana F, Rambaldi A. *Inflammation and myeloproliferative neoplasms*. J Autoimmun. **2017**;85:58-63. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.06.010
168. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, et al. *The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation*. Leukemia. **2020**;34(7):1805-1815. DOI: 10.1038/s41375-020-0891-0
169. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. *Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19*. Sci Immunol. **2020**;5(48):eabd0110. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd0110
170. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/acalabrutinib-fda-mantle-cell-lymphoma>
171. Lee KG, Xu S, Kang ZH, et al. *Bruton's tyrosine kinase phosphorylates Toll-like receptor 3 to initiate antiviral response*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2012**;109(15):5791-5796. DOI: 10.1073/pnas.1119238109
172. Weber ANR, Bittner Z, Liu X, et al. *Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity*. Front Immunol. **2017**;8:1454. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01454
173. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. *Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19*. Front Immunol. **2020**;11:1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061
174. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. *Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E*. Nature. **1992**;357(6377):420-422. DOI: 10.1038/357420a0
175. Asmana Ningrum R. *Human interferon alpha-2b: a therapeutic protein for cancer treatment*. Scientifica (Cairo). **2014**;2014:970315. DOI: 10.1155/2014/970315
176. Xu P, Huang J, Fan Z, et al. *Arbidol/IFN- $\alpha$ 2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study*. Microbes Infect. **2020**;22(4-5):200-205. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.012
177. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19*. N Engl J Med. **2020**;382(24):2327-2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
178. Morton JJ, Bird G, Refaeli Y, Jimeno A. *Humanized Mouse Xenograft Models: Narrowing the Tumor-Microenvironment Gap*. Cancer Res. **2016**;76(21):6153-6158. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1260
179. Jiang Y, Chen D, Cai D, et al. *Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis*. J Med Virol. **2021**;93(2):1171-1174. DOI: 10.1002/jmv.26443
180. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. *Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2*. Nature. **2020**;585(7824):273-276. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
181. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report*. N Engl J Med. **2020**;383(19):1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
182. Szabo G, Momen-Heravi F. *Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. **2017**;14(8):455-466. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.71
183. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. *A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19*. Drug Des Devel Ther. **2020**;14:3215-3222. DOI: 10.2147/DDDT.S261154
184. Neogi U, Hill KJ, Ambikan AT, et al. *Feasibility of Known RNA Polymerase Inhibitors as Anti-SARS-CoV-2 Drugs*. Pathogens. **2020**;9(5):320. DOI: 10.3390/pathogens9050320
185. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
186. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6)
187. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. *Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China*. Cell Host Microbe. **2020**;27(3):325-328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001

188. Zhou H, Chen X, Hu T, et al. *A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein*. *Curr Biol*. **2020**;30(11):2196-2203.e3. DOI: 10.1016/j.cub.2020.05.023
189. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. *Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City*. *Ann Oncol*. **2020**;31(8):1088-1089. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.006
190. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. *Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. *BMJ*. **2020**;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
191. Meng Y, Lu W, Guo E, et al. *Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score-matched analysis*. *J Hematol Oncol*. **2020**;13(1):75. DOI: 10.1186/s13045-020-00907-0
192. Rogado J, Obispo B, Pangua C, et al. *Covid-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients at the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid*. *Clin Transl Oncol*. **2020**;22(12):2364-2368. DOI: 10.1007/s12094-020-02381-z
193. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. *Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US*. *JAMA Intern Med*. **2020**;180(11):1436-1447. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596
194. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. *Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study*. *Lancet Oncol*. **2020**;21(7):904-913. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7
195. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. *COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study*. *Lancet Oncol*. **2020**;21(10):1309-1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3
196. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. *COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study*. *Lancet*. **2020**;395(10241):1919-1926. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9
197. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. *Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer*. *Nat Med*. **2020**;26(8):1218-1223. DOI: 10.1038/s41591-020-0979-0
198. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. *Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience*. *Blood*. **2020**;136(10):1134-1143. DOI: 10.1182/blood.2020006965
199. Bisogno G, Provenzi M, Zama D, et al. *Clinical Characteristics and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italian Pediatric Oncology Patients: A Study From the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica*. *J Pediatric Infect Dis Soc*. **2020**;9(5):530-534. DOI: 10.1093/jpids/piaa088
200. Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, et al. *Presenting Features and Early Mortality from SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients during the Initial Stage of the COVID-19 Pandemic in Europe*. *Cancers (Basel)*. **2020**;12(7):1841. DOI: 10.3390/cancers12071841
201. Patel VG, Zhong X, Liaw B, et al. *Does androgen deprivation therapy protect against severe complications from COVID-19?* *Ann Oncol*. **2020**;31(10):1419-1420. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.023
202. Flinn IW, O'Brien S, Kahl B, et al. *Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- $\delta$ ,  $\gamma$ , is clinically active in advanced hematologic malignancies*. *Blood*. **2018**;131(8):877-887. DOI: 10.1182/blood-2017-05-786566
203. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. *13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes*. *J Invest Dermatol*. **2006**;126(10):2178-2189. DOI: 10.1038/sj.jid.5700289
204. Gunda V, Pathania AS, Chava S, et al. *Amino Acids Regulate Cisplatin Insensitivity in Neuroblastoma*. *Cancers (Basel)*. **2020**;12(9):2576. DOI: 10.3390/cancers12092576
205. Mahapatra S, Challagundla KB. *Cancer, Neuroblastoma*. *StatPearls*. Treasure Island (FL). **2020**

206. Chava S, Reynolds CP, Pathania AS, et al. *miR-15a-5p, miR-15b-5p, and miR-16-5p inhibit tumor progression by directly targeting MYCN in neuroblastoma*. Mol Oncol. **2020**;14(1):180-196. DOI: 10.1002/1878-0261.12588
207. Challagundla KB, Wise PM, Neviani P, et al. *Exosome-mediated transfer of microRNAs within the tumor microenvironment and neuroblastoma resistance to chemotherapy*. J Natl Cancer Inst. **2015**;107(7):djv135. DOI: 10.1093/jnci/djv135
208. Mudgapalli N, Shaw BP, Chava S, Challagundla KB. *The Transcribed-Ultra Conserved Regions: Novel Non-Coding RNA Players in Neuroblastoma Progression*. Noncoding RNA. **2019**;5(2):39. DOI: 10.3390/ncrna5020039
209. Yan P, Frankhouser D, Murphy M, et al. *Genome-wide methylation profiling in decitabine-treated patients with acute myeloid leukemia*. Blood. **2012**;120(12):2466-2474. DOI: 10.1182/blood-2012-05-429175
210. Abraham SM, Lawrence T, Kleiman A, et al. *Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1*. J Exp Med. **2006**;203(8):1883-1889. DOI: 10.1084/jem.20060336
211. Montecucco A, Zanetta F, Biamonti G. *Molecular mechanisms of etoposide*. EXCLI J. **2015**;14:95-108. DOI: 10.17179/excli2015-561
212. Iqbal N, Iqbal N. *Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer*. Chemother Res Pract. **2014**;2014:357027. DOI: 10.1155/2014/357027
213. Jiang T, Zhou C, Ren S. *Role of IL-2 in cancer immunotherapy*. Oncoimmunology. **2016**;5(6):e1163462. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1163462
214. Fink EC, Ebert BL. *The novel mechanism of lenalidomide activity*. Blood. **2015**;126(21):2366-2369. DOI: 10.1182/blood-2015-07-567958
215. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. *Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies*. J Hematol Oncol. **2009**;2:36. DOI: 10.1186/1756-8722-2-36
216. Yamamoto Y, Gaynor RB. *Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer*. J Clin Invest. **2001**;107(2):135-142. DOI: 10.1172/JCI11914
217. Fritsch M, Jordan VC. *Long-term Tamoxifen Therapy for the Treatment of Breast Cancer*. Cancer Control. **1994**;1(4):356-366.
218. Tam CS. *Zanubrutinib: a novel BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. Clin Adv Hematol Oncol. **2019**;17(1):32-34.
219. Tian H, Cronstein BN. *Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis*. Bull NYU Hosp Jt Dis. **2007**;65(3):168-173.
220. Dellis AE, Papatsoris AG. *Perspectives on the current and emerging chemical androgen receptor antagonists for the treatment of prostate cancer*. Expert Opin Pharmacother. **2019**;20(2):163-172. DOI: 10.1080/14656566.2018.1548611
221. Miller J, Tarter TH. *Combination therapy with dutasteride and tamsulosin for the treatment of symptomatic enlarged prostate*. Clin Interv Aging. **2009**;4:251-258. DOI: 10.2147/cia.s4102
222. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. *Probable Molecular Mechanism of Remdesivir for the Treatment of COVID-19: Need to Know More*. Arch Med Res. **2020**;51(6):585-586. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.001

Перевод поступил в редакцию: 21.11.2021

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

### 1. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КОМПЛЕКТНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ

Для подачи рукописи на рассмотрение зарегистрируйтесь на сайте журнала, после чего Вам станет доступна форма отправки статьи. В личном кабинете также можно будет следить за статусом рассмотрения статьи.

К рассмотрению принимаются: не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в других журналах статьи на русском и английском языках.

#### **Разделы журнала:**

Оригинальные исследования, Обзорные статьи, Клинические случаи, Краткие сообщения, Рецензии

Рекомендуемый объем: оригинальная статья — 8-16 страниц, обзор — 16-32 страницы, описание клинического случая — 8-16 страниц, краткое сообщение — до 8 страниц, рецензия — до 8 страниц.

К статье должно быть приложено сопроводительное письмо, содержащее подписи всех авторов (см. образец на сайте). Перед отправкой на рассмотрение статью необходимо оформить по образцу, опубликованному на сайте журнала.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку системой «Антиплагиат». Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии к публикации или отклонении представленной статьи сообщаются авторам по электронной почте и отражаются в личном кабинете в системе электронной редакции на сайте журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, включая графический материал, не изменяя их смысла. Перед публикацией гранки статьи высылаются авторам на вычитку и согласование.

### 2. ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc) или OpenOffice (формат .odt).

Текст набирается без жестких концов строк, применения макрокоманд и шаблонов. Использование автоматических переносов не допускается.

Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании отдельно в резюме и в тексте статьи.

Шрифт — Times New Roman, размер шрифта основного текста — 12, таблиц — 12 или (при необходимости) 10, интервал — 1,5.

Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Абзацный отступ — 1 см.

Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .png (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi.

Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования.

Иллюстрации могут быть как черно-белыми, так и цветными.

Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе MS Word). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).

Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки: например, [1]. В случае необходимости указания страницы, её номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте. Каждый источник указывается в списке литературы один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же». Ссылки на законы, подзаконные акты, стандарты, статьи из словарей и энциклопедий, страницы сайтов, для материалов которых не указан автор и другие подобные материалы следует оформлять как сноски по ходу текста статьи и не выносить в список литературы. В список литературы также не рекомендуется включать учебники и учебные пособия.

### 3. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языках (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

**Название статьи** Основное требование к названию статьи — краткость и ясность. Рекомендуемая длина — не более 12 слов. Название должно быть содержательным, информативным, выразительным, отражать содержание статьи, привлекать внимание читателя. Для раздела «клинические случаи»: указывается в названии (через двоеточие) «клинический случай» (или «клинические случаи», если в рукописи представлено описание двух и более пациентов);

**ФИО всех авторов полностью;**

**Аффилиации авторов** — наименования и адреса организаций, где выполнялась работа. Наименования организаций указываются без организационно-правовой формы, адреса приводятся в четком соответствии с примером в файле с образцом оформления статьи;

**Контактные адреса электронной почты (email) всех авторов.** Указывайте действующие адреса электронной почты. В журнале публикуется только email автора-корреспондента, остальные нужны для подтверждения идентификатора ORCID;

**Идентификаторы ORCID всех авторов;**

**Резюме объемом 150-200 слов.** Резюме должно содержать основные сведения об актуальности и цели работы, использованных методах, полученных результатах и выводах. Не допускается наличие в резюме ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора). *Резюме оригинальных исследований должно быть структурировано следующим образом:* Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Заключение. Помните, что англоязычное резюме будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должно, по возможности, давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании, чтобы читатели смогли сослаться на статью при написании своей рукописи;

**Ключевые слова:** (5-10) помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах и не повторять название статьи. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>).

Текст оригинальной статьи должен быть структурирован следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Обсуждение, Заключение. Рубрикация статей другого типа может быть произвольной.



**Вклад авторов:** если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Участие авторов в работе может быть следующим: 1) разработка концепции и дизайна; 2) анализ и интерпретация данных; 3) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 4) окончательное утверждение для публикации рукописи.

**Соответствие принципам этики.** Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).