

Кыргызстандын Саламаттык Сактоо
2021, №2, б. 152-159
<https://doi.org/10.51350/zdravkg20216220152>

Здравоохранение Кыргызстана
2021, № 2, с. 152-159
<https://doi.org/10.51350/zdravkg20216220152>

Health care of Kyrgyzstan
2021, no 2, pp. 152-159
<https://doi.org/10.51350/zdravkg20216220152>

УДК 612.084+616.127

Өпкөнүн альвеолдорундагы гиалурон кислотасынын абалына Covid-19дун таасиригинин биохимиялық мүнөздөмөсү

Авторлордун тобу, 2021

А.Э. УСПЕЕВА, Ж.А. МАХМУДОВА, М.Т. ТААЛАЙБЕКОВА, Н.Ж. БААТЫРОВА

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекетик Медициналык Академия,
Бишкек, Кыргыз Республикасы

2021-жылдын ақыркы жаңылыктарына таянып, он миллиондогон адам коронавируска чалдыкканын байкасак болот. Вирустун кесептенин миллиондон ашык адам каза болду же узак убакыттар бою саламаттыгына за-лакасын тийгизген абалдан жабыркоодо. Бул макала Covid-19 оорусуна чалдыккандардын өпкөсүнүн альвеолаларында гиалурон кислотасынын синтезделишинде биохимиялық өзгөрүүлөрдү изилдөөгө арналган. Бүгүнкү күнгө чейин аталган маселени чагылдырган адабияттарга талдоо жүргүзүлдү.

Коронавируска шектелген ар бир бейтапты компьютердик томограммага тартканда, суюктук толуп, агарып калган жерлер – “күңгүрт айнек” синдрому байкалган. Адабияттарды талдоонун жыйынтыгында коронавирус альвеолдордун челин (мембраннысынын) жабыркатып, андан гиалурон кислотасы белүнүп чыгышына түрткү болору аныкталды. Окумуштуулар тобу өпкөнүн каттуу кармаган Covid-19 инфекциясында өлүмдүн негизги себеби гиалурон кислотасы саналат деп божомолдошот.

COVID-19дан жабыркаган альвеолдордогу жана кан тамырлардагы эндотелиалдык клеткалардагы сезгенген цитокиндердин өндүрүмдөрүнүн денгээлинин жогорулаши менен коштолорун, аны менен бирге гемостаз факторлорун активдештириүүчүү нейтрофилдик клеткадан тышкаркы тузактар көбөйөрүн окумуштуулардын изилдөөлөрү далилдеди. Демек, өпкөнүн микроциркуляциясындагы тромбоз дем алуунун жетишсиздигинин жогорулашына алып келет.

Макалада андан ары COVID-19да дем алуунун жетишсиздигинин өрчүшүндө “брадикининдик штормдун” концепциясы, гиалурон кислотасынын ролу жана гепариндин дарылык натыйжасы тууралуу баяндалат. Гепарин антикоагулянттык натыйжасынан тышкары, SARS-CoV-2 вирустун «спайк»- белогу менен байланышып, вирустун өрчүшүнө атаандаш ингибитор катары кызмат аткарып, процесстин инфекциялуулугун төмөндөтө турганын окумуштуулар аныкташты [1].

Негизги сөздөр: Covid-19, гиалурон кычылдыгы, гепарин, күрч респиратордук дистресс-синдрому, брадикининдер, цитокиндер, өпкөнүн сезгенүүсү.

АВТОРЛОР ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ:

Успеева А.Э. - <https://orcid.org/0000-0002-3137-5580>

Махмудова Ж. А. - <https://orcid.org/0000-0001-5057-9215>

Таалайбекова М. Т. - <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>

Баатырова Н. Ж. -<https://orcid.org/0000-0001-7528-7470>

КАНТИП ЦИТАТА КЕЛТИРСЕ БОЛОТ:

Успеева А.Э., Махмудова Ж.А., Таалайбекова М.Т., Баатырова Н.Ж. Өпкөнүн альвеолдорундагы гиалурон кислотасынын абалына Covid-19дун таасиригинин биохимиялық мүнөздөмөсү. Кыргызстандын Саламаттык Сактоо 2021, № 2, б. 152-159; <https://doi.org/10.51350/zdravkg20216220152>

КАТ АЛЫШУУ УЧУН: Таалайбекова Мээрим Таалайбековна, аспирант, И.К. Ахунбаев атындагы КММАнын А.Дж.Джумалиев атындагы жалпы жана биоорганика курсу менен биохимия кафедрасынын окутуучусу, дареги : Кыргыз Республикасы, Бишкек шаары, И.К. Ахунбаев көчөсү 92, <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>, e-mail: meka_0694@mail.ru, байланыш тел. :+(996) 550909811.

Биохимическое обоснование влияния Covid-19 на состояние гиалуроновой кислоты в альвеолах легких

Коллектив авторов, 2021

А.Э. УСПЕЕВА, Ж.А. МАХМУДОВА, М.Т. ТААЛАЙБЕКОВА, Н.Ж. БААТЫРОВА

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, Кыргызская Республика

Если взглянуть на последние новости за 2021 год, то видно, что десятки миллионов человек заразились коронавирусом. Более миллиона человек умерли или столкнулись с долгосрочными последствиями вируса для здоровья. Обзорная статья посвящена изучению биохимических особенностей изменения синтеза гиалуроновой кислоты в альвеолах легких при Covid-19. Проведен анализ литературы, охватывающий данную проблему на сегодняшний день. На компьютерных томограммах, которые снимают каждого больного с подозрением на коронавирус, отмечаются участки просветления - синдром «матового стекла», содержащие жидкость. Так вот, проведенный анализ литературы показал, что коронавирус повреждает оболочку (мембран) альвеол, что вызывает к излиянию из них гиалуроновой кислоты. Группа ученых предполагают, что гиалуроновая кислота является основной причиной летальных исходов при тяжёлом течении инфекции легких Covid-19. Исследование ученых показало, что COVID-19 сопровождается чрезвычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов в пораженных альволях и в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, и в дополнение увеличиваются нейтрофильные внеклеточные ловушки, активирующие факторы гемостаза. Следовательно, тромбоз в легочной микроциркуляции приводит к увеличению дыхательной недостаточности. Далее в статье описывается о роли гиалуроновой кислоты и концепции “брадикининового шторма” в развитии дыхательной недостаточности и терапевтические эффекты гепарина COVID-19. Ученые выявили, что гепарин кроме антикоагулянтного эффекта может связываться с «спайк»-белком вируса SARS-CoV-2 и функционировать как конкурентный ингибитор для входа вирусов, тем самым снижая инфекционность процесса [1].

Ключевые слова: Covid-19, гиалуроновая кислота, гепарин, острый респираторный дистресс-синдром, брадикинины, цитокины, воспаление легких.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Успеева А.Э. - <https://orcid.org/0000-0002-3137-5580>

Махмудова Ж. А. - <https://orcid.org/0000-0001-5057-9215>

Таалайбекова М. Т. - <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>

Баатырова Н. Ж. -<https://orcid.org/0000-0001-7528-7470>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Успеева А.Э., Махмудова Ж.А., Таалайбекова М.Т., Баатырова Н.Ж. Биохимическое обоснование влияние Covid-19 на состояние гиалуроновой кислоты в альвеолах легких. Здравоохранение Кыргызстана 2021, № 2, с. 152-159; <https://doi.org/10.51350/zdravkg20216220152>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ: Таалайбекова Мээрим Таалайбековна, аспирант Кыргызского государственного медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, преподаватель кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А.Дж.Джумалиева, адрес:Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул.И.К. Ахунбаев 92, <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>, e-mail: omeka_0694@mail.ru, конт.тел : +(996) 550909811.

Biochemical justification of the Covid-19 impact on the state of hyaluronic acid in the alveoli of the lungs

Authors Collective, 2021

A.E. USPEEVA, J.A. MAKHMUDOVA, M.T. TAALAYBEKOVA, N.Z. BAATYROVA

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic

When looked at the latest news for 2021, we can see that tens of millions of people have contracted the coronavirus. More than a million people have died or are facing long-term health effects from the virus. The review article is devoted to the study of the biochemical specificities of changing the algorithm of hyaluronic acid in the alveoli of the lungs with Covid-19. An analysis of the literature covering the problem to date is carried out. On computed tomograms, which do each patient with suspected coronavirus, lucent areas are noted - “ground glass” syndrome, that contain liquid. So, the analysis of the literature showed that the coronavirus damages the membrane (membranes) of the alveoli, which causes the outpouring of hyaluronic acid from them. A group of scientists assume that hyaluronic acid is the leading cause of death in severe Covid-19 lung infections. The study showed that COVID-19 demonstrates a high level of proinflammatory cytokines in the affected alveoles and in endothelial cells of blood vessels, in addition to increasing neutrophil extracellular traps that activate hemostatic factors. Consequently, thrombosis in the pulmonary microcirculation leads to an increase in respiratory failure. The article further describes the role of hyaluronic acid and the concept of “bradykinin storm” in the development of respiratory failure and the therapeutic effects of COVID-19 heparin. Scientists have found that in addition to the anticoagulant effect, heparin can bind to the “spike” protein of the SARS-CoV-2 virus and function as a competitive inhibitor for the entry of viruses, thereby reducing the infectivity of the process [1].

Key words: Covid-19, hyaluronic acid, heparin, acute respiratory distress syndrome, bradykinins, cytokines, pneumonia.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Uspeeva A.E. - <https://orcid.org/0000-0002-3137-5580>

Makhmudova J. A. - <https://orcid.org/0000-0001-5057-9215>

Taalaybekova M.T. - <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>

Baatyrova N. J. -<https://orcid.org/0000-0001-7528-7470>

TO CITE THIS ARTICLE:

Uspeeva A.E., Makhmudova Zh.A., Taalabekova M.T., Baatyrova N. Zh. Biochemical justification of the Covid-19 impact on the state of hyaluronic acid in the alveoli of the lungs. Health care of Kyrgyzstan 2021, no 2, pp. 152-159; <https://doi.org/10.51350/zdravkg20216220152>

FOR CORRESPONDENCE: Taalaybekova Merim Taalaybekovna, Grad student Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva Teacher of the Department of Biochemistry with the course of General and Bioorganic Chemistry named after A.J.Dzhumalieva, address: Kyrgyz Republic, Bishkek, I.K. Akhunbaev str. 92, <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>, e-mail: meka_0694@mail.ru, c.tel.: + (996)550909811.

Актуальность

Во всем мире по состоянию на 5 мая 2021 года в ВОЗ было зарегистрировано 153 954 491 подтвержденный случай COVID-19, включая 3 221 052 случая смерти. [1]. В Кыргызстане подтвержденных случаев - 91 374, летальных исходов-1 544 [2].

Когда вирусы внедряются в легочную ткань, происходит массовая гибель ее клеток, которые обеспечивают газообменные функции органов дыхания. На компьютерных томограммах, которые выполняются каждому больному с подозрением на коронавирус, мы видим, что легочная ткань атакована вирусами и как она меняется под их воздействием. КТ-изображения показали, что в легких больных COVID-19 присутствуют характерные участки просветления - синдром «матового стекла», содержащие жидкость [3]. Сформирована концепция химического пневмонита - "матовое стекло" (Рис.1). Вирус поражает мембранны, то есть оболочку альвеол, что приводит к излиянию из них гиалуроновой кислоты [7].

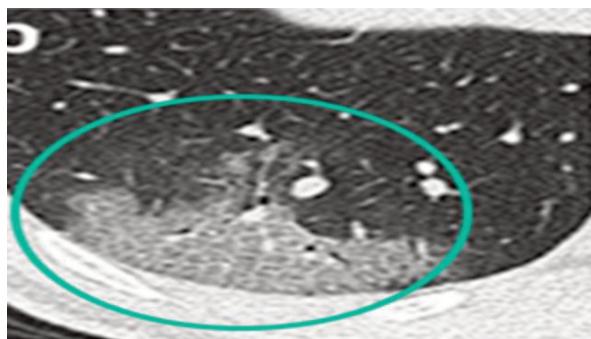


Рис. 1. Эффект матового стекла на КТ легких.
Fig. 1. Effect of matte glass on CT lungs.

Недавно было высказано предположение группой ученых разных стран, что гиалуроновая кислота является потенциальной причиной летальных исходов при тяжелом течении инфекции легких Covid-19 [4].

При аутопсии пациентов с Covid-19 легкие

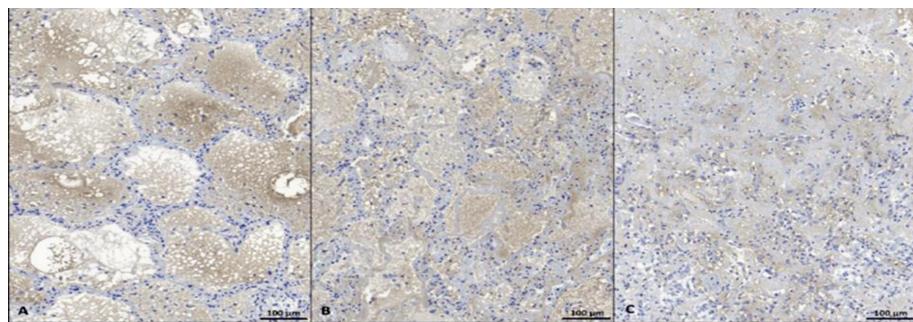


Рис. 2. Гистологическая картина легочной ткани пациентов при аутопсии.
Fig. 2. Histological picture of patients' pulmonary tissue in autopsy.

были заполнены прозрачным жидким желе, очень напоминающим легкие “мокрого” утопления. [5].

При аутопсии трёх пациентов с Covid-19 была взята легочная ткань для гистологического исследования. Цветные световые микрофотографии (увеличение х20) показывают картину окрашивания ГК в виде коричневого преципитата на срезах, контрастированных гематоксилином Майера. У двух пациентов гистохимическое окрашивание выявило внутриальвеолярную и интерстициальную локализацию ГК в экссудативной фазе (рис. А и В) и у третьего пациента выявлена пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения, связанного с Covid-19 (рис. 2- С).

Гиалуроновая кислота (ГК) - это полисахарид, относится к несульфатированным гликозамин-гликанам. ГК может улавливать воду, примерно в 1000 раз превышающую ее вес [8]. При связывании с водой ГК образует гидрогель, приобретая жесткую желобобразную вязкость(«Jello»).

Гены HAS1, HAS2 и HAS3 кодируют гиалуронан-синтетазы, являющиеся интегральными белками мембранны. Гиалуронан-синтетазы являются ответственными за синтез гиалуроновой кислоты [9].

Гены HYAL1 и HYAL2 кодируют гиалуронидазы, которые расщепляют ГК. HYAL1 кодирует лизосомальную гиалуронидазу (Hyal-1), активную при низком значении pH и расщепляющую внутриклеточную ГК. HYAL2 кодирует связанную с мембраной клетки гиалуронидазу (Hyal-2), ответственную за внеклеточное расщепление ГК [10].

Рецептор гиалуронана CD44 участвует в захвате и деградации гиалуронана как трансформированными фибробластами, так и альвеолярными макрофагами. Обе Hyal-1 и Hyal-2 зависят от CD44.

ГК с высоким молекулярным весом прикрепляется к поверхности клетки совместными усилиями CD44 и Hyal-2. Без CD44 Hyal-2 не может в одиночку связать и расщепить ГК. ГК расщепляется Hyal-2 до размера 20 кДа, эти фрагменты доставляются в лизосомы, где Hyal-1 разлагает их до не-

больших тетрасахаридов. [11].

Катаболизируется ГК в лизосомах после рецептор-опосредованного эндоцитоза, на месте или же (после транспорта с током лимфы) в лимфатических узлах, где деградируется основная доля ГК. В плазме время полужизни молекулы ГК составляет около 5-6 минут [12].

Гиалуроновая кислота и “цитокиновый штурм”

COVID-19 сопровождается чрезвычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др.), в связи с чем цитокиновая реакция, наблюдавшаяся у SARS-CoV-2-инфицированных больных, получила название «цитокиновый штурм» [13].

Поражение альвеол вызывает местную воспалительную реакцию, которая сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов (включая интерлейкин 6, интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α , интерферон γ , фактор роста колоний гранулоцитов), а также активацией и накоплением мононуклеарных клеток и нейтрофилов, что приводит к увеличению площади повреждения, в том числе, на эндотелиальных клетках мелких кровеносных сосудов легких, которые теряют свои естественные антикоагулянтные свойства. Кроме того, аутопсийные исследования показали усиление апоптоза эндотелиальных клеток и мононуклеарных клеток.

В дополнение к провоспалительным цитокинам, которые индуцируют экспрессию тканевого фактора на мононуклеарных клетках крови и клетках эндотелия, наиболее важными протромботическими факторами болезненного процесса, происходящего в легких, являются: нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), активирующие факторы контакта; полифосфаты из микроорганизмов, которые обладают способностью активировать тромбоциты, тучные клетки и XII фактор; компоненты системы комплемента и молекулярные фрагменты,

ассоциированные с повреждениями. Тромбоз в легочной микроциркуляции приводит к увеличению дыхательной недостаточности. Интересно, что аутопсические исследования обнаружили отложения фибрлина как внутри кровеносных сосудов, так и в преваскулярном пространстве.

Исследователи также выделили легочный микрососудистый спазм как дополнительный фактор, нарушающий легочную перфузию. В худшем случае, который, к счастью, затрагивает меньшинство пациентов с COVID-19, тромботические поражения охватывают все большие и большие области легких, переходят в пролиферативные изменения, а на последней стадии они становятся фиброзными и приводят к смерти [14].

“Цитокиновый шторм” с высоким уровнем воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α) в легких пациентов с тяжелым Covid-19 подразумевает тесную связь с ГК, поскольку эти цитокины являются сильными индукторами НА-синтазы 2 (HAS2) в эндотелии, альвеолярных эпителиальных клетках легких и фибробластах. [15].

Это хорошо согласуется с представлением о том, что состояние “гипервоспаления” индуцирует выработку и накопление ГК в альвеолярных пространствах пациентов с тяжелым течением Covid-19.

Гиалуроновая кислота и концепция “брадикининового шторма”

Второй в мире по вычислительной мощности суперкомпьютер Summit обработал сведения об образцах нового коронавируса и пришел к выводу, что COVID-19 является не респираторным, а сердечно-сосудистым заболеванием. Информацию об этом ученые, проанализировавшие результаты вычислений, предоставили изданию eLife. Ознакомившись с выводами машины, специалисты пришли к выводу, что важнейшую роль в распространении коронавируса по организму играет «брадикининовый шторм», вызванный чрезмерным ответом иммунной системы [16].

Повышение концентрации брадикинина, в том числе острое, объясняет многие симптомы (основные побочные эффекты - сухой кашель и утомляемость) пациентов с COVID-19. Высокая концентрация брадикинина обуславливает расширение сосудов с последующей гипотонией, а также повышение сосудистой проницаемости. Брадикинин усиливает синтез гиалуроновой кислоты (ГК) (в том числе, в легких). Тканевая жидкость с гиалуроновой кислотой образуют гидрогель в просвете альвеол, вызывая дыхательную недостаточность и обусловливая неэффективность искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Кроме того, повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к большей миграции иммунных клеток и усилинию воспаления [7].

Майкл Р. Гарвин [17] и его команда подвергли анализу 9 образцов жидкостей бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) пациентов с COVID-19 и 40 образцов ЖБАЛ в качестве контрольной группы методом секвенирования рибонуклеиновой кислоты (РНК). Были выявлены изменения в ренин-ангиотензиновой системе: повышение экспрессии ангиотензин превращающего фермента (АПФ) в 199 раз, ангиотензиногена в 34 раза и фермента ренина, который его активирует, в 380 раз по сравнению с контролем. В то время как ферменты, которые продуктируют большинство продуктов расщепления, включая АПФ (-8 раз), подавляются.

Кинин-калликреиновая система также сильно пострадала в образцах бронхоальвеолярного лаважа при COVID-19. Экспрессия кининогена-предшественника брадикинина и почти всех калликреинов не обнаруживается в контроле, но экспрессируется в COVID-19 бронхоальвеолярного лаважа. Большинство ферментов, которые расщепляют брадикинин, включая АПФ, подавляются (в 8 раз) в бронхоальвеолярном лаваже COVID-19 по сравнению с контролем. Изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой и кинин-калликреиновой системе приводят к накоплению брадикинина и возникновению “брадикининового шторма”.

Как и в случае с брадикининами, гены, кодирующие синтез и распад ГК, серьезно затрагиваются в образцах бронхоальвеолярного лаважа COVID-19. Наблюдается значительное увеличение экспрессии генов, вовлеченных в синтез ГК: HAS1 (в 9113 раз), HAS2 (в 493 раз), HAS3 (в 32 раза). Экспрессия генов CD44, кодирующих рецептор ГК, необходимый для разложения ГК и генов кодирующих внеклеточную гиалуронидазу HYAL2 снижена (в -11 и -5 раз соответственно). HYAL1 не экспрессируется в контрольной жидкостях бронхоальвеолярного лаважа и жидкостях бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 [17]. В дополнение, пути РАС и брадикинина ранее были связаны с ГК. Было установлено, что ангиотензин II повышает экспрессию CD44 и гиалуронидазную активность. COVID-19 скорее всего значительно понижает продукцию ангиотензина II, соответственно понижая экспрессию CD44, что и наблюдается в ЖБАЛ пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [18].

Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины.

Нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) наиболее часто используемые антикоагулянты, которые вводятся парентерально. Помимо их антикоагулянтной активности, они обладают противовоспалительными и противовирусными свойствами. Гепарин связывается со многими белками и модулирует их активность, которые

опосредуют воспаление, включая интерлейкин-8, фактор роста тромбоцитов 4, фактор 1а стромального происхождения, эластазу нейтрофилов, Р- и L-селектин, CD11b/CD18, эозинофил катионный белок. Противовоспалительные эффекты гепарина и входящего в его состав фрагментов гепарансульфат гликозаминогликана состоят из двух основных механизмов:

1. «тушение воспаления» через взаимодействие с провоспалительными белками;
2. предотвращение адгезии и притока воспалительных клеток в поврежденную область.

Многочисленные исследования показали, что гепарин может ослабить воспаление за счет взаимодействия с ключевыми медиаторами воспаления. Провоспалительный транскрипционный ядерный фактор-В (NF-кВ), который участвует в патогенезе вируса SARS-CoV, лежащего в основе тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), эпидемии 2003 года, приводит к образованию воспалительных цитокинов и других белков иммунного ответа, включая фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6 и IL-8. Было обнаружено, что гепарин непосредственно ослабляет передачу сигналов от NF-кВ в LPS-стимулированные эндотелиальные клетки человека и моноциты. Этот феномен наблюдается при COVID-19, когда гепарин напрямую взаимодействует с эндотелиальными клетками сосудов, что приводит к прямому ингибированию активации нейтрофилов.

Резюмируя потенциальные терапевтические эффекты гепарина при COVID-19 можно сделать следующие выводы:

1. Классическая функция гепарина как антикоагулянта

антикоагулянта при COVID-19 состоит в его взаимодействии с антитромбином III (АТ III), что может быть чрезвычайно полезным, учитывая высокую распространенность коагулопатии и клинически значимого тромбоза при данном заболевании;

2. Считается, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные и эпителиальные клетки зависит от его взаимодействия с гепарансульфатом клеточной поверхности. Таким образом, гепарин или его синтетические гепариноподобные препараты, могут ингибировать это взаимодействие и блокировать проникновение вируса. Гепарин может связываться с «спайк»-белком вируса SARS-CoV-2 и функционировать как конкурентный ингибитор для входа вирусов, тем самым снижая инфекционность процесса [19].

Вывод

В результате эти изменения в экспрессии генов, отвечающих за синтез ГК в ткани легких вероятно вызывают увеличение его количества в бронхиальвеолярном пространстве. Сочетаясь с повышенной сосудистой проницаемостью, вызванной брадикинином и цитокинами это может способствовать образованию вязкого гидрогеля, негативно влияющего на газообмен в альвеолах легких.

Жазуучулар ар кандай кызықчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. URL:<https://covid19.who.int/>
2. URL:<http://med.kg/ru/informatsii/4324-statisticheskie-danne-po-covid-19-v-kyrgyzstane-na-16-aprelya.html>
3. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan [Text] / D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang //Jama. – 2020. № 323(11). - P. 1061–1069.
4. Shi, Y., COVID-19 infection: the perspectives on immune responses [Text] / Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. // Cell Death Differ. - 2020. - № 27 (32205856), P. 1451-1454.
5. Xu, Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [Text] / Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P.//Lancet Respir. Med. - 2020. № 8 (32085846), P. 420-422.
6. Заратьянц, О. В., Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий [Текст] / О. В. Заратьянц, М. В. Самсонова, А. Л. Черняев, О. Д. Мишнев, Л. М. Михалёва,
7. URL:<https://rg.ru/2020/04/19/nauka-shag-za-shagom-otkryvaet-tajny-koronavirusa.html>
8. Махмудова, Ж.А., Обмен протеогликанов и гликозамингликанов [Текст] / Ж.А. Махмудова, А.С. Турдубекова, Н.Ж. Баатырова, Н.Б. Акынбекова// Уч.пособие для студентов и клинических ординаторов медвузов. – 2020.
9. Cowman, M.K. Experimental approaches to hyaluronan structure [Text] / M. K. Cowman, S. Matsuoka// Carbohydrate Research. – 2005. - № 340. - P. 791–809.
10. Necas, J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review [Text] / Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. // Veterinární Medicína. – 2008. - № 53 P. 397–411.
11. Htakahashi, H. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2 [Text] / H. Htakahashi// Journal of Biological Chemistry. - 2007.- № 282. P. 5597–5607.
12. Hellman, U. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe

- Covid-19: An opening for new treatment options? [Text] / Mats G. Karlsson, Anders Blomberg J.// Biol. Chem.- 2020 - № 295(45).- P. 15418–15422
13. Culty, M. The hyaluronan receptor (CD44) participates in the uptake and degradation of hyaluronan [Text] / H. A. Nguyen, C. B. Underhill. J.// Cell Biol.- 1992. № 116 (4). - P. 1055–1062.
14. Windyga, J.: COVID-19 a zaburzenia hemostazy [Text] / J. Windyga// Med. Prakt. -2020.- № 7. - P. 59–68.
15. Абатуров, А.Е. Патогенез COVID-19 [Текст] / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Е.Л. Кривуша, А.А. Никулина // Zdorov'e Rebenka. 2020. -№ 15(2). – С. 133-144.
16. Wilkinson, T. S. Pro- and anti-inflammatory factors cooperate to control hyaluronan synthesis in lung fibroblasts. [Text] /Potter-Perigo S.,Tsoi C., Altman L. C. // Cell Mol. Biol.-2004. 1№31. P. 92–99.
17. Michael, R Garvin. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. [Text] / Christiane Alvarez, J Izaak Miller, Erica T Prates, Angelica M Walker, B Kirtley Amos, Alan E Mast, Amy Justice, Bruce Aronow, Daniel Jacobson// eLife. – 2020. - №9.
18. Bai, F Pang. Angiotensin II AT1 receptor alters ACE2 activity, eNOS expression and CD44-hyaluronan interaction in rats with hypertension and myocardial fibrosis [Text] /XFZhang LH-Wang NPMcKallip RJGarner REZhao ZQ // Life Sciences. – 2016. № 153. P. 141–152.
19. Мельник, А.А. Антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия при COVID-19 [Текст] / А.А. Мельник // Вестник Фармации и медицины. -2020. - №9 (727).

Алынды 20.05.2021

Получена 20.05.2021

Received 20.05.2021

Жарыялоого кабыл алынды 06.07.2021

Принята в печать 06.07.2021

Accepted 06.07.2021

АВТОРЛОР ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ:

1. Успеева Акмарал Элесовна, ординатор, И.К. Ахунбаев атындағы КММАнын А.Дж.Джумалиев атындағы жалпы жана биоорганика курсу менен биохимия кафедрасынын ординатору, дареги: 720020, Кыргыз Республикасы, Бишкек шаары, 92- И.К. Ахунбаев көчөсү, <https://orcid.org/0000-0002-3137-5580>, e-mail: akmaral_usp@mail.ru, байланыш тел. :+(996) 550488213;
2. Махмудова Жылдыз Акматовна, биология илимдеринин доктору, И.К. Ахунбаев атындағы КММАнын А.Дж.Джумалиев атындағы жалпы жана биоорганика курсу менен биохимия кафедрасынын жетекчиши, дареги: 720020, Кыргыз Республикасы, Бишкек шаары, И.К. Ахунбаев көчөсү 92, <https://orcid.org/0000-0001-7528-7470>, e-mail: zhyldyz.makhmudova@yandex.com, байланыш тел. :+(996)550 80523;
3. Таалайбекова Мээрим Таалайбековна, аспирант, И.К. Ахунбаев атындағы КММАнын А.Дж.Джумалиев атындағы жалпы жана биоорганика курсу менен биохимия кафедрасынын окутуучусу, дареги: 720020, Кыргыз Республикасы, Бишкек шаары, И.К. Ахунбаев көчөсү 92, <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>, e-mail: meka_0694@mail.ru, байланыш тел. :+(996) 550909811;
4. Баатырова Нурайымкан Жумабековна, улук окутуучу, И.К. Ахунбаев атындағы КММАнын А.Дж.Джумалиев атындағы жалпы жана биоорганика курсу менен биохимия кафедрасынын окуу бөлүм башчысы, дареги: 720020, Кыргыз Республикасы, Бишкек шаары, И.К. Ахунбаев көчөсү 92, <https://orcid.org/0000-0001-7528-7470>, e-mail: nurai-71@mail.ru, байланыш тел. :+(996) (312 54 30 31, +(996) 773 533210.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

- 1.Успеева Акмарал Элесовна, ординатор, Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, ординатор кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А.Дж.Джумалиева, адрес: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. И.К. Ахунбаев 92, <https://orcid.org/0000-0002-3137-5580>, e-mail: akmaral_usp@mail.ru, конт.тел: +(996) 550 488213;
2. Махмудова Жылдыз Акматовна, доктор биологических наук, заведующая кафедрой биохимии с курсом общей и биоорганической химии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, адрес: 720020, Кыргызская Республика , г.Бишкек, ул. Ахунбаева 92, <https://orcid.org/0000-0001-5057-9215>, e-mail: zhyldyz.makhmudova@yandex.com, конт.тел.: +(996) 555080523;
3. Таалайбекова Мээрим Таалайбековна, аспирант, Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, преподаватель кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А.Дж.Джумалиева, адрес: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. И.К. Ахунбаев 92, <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>, e-mail:meka_0694@mail.ru, конт.тел.: +(996) 550909811;
4. Баатырова Нурайымкан Жумабековна, старший преподаватель Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, завуч кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А.Дж. Джумалиева, адрес: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. И.К. Ахунбаев 92, <https://orcid.org/0000-0001-7528-7470>, e-mail: nurai-71@mail.ru.

ABOUT AUTHORS:

1. Uspeeva Akmaral Elesovna , the intern, the Kyrgyz state medical academy of I.K. Akhunbayev, the intern of department of biochemistry with a course of the general and bioorganic chemistry of A.J. Dzhumaliyev, the address: 720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, I.K. Akhunbayev St. 92, <https://orcid.org/0000-0002-3137-5580>, e-mail: akmaral_usp@mail.ru, cont. tel.: + (996) 550 488213;
2. Makhmudova Zhyldyz Akmatovna, Doctor of Biological Sciences, head of the Department of Biochemistry with a course in general and bioorganic chemistry of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, address: 720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, ul. Akhunbaeva 92, <https://orcid.org/0000-0001-5057-9215>, e-mail: zhyldyz.makhmudova@yandex.com, cont. tel.: + (996) 555080523;
3. Taalaybekova Meerim Taalaybekovna , the graduate student, the Kyrgyz state medical academy of I.K. Akhunbayev, the teacher of department of biochemistry with a course of the general and bioorganic chemistry of A.J. Dzhumaliyev, the address: 720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, I.K. Akhunbayev St. 92, <https://orcid.org/0000-0002-1115-6233>, e-mail: meka_0694@mail.ru, cont. tel.: + (996) 550909811;
4. Baatyrova Nurayymkan Zhumabekovna, senior lecturer of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, head professor of the Department of Biochemistry with a course in general and bioorganic chemistry named after A.J. Dzhumalieva, address: 720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, st. I.K. Akhunbaev 92, <https://orcid.org/0000-0001-7528-7470>, e-mail: nurai-71@mail.ru.