

УДК 616-006.48

Л. С. БАБІНЕЦЬ¹, Л. М. ВЕЛИЧКО², Н. В. КОНОВАЛОВА²¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна²ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В. П. Філатова НАН України», Одеса, Україна/

Ефективність лікарського препарату Меркурід при лікуванні ускладнень COVID-19

Резюме

Сучасність ставить перед дослідниками найважливіше питання: що буде з пацієнтами, які перенесли COVID-19? Які ускладнення їм загрожують? Що відбувається з імунітетом після цього захворювання? Наскільки зміни, спричинені вірусом, порушують формування захисного імунітету надалі?

Проведене дослідження виявило причинно-наслідкові зв'язки між інфікуванням SARS-CoV-2, дисфункцією імунної відповіді, що сформувалася, та маніфестацією хронічних запальних захворювань. Доведена мультитаргетна дія нового лікарського препарату Меркурід, спрямована на модуляцію активності кількох критично важливих білків-мішеней, таких як CD3, CD4, CD8, CD25, CD38, CD54, CD95. З одного боку, це дозволило знизити тяжкість перебігу постковідних ускладнень, а з другого – збільшити здатність імунної системи еліминувати вірус з організму. Терапевтична ефективність препарату Меркурід становила 75,1 %.

Друга дослідницька знахідка полягає в тому, що в пацієнтів із маніфестацією хронічних запальних захворювань на тлі перенесеного раніше SARS-CoV-2 з високою ймовірністю буде порушено вироблення специфічних захисних антитіл. Такий висновок випливає із патологічно низького рівня CD4, CD8, CD25 і гіперекспресії CD38, ICAM-1, CD95, що вказує на апоптоз імунних клітин, лімфопенію та формування фенотипу виснажених Т-клітин з активацією експресії інгібуючих рецепторів. Таким чином, для цієї когорти пацієнтів вакцинування може виявитися малоефективним через наявність скомпрометованої імунної системи. Відповідно, проведення коригуючої мультитаргетної імунотерапії, спрямованої на кілька білків-мішеней, критично важливих для формування довгострокового ефективного поствірусного імунітету до SARS-CoV-2, є надзвичайно актуальним терапевтичним завданням. Імунопрофілактику можна проводити як до, так і після вакцинування, з метою досягнення максимального захисного ефекту від вакцини.

Ключові слова: імунна відповідь, мультитаргетна імунотерапія, Меркурід, мукозальний імунітет

За даними світової літератури описано три основні механізми патогенезу COVID-19: запальний синдром як результат вірусної агресії; прозапальний стан із гіперкоагуляцією та «цитокіновим штормом»; гіпоксія та гіпертензія. Ураження вірусом ендотеліальних клітин за участю рецептора ACE-2 (ангіотензинперетворювального ферменту-2) було виявлено в легенях, серці, нирках, кишечнику та головному мозку.

Гістопатологічні дослідження продемонстрували пряму вірусну інвазію в ендотеліальні клітини, ендотеліїт і васкуліт як у артеріальному, так і у венозному руслі. Запалення ендотеліальних клітин викликає набряк, закупорку та тромбоз дрібних судин, що зрештою призводить до ішемії органів та тканин [1, 2].

Одна із теорій COVID-19-асоційованої гіперкоагуляції передбачає, що SARS-CoV-2 сприяє рекрутуванню запальних клітин у кровоносні судини, що призводить до вивільнення запальних маркерів та цитокінів, які згодом активують каскад коагуляції [3].

Клінічні результати показують значно збільшений протромбіновий час, високі рівні D-димеру, підвищені концентрації прозапальних цитокінів та біомаркерів запалення у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, що вказує на ймовірність виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання або тромботичної мікроангіопатії [4].

У дослідженні, опублікованому в Science Advances, показано, що коронавірус може проникати у мегакаріоцити – клітини кістко-

вого мозку, які виробляють тромбоцити. Тромбоцити, що виробляються інфікованою клітиною, стають більш активними і запускають білкові сигнали, які роблять ендотелій кровоносних судин запальним. За рахунок цього зростає схильність до внутрішньосудинного тромбоутворення.

Вчені також дізналися, що вірус послаблює зв'язки у тканинах, що вистилають кровоносні судини, роблячи їх проникними. Це може викликати каскад патологічних ефектів: від прискореного заповнення рідиною альвеол, що спостерігається у багатьох тяжких випадках COVID-19, до ускладнень з боку печінки, нирок та серця [5].

Для COVID-19 характерний широкий спектр клінічних проявів, від безсимптомного до тяжкого перебігу. У той час як початкові заходи охорони здоров'я у відповідь були зосереджені на зниженні гострого тягаря коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), все більше даних вказує на те, що інфекція SARS-CoV-2 також може призвести до більш віддалених наслідків для фізичного та психічного здоров'я [6]. Такі наслідки, що тривають понад три місяці після зараження, нині називають «пост-COVID-19 синдромом» або «тривалим ковідом / Long Covid» [7].

Таким чином, ми можемо констатувати, що після перенесеного COVID-19 регрес респіраторної симптоматики – це лише початок непростого шляху до одужання. І у 61 % пацієнтів тривалий час зберігаються ознаки постковідного синдрому [8].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані за інформованої згоди пацієнтів на базі відділу запальної патології ока ГУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В. П. Філатова» АМН України. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були перенесена не менше 2–3 місяців тому COVID-19 інфекція та відсутність гострофазних антитіл IgM до SARS-CoV-2.

Під наглядом перебували 49 пацієнтів, що перенесли COVID-19, які були поділені на три групи.

1 група – 17 пацієнтів, що перенесли COVID-19 та не мають очних захворювань (група добровольців).

2 група – 18 пацієнтів, що мають хронічні очні захворювання високого ризику: із задніми увеїтами – осередковий хоріоретиніт (7 пацієнтів) та дисемінований хоріоретиніт (11 хворих) різної етіології.

3 група – 14 пацієнтів з офтальмопатологією судинного генезу: 9 хворих із тромбозом центральної вени сітківки та її гілок і 5 пацієнтів, які отримали очні ускладнення на тлі захворювання COVID-19, які не мали раніше ніякої очної патології, госпіталізованих із діагнозом: гостра судинна оптична нейропатія на обох очах.

Середній вік пацієнтів склав 40 ± 10 років (від 30 до 50 років). Середній розрив між типовими симптомами COVID-19 та маніфестацією офтальмологічної патології становить 5,6 (в середньому $4,2 \pm 8,2$) днів.

Імунологічне дослідження проводилося в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В. П. Філатова» та включало визначення імунного статусу з виявленням експресії біомаркерів, таких як маркери Т-лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD25, CD38, ICAM-1 (CD54), CD95. Після первинного визначення зазначених біомаркерів усі пацієнти на додаток до стандартного лікування отримували лікарський препарат Меркурід у дозі 7 гранул 3 рази на день протягом 1 місяця, потім аналіз на біомаркери повторювався.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводився за допомогою прикладної програми STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc). При аналізі даних були враховані середні значення (M) та середня помилка (m), стандартне відхилення (SD). Для визначення парних відмінностей використовували критерії Стюдента, Вілкоксона.

Динаміка зміни маркерів імунних клітин (CD)

CD – кластер диференціювання (cluster of differentiation), що використовується для позначення молекул клітинної поверхні лімфоцитів (маркер імунофенотипування лімфоцитів).

CD3 (кластер диференціювання 3) є білковим комплексом та корецептором* Т-клітин, який бере участь у активації як цитотоксичних Т-клітин (CD8), так і Т-хелперів (CD4).

Зниження рівня CD3 корелює з більш важким перебігом коронавірусної хвороби (Ruyuan He, Zilong Lu, Lin Zhang et. al., 2020), і його можна використовувати як індикатор прогнозу пацієнтів з COVID-19.

У нашому дослідженні, до початку терапії Меркурідом абсолютне значення CD3 Т-клітин виявилося нижчим за норму у 76,31 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, і склало, в середньому, $447,42 \pm 61,7$ кл/мкл.

Після застосування Меркуріду значення CD3 Т-клітин достовірно зросло – до $1348,42 \pm 74,8$ кл/мкл ($n=49$), залишаючись нижчим за норму лише у 19,77 % пацієнтів ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні). Терапевтична ефективність лікування CD3 склала 74,1 % (рис. 1).

CD4 є глікопротеїном, який виступає як корецептор для Т-клітинного рецептора (TCR). CD4 знаходиться на поверхні багатьох імунних клітин, таких як Т-хелпери, моноцити, макрофаги та дендритні клітини. Їх називають допоміжними клітинами, тому що одна з їх основних функцій – посилати сигнали іншим типам імунних клітин, включаючи Т-клітини-кілери CD8, які знищують інфіковану клітину.

Зниження рівня CD4 корелює з більш тяжким перебігом коронавірусної хвороби (Rui Liu, Ying Wang, Jie Li et al. 2020), і його також можна використовувати як індикатор для прогнозу пацієнтів із COVID-19.

У нашому дослідженні вихідне абсолютне значення CD4 Т-клітин було нижчим за норму у 68,72 % пацієнтів і становило $366,73 \pm 52,8$ кл/мкл. Після застосування Меркуріду значення CD4 Т-клітин залишалося нижчим за норму лише у 16,14 % пацієнтів і досягло в середньому $1056,62 \pm 69,4$ кл/мкл ($n=49$) ($p < 0,05$) за критерієм Манна – Уїтні). Терапевтична ефективність лікування CD4 склала 6,6 % (рис. 2).

CD8 переважно експресується на поверхні цитотоксичних Т-клітин, але також може бути виявлений на природних клітинах-кілерах (NK). В адаптивному імунітеті CD8 Т-клітини відіграють важливу роль у боротьбі з вірусною інфекцією, вбиваючи інфіковані вірусом клітини організму-господаря.

Зниження рівня CD8 корелює з більш тяжким перебігом коронавірусної хвороби (Min-Seok Rha & Eui-Cheol Shin, 2021), і його також можна використовувати як індикатор прогнозу стану пацієнтів з COVID-19.

Абсолютне значення CD8 Т-клітин до початку лікування було нижчим за нормальний рівень у 76,73 % пацієнтів (середня кількість

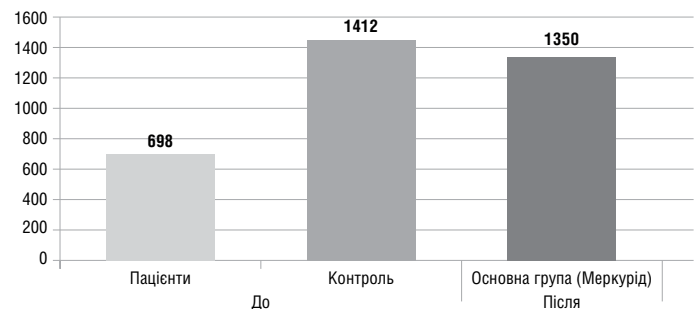


Рис. 1. Зміна числа CD3 Т-клітин до і після прийому Меркуріду, cells/μl (норма: 800–2100 cells/μl)

*Корецептор – додатковий рецептор, що знаходиться на поверхні клітини, який зв'язується з сигнальною молекулою на додаток до первинного рецептора. Корецептори Т-лімфоцитів посилюють взаємодію рецепторного комплексу Т-лімфоцитів з комплексом пептид + молекула головного комплексу гістосумісності МНС-II.

– 103,36±36,4 кл/мкл). Після прийому Меркуріду значення CD8 Т-клітин залишалося нижче норми лише у 17,45 % пацієнтів, становлячи в середньому 289,19±26,7 кл/мкл (n=49) (p<0,05 за критерієм Манна–Уїтні). Терапевтична ефективність лікування склала 77,1 % (рис. 3).

CD25 – Т-регуляторні клітини конститутивно експресують CD25 і відповідають на IL-2, що генерується Т-клітинами під час імунної відповіді. Відомо, що дефіцит CD25 призводить до тяжкої ентеропатії, цукрового діабету, аутоімунної гемолітичної анемії, екземи та порушення лімфопроліферації.

Важливо відзначити, що пацієнти з дефіцитом CD25 часто мають хронічні вірусні інфекції та підвищену сприйнятливість до різних інфекційних захворювань. Експресія CD25 відбувається в основному в CD4 Т-клітинах, і дефіцит CD4 також може бути пов'язаний з низькою експресією CD25. Крім того, низький рівень CD25 може сприяти лімфопенії за рахунок пригнічення передачі сигналів IL-2.

CD25 відіграє важливу роль у регулюванні імунної відповіді на інфекцію, прогресування клінічного захворювання та пошкодження тканин (Langier et al., 2010, Lourenco and LaCava, 2011, Rouse et al., 2006, Rowe et al., 2012).

У результаті дослідження виявлено, що кількість Т-лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні CD25, знижена у 41,67 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, і становить у середньому 211,58±32,7 кл/мкл. Після застосування Меркуріду значення CD25 Т-клітин залишалося нижчим за норму лише у 11,26 % пацієнтів, досягнувши середніх цифр 486,09±46,7 кл/мкл (n=49) (p<0,05 за критерієм Манна – Уїтні). Терапевтична ефективність лікування по CD25 – 73,4 % (рис. 4).

CD38 (кластер диференціювання 38) являє собою глікопротеїн, виявлений на поверхні багатьох імунних клітин, включаючи CD4, CD8, В-лімфоцити та природні клітини-кілери. CD38 також бере участь у клітинній адгезії, передачі сигналів.

Гіперекспресія CD38 (Juan Du, Lirong Wei, Guoli Li. et al., 2021) спричиняє гіперактивацію Т-клітин і, як наслідок, виявляється вищою апоптичною загибеллю, порушенням потенціалом знищення інфекційного агента. Клінічні та лабораторні дані підтверджують, що надвисокий рівень CD38 (Marios Koutsakos, Louise S.Rowntree et al., 2021) пов'язаний із системним запаленням, пошкодженням тканин та імунними порушеннями, спричиненими COVID-19.

Коронавірусна інфекція, яку раніше перенесли пацієнти, могла викликати надмірну антигенну стимуляцію, що спричинило різкий розпад циркулюючих імунних клітин з прогресуючою лімфопенією та анегією Т-клітин. Лімфопенія при COVID-19 може бути наслідком:

- прямого впливу SARS-CoV-2 на лімфоцити або непрямого впливу інфекту, що руйнує лімфатичні органи;
- запальної цитокинової реакції, що призводить до апоптозу лімфоцитів. І CD38 може брати безпосередню участь у цих подіях.

Гіперекспресія CD38 прямо корелює з тяжкістю COVID-19.

У результаті нашого дослідження виявлено, що в результаті коронавірусної хвороби кількість CD38 Т-лімфоцитів підвищилася у 64,31 % пацієнтів, в середньому до 632,77±81,3 кл/мкл.

Після застосування Меркуріду значення CD38 Т-клітин достовірно знизилася до 356,87±41,8 кл/мкл (n=49), залишаючись підвищеним лише у 17,81 % пацієнтів (p<0,05 за критерієм Манна – Уїтні). Терапевтична ефективність лікування CD38 склала 72,3 % (рис. 5).

CD95 – рецептор смерті на поверхні клітин, активує програму самогубства клітини (апоптоз). CD95 є членом суперродини фак-

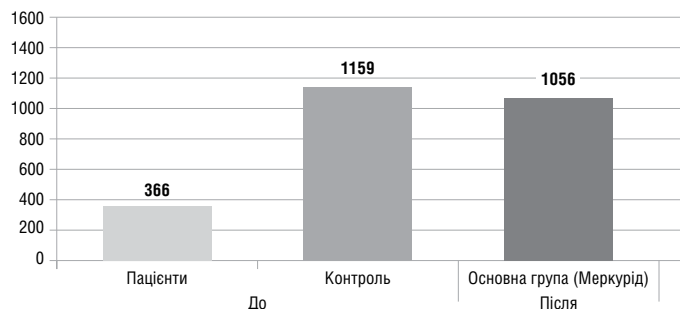


Рис. 2. Зміна числа CD4 Т-клітин до та після прийому Меркуріду, cells/μl (норма: 600–1800 cells/μl)

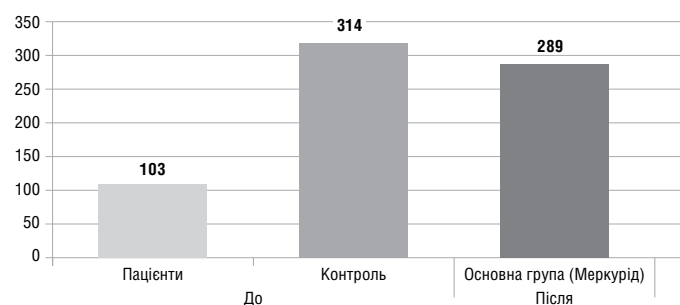


Рис. 3. Зміна числа CD8 Т-клітин до та після прийому Меркуріду, cells/μl (норма: 150–600)

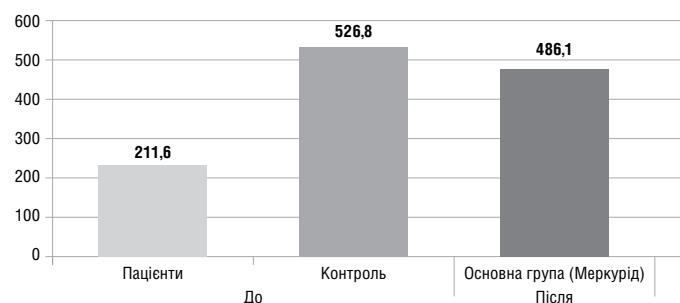


Рис. 4. Зміна числа CD25 Т-клітин до та після прийому Меркуріду, cells/μl (норма: 300–900)

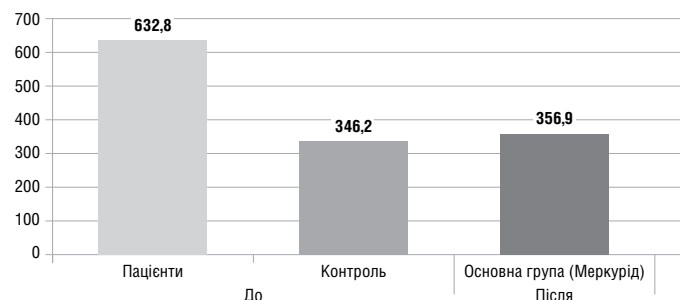


Рис. 5. Зміна числа CD38 Т-клітин до і після прийому Меркуріду, cells/μl (норма: 150–600)

тора некрозу пухлини та рецептора фактора некрозу пухлини (TNF/TNFR), які відіграють важливу роль у регуляції імунної системи, протипухлинному та противірусному захисті. Збільшення експресії CD95 може викликати активацію PD-1 (PD-1 – це інгібувальний рецептор, що запобігає активації та викликає апоптоз Т-лімфоцитів), що узгоджується з даними Zheng et al., де описується фенотип виснажених* Т-клітин (T-cell exhaustion) у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19.

Рівень експресії молекулярного маркера апоптозу CD95 на лімфоцитах крові у хворих, які перенесли COVID-19, також перевищував відносні та абсолютні нормативні значення у 1,7–2,5 раза ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні). У результаті нашого дослідження виявлено, що число CD95 Т-лімфоцитів підвищено у 86,32 % пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, становлячи, в середньому, $660,11 \pm 68,4$ кл/мкл ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні). Після застосування Меркуріду значення CD95 Т-клітин залишалося підвищеним лише у 18,91 % пацієнтів, досягнувши в середньому $276,2 \pm 36,4$ кл/мкл ($n=49$) ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні). Терапевтична ефективність лікування по CD95 – 76,4 % (рис. 6).

CD54 (ICAM-1) – молекула міжклітинної адгезії 1 експресується Т-лімфоцитами та ендотелієм судин. При стимуляції прозапальними цитокінами IL-1, TNF рівень CD54 значно збільшується.

ICAM-1 – маркер ефективності лікування, і за його допомогою можна оцінювати ефективність антицитокінової терапії, спрямованої на зниження рівня прозапальних цитокінів IL-1, TNF.

Крім того, підвищена експресія CD54 (ICAM-1) сприяє системному пошкодженню судин (Fahim Syed, Wei Li, Ryan Relich. et. al. 2021) у пацієнтів з COVID-19.

Виявлений високий рівень експресії молекулярного маркера міжклітинної адгезії CD54 на лімфоцитах у хворих, які перенесли COVID-19. У здорових осіб ці показники були в 2,9–4,4 раза нижчими ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні). У нашому дослідженні кількість Т-лімфоцитів, що експресують CD54, була вищою за норму в 83,68 % пацієнтів, становлячи в середньому $756,13 \pm 58,4$ кл/мкл. Після застосування Меркуріду значення CD54 Т-клітин залишалося підвищеним лише у 19,42 % пацієнтів, знизившись у середньому до $268,64 \pm 17,3$ кл/мкл ($n=49$) ($p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні). Терапевтична ефективність лікування CD54 досягла 75,7 % (рис. 6).

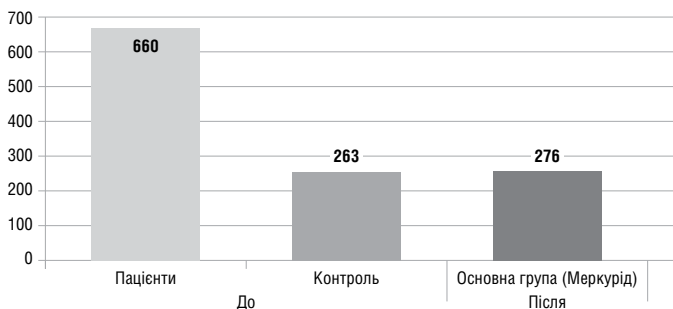


Рис. 6. Зміна числа CD95 Т-клітин до та після прийому Меркуріду, cells/ μ l (норма: 150–600)

*«Виснаження Т-клітин» – це термін, який використовується для опису неефективної відповіді Т-клітин на вірусну інфекцію або пухлину. Виснаження Т-клітин перешкоджає контролю за розвитком інфекції чи пухлини.

Результати імунотропної дії Меркуріду

Існують переконливі докази ролі Т-лімфоцитів у підтримці імунного гомеостазу та, зокрема, у контролі тяжкості вірусних імунозапальних уражень після COVID-19. Тому в постковідному періоді імунотропна терапія набуває високого значення [9].

За результатами імунологічного дослідження виявлено мульти-таргетну дію нового препарату Меркурід, спрямовану на модуляцію активності кількох критичних білків-мішеней, таких як CD3, CD4, CD8, CD25, CD38, CD54, CD95 [10, 11].

До початку лікування пацієнти, які перенесли CoVID-19, мали критично низький рівень одних показників (CD3, CD4, CD8, CD25) та патологічно високий рівень інших (CD38, CD54, CD95). Меркурід виявив себе як змішаний агоніст/антагоніст, місячний курс терапії продемонстрував достовірну тенденцію до нормалізації рівня всіх перелічених маркерів. Така селективність та різноспрямованість впливу вигідно відрізняє Меркурід від інших імунотропних препаратів і дозволяє з високим ступенем ефективності, а головне – безпеки, повернути втрачений імунний гомеостаз [12, 13]. Загальна терапевтична ефективність Меркуріду становила 75,1 %.

Необхідно відзначити, що за результатами раніше проведених досліджень, Меркурід показав здатність знижувати гіперекспресію найважливішого медіатора гострого та хронічного запалення, фактора некрозу пухлин (TNF) [14]. TNF є ключовим фактором несприятливих результатів COVID-19, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), тромбоз, респіраторні захворювання, неврологічні ускладнення та хронічну втому.

Як свідчать дослідження, Меркурід не тільки знижує гіперекспресію TNF- α , а й нормалізує продукцію секреторного імуноглобуліну А (IgA) – головного специфічного фактора захисту слизових оболонок (мукозального імунітету, mucosal immunity) [14], що дозволяє здійснити вкрай необхідний захист «вхідних воріт інфекції».

Висновок

Фармакологічні властивості нового перорального лікарського препарату таргетної імунотерапії Меркурід надають можливість впливу на ряд нових терапевтичних мішеней, таких як CD3, CD4, CD8, CD25, CD38, CD54 та CD95, що передбачає зниження ризику розвитку тяжких постковідних ускладнень [15, 16]. Зафіксовано нормалізацію рівнів експресії вищевказаних маркерів вже через 1 місяць лікування препаратом Меркурід, але передбачається, що кращих результатів терапії можна досягти при подовженні термінів лікування до 3–6 місяців. Пацієнтам з підвищеним ризиком COVID-19-індукованого ендотеліального пошкодження (цукровий діабет, ожиріння, аутоімунні захворювання, гіпертонічна хвороба, цереброваскулярні захворювання, похилий вік, хвороби легень або серця) може бути запропонована довчна підтримувальна терапія препаратом Меркурід (враховуючи його високий профіль токсикологічної безпеки, фінансову доступність та зручність прийому).

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet*. – 2020. – No. 395 (10234). – P. 1417–1418.
2. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. AJNR / R. Hanafi, P. A. Roger, B. Perin [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2020. – No. 41(8). – P. 1384–1387.
3. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke / E. V. Valderrama, K. Humbert, A. Lord [et al.] // *Stroke*. – 2020. – No. 51. – P. e124–e127.
4. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. Levy // *Lancet Haematol.* – 2020. – No. 7 (6). – P. e438–e440.
5. Platelet amplifying endotheliopathy in COVID-19 / Tessa J. Barrett, Macintosh Cornwell [et al.] // *SCIENCE ADVANCES*. – 2021. – Vol. 7, Issue 37. DOI: 10.1126/sciadv.abh2434
6. Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al.] // *BMJ*. – 2020. – 370. – P. m3026.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 // NICE. – 2020. – [cited 19 Jan 2021].
8. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients / B. Blomberg, K. Gl. Mohn, K. A. Brokstad [et al.] // *Nat Med*. – 2021.
9. Yong S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments / S. J. Yong // *Infect Dis (Lond)*. – 2021. – No. 53 (10). – P. 737–754.
10. Analysis of the Study of the Expression of Apoptosis Markers (CD95) and Intercellular Adhesion Markers (CD54) in Healthy Individuals and Patients Who Underwent COVID-19 When Using the Drug Mercurid / S. N. Gusev [et al.] // *J. Clin. Immunol. Microbiol.* – 2021. – No. 2 (2). – P. 1–8.
11. Analysis Study of Visual and Physiological Functions, Expression of Various CD Markers of the Immune System, Clinical Course and Treatment of Complications in Patients with COVID-19 When Using Drug Mercurid / S. N. Gusev [et al.] // *J. Clin. Immunol. Microbiol.* – 2021. – No. 2 (3). – P. 1–29.
12. The Results of MSC-428 Nanomolecules Application in Neoadjuvant Therapy in Patients with Breast Cancer / O. V. Luyanchuk, I. L. Yuzefpolskaya, Dubinina V.G. [et al.] // *J. Oncopathol. Clin. Res.* – 2019. – Vol. 3 No. 1. – P. 1.
13. Results of Multitarget Therapy Anti-PD-1/PD-L1/CD19/CD25/CD38 with Application of MSC-428 Molecules in Patients with Different Oncopathology / S. N. Gusev [et al.] // *Acta Scientific Cancer Biology*. – 2018. – P. 03–22.
14. Efficacy Study of New Drug Mercurid (MSC-428) in Anti-TNF α Therapy for Chronic Prostatitis / Sergey N. Gusev [et al.] // *Acta Scientific Cancer Biology*. – 2019. – P. 09–16.
15. Mercurid Gives New Opportunities for Treatment and Prevention of Complications Caused by COVID-19 in Patients with Ophthalmic Pathologies / S. J. Ophthalmol Adv Res. – 2021. – No. 2 (3). – P. 1–17.
16. Clinical Examples of the Use of Mercurid Drug in Patients with Ischemic Neuropathy of the Optic Nerve That Appeared After Long COVID-19N / Gusev [et al.] // *Jour. Clin Med Res.* – 2021. – No. 2 (3). – P. 1–9.

Резюме

Эффективность лекарственного препарата Меркурид при лечении осложнений COVID-19

Л. С. Бабинец¹, Л. М. Величко², Н. В. Коновалова²

¹Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, Украина

²ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В. П. Филатова НАН Украины», Одесса, Украина

Наступившая эпоха COVID-19 ставит перед исследователями важнейшие вопросы: что будет с пациентами, которые перенесли COVID-19? Какие осложнения им угрожают? Что происходит с иммунитетом после SARS-CoV-2? Насколько изменения, вызванные вирусом, нарушают формирование защитного иммунитета в последующем?

Проведенное исследование выявило причинно-следственные связи между инфицированием SARS-CoV-2, сформировавшейся дисфункцией иммунного ответа и манифестацией хронических воспалительных заболеваний. Доказано мультитаргетное действие нового лекарственного препарата Меркурид, направленного на модуляцию активности нескольких критически важных белков-мишеней, таких как CD3, CD4, CD8, CD25, CD38, CD54, CD95. С одной стороны, это позволило снизить тяжесть протекания постковидных осложнений, а с другой стороны, увеличить способность иммунной системы элиминировать вирус из организма. Терапевтическая эффективность Меркурида составила 75,1%.

Вторая исследовательская находка заключена в том, что у пациентов с манифестацией хронических воспалительных заболеваний на фоне перенесенного ранее SARS-CoV-2 с высокой вероятностью будет нарушена выработка специфических защитных антител. Такой вывод следует из патологически низкого уровня CD4, CD8, CD25 и гиперэкспрессии CD38, ICAM-1, CD95, что указывает на апоптоз иммунных клеток, лимфопению и формирование фенотипа истощенных Т-клеток с активацией экспрессии ингибирующих рецепторов. Таким образом, для данной когорты пациентов вакцинация может оказаться малоэффективной ввиду наличия скомпрометированной иммунной системы. Соответственно, проведение корректирующей мультитаргетной иммунотерапии, направленной на несколько белков-мишеней, критически важных для формирования долгосрочного эффективного поствирусного иммунитета к SARS-CoV-2, является чрезвычайно актуальной терапевтической задачей. Иммунопрофилактику можно проводить как до, так и после вакцинации, с целью достижения максимального защитного эффекта от вакцины.

Ключевые слова: иммунный ответ, мультитаргетная иммунотерапия, Меркурид, мукозальный иммунитет

Summary

Efficacy of the drug Mercurid in the treatment of complications of COVID-19

L. S. Babinets¹, L. M. Velichko², N. V. Konovalova²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

²Filatov Institute of Ophthalmology and Tissue Therapy, National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

Modernity raises the most important questions for researchers: what will happen to patients who have undergone COVID-19? What complications threaten them? What happens to the immune system after this disease? To what extent do the changes caused by the virus disrupt the formation of protective immunity in the future?

The study found a causal relationship between SARS-CoV-2 infection, immune dysfunction, and the manifestation of chronic inflammatory diseases. Proven multi-target action of the new drug Mercurid, aimed at modulating the activity of several critical target proteins, such as CD3, CD4, CD8, CD25, CD38, CD54, CD95. On the one hand, this has reduced the severity of postpartum complications, and on the other - to increase the ability of the immune system to eliminate the virus from the body. The therapeutic efficacy of Mercurid was 75.1%.

The second research finding is that patients with a history of chronic inflammatory disease with a history of SARS-CoV-2 are more likely to develop impaired specific protective antibodies. This conclusion follows from the pathologically low level of CD4, CD8, CD25 and overexpression of CD38, ICAM-1, CD95, which indicates apoptosis of immune cells, lymphopenia and the formation of the phenotype of depleted T cells with activation of inhibitory receptor expression. Thus, for this cohort of patients, vaccination may be ineffective due to the presence of a compromised immune system. Accordingly, corrective multi-target immunotherapy targeting multiple target proteins critical to the development of long-term effective post-viral immunity to SARS-CoV-2 is an extremely important therapeutic task. Immunoprophylaxis can be performed both before and after vaccination, in order to achieve the maximum protective effect against the vaccine.

Key words: immune response, multi-target immunotherapy, Mercurid, mucosal immunity