

© Е.Г. Черемных и соавт., 2021

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 612.017.11; 578.76; 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>

Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях

Е.Г. Черемных, П.А. Иванов, М.И. Фактор, А.Н. Позднякова, Ю.Е. Шилов, О.С. Брусов

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Григорьевна Черемных, elcher10@yandex.ru

Резюме

Введение: система комплемента может быть критическим фактором, определяющим исход коронавирусной инфекции COVID-19. Для многих психических заболеваний характерно системное стерильное воспаление, обязательным участником которого является система комплемента. **Цель:** представить анализ научных данных о роли системы комплемента в патогенезе вирусных заболеваний и особенностей течения COVID-19 у психически больных. **Материал и методы:** с помощью ключевых слов «система комплемента и коронавирусная инфекция 2019», «ингибирование системы комплемента», «коронавирусная инфекция 2019 и психические заболевания» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE, PubMed и других источниках. **Заключение:** пациенты с психическими заболеваниями относятся к группе риска в силу физиологических и ментальных особенностей, а инфицирование вирусом SARS-CoV-2 может провоцировать рецидив основного заболевания. Терапевтическое ингибирование системы комплемента поможет снизить этот риск и уменьшить вероятность тяжелых осложнений при системном воспалении, вызванном этой инфекцией.

Ключевые слова: система комплемента, SARS-CoV-2, ингибирование системы комплемента, COVID-19, психические заболевания

Для цитирования: Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Позднякова А.Н., Шилов Ю.Е., Брусов О.С. Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях. *Психиатрия*. 2021;19(4):76–89. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>

REVIEW

UDC 612.017.11; 578.76; 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>

The Role of the Complement System in the Pathogenesis of SARS-CoV-2 Viral Infection in Mental Illness

Elena G. Cheremnykh, Pavel A. Ivanov, Magnolia I. Factor, Anastasiya N. Pozdnyacova, Yuri E. Shilov, Oleg S. Brusov

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena G. Cheremnykh, elcher10@yandex.ru

Summary

Introduction: the complement system can be a critical factor in the outcome of SARS-CoV-2 viral infection. Many mental illnesses are characterized by systemic sterile inflammation, in which the complement system is an obligatory participant. **Purpose:** to present an analysis of scientific data on the role of the complement system in the pathogenesis of viral diseases and the characteristics of the course of COVID-19 in mental patients. **Material and methods:** the keywords “complement system” “SARS-CoV-2”, “inhibition of the complement system”, “COVID-19” “mental illness” were used to search scientific articles in the databases MEDLINE, PubMed and other bibliographic sources. **Conclusion:** patients with mental illness are at risk due to physiological and mental characteristics, and infection with SARS-CoV-2 can provoke a relapse of the underlying disease. Therapeutic inhibition of complement system will help reduce this risk and reduce the likelihood of severe complications from systemic inflammation caused by this infection.

Keywords: complement system and SARS-CoV-2, complement system inhibition, COVID-19 and mental illness

For citation: Cheremnykh E.G., Ivanov P.A., Factor M.I., Pozdnyacova A.N., Shilov Y.E., Brusov O.S. The role of the complement system in the pathogenesis of SARS-CoV-2 viral infection in mental illness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):76–89. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>

ВВЕДЕНИЕ

Система комплемента (СК), играющая ключевую роль в иммунитете, может быть критическим фактором, определяющим исход вирусной инфекции SARS-CoV-2. С одной стороны, СК непосредственно участвует в защите организма от патогенов, а с другой — ее несбалансированная активация может приводить к катастрофическим последствиям. При этом двуликая роль системы комплемента в патогенезе этого заболевания недостаточно изучена. Проводя анализ участия СК в патогенезе вирусных инфекций, а также оценивая взаимосвязь СК со многими системами организма человека, можно определить круг дальнейших исследований СК и возможностей терапии для предотвращения тяжелых осложнений при инфицировании SARS-CoV-2. Эти РНК-вирусы проникают в клетки с помощью связывания поверхностного S-белка вируса (спайк) с двумя трансмембранными ферментами — ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) и TMPRSS2 (трансмембранная сериновая протеаза), клеток органов человека, таких как эпителиальные клетки дыхательной и желудочно-кишечной систем, почек, сердечно-сосудистой системы, а также нейронами центральной и периферической нервной системы.

Известно, что у пожилых пациентов риск тяжелых осложнений вирусной инфекции велик. Также у пациентов с психическими заболеваниями наблюдается системное стерильное воспаление, которое сопровождается повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, что становится причиной проникновения провоспалительных молекул СК, а возможно, и вирионов в мозг [1]. Поэтому пожилые люди и психически больные представляют группы высокого риска при эпидемиях вирусных заболеваний. При этом система комплемента — неперенный участник воспаления — может быть мишенью терапевтического воздействия, и изучение этой системы в контексте вирусных заболеваний актуально и злободневно.

Цель обзора: представить анализ научных данных о роли системы комплемента в патогенезе вирусных заболеваний и особенностях течения коронавирусной инфекции у психически больных. **Материал и методы:** с помощью ключевых слов «система комплемента», «коронавирусная инфекция 2019», «ингибирование системы комплемента», «коронавирусная инфекция 2019 и психические заболевания» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE, PubMed и других источниках.

Система комплемента и ее взаимодействие с системой гемостаза, эндотелием и клетками иммунной системы

Система комплемента (СК) очищает организм от вирусов и микроорганизмов путем прямого лизиса или обеспечивая фагоцитоз патогенов клетками крови. Кроме того, СК активирует клетки иммунной системы, в результате чего эти клетки синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины, массовый выброс

которых в кровь инициирует активацию новых участников воспаления [2].

Важная функция СК состоит в элиминации синапсов в процессе созревания ЦНС. Это происходит в норме у детей в постнатальном периоде и с постепенно уменьшающейся интенсивностью продолжается вплоть до 20 лет. Аналогичный процесс, но более интенсивно и продолжительно, имеет место при деменциях [3].

Система комплемента — каскадная протеолитическая система. Она состоит из более чем 30 растворимых и мембраносвязанных белков различных клеток организма. В крови эти компоненты в основном являются продуктами синтеза в клетках печени, кроме того, белки СК синтезируются многими клетками крови и других тканей. Так, нейтрофилы синтезируют C3, C6, C7 и компоненты петли амплификации, среди которых пропердин (фактор P) — единственный положительный регулятор активности СК, который стабилизирует положительную обратную связь и, соответственно, усиливает общую активность СК [4, 5]. Моноциты/макрофаги синтезируют почти весь набор основных белков каскада СК [6], а другие клетки организма синтезируют как компоненты каскада СК, так и трансмембранные или растворимые рецепторы СК.

Активация системы комплемента происходит по классическому, лектиновому и альтернативному путям (рис. 1) [7]. Конечным продуктом активации всех путей СК является мембраноатакующий комплекс (MAC), который присутствует в крови в связанной с мембраной клеток патогенов и в растворимой форме — sMAC.

Как видно из рис. 1, в системе комплемента существует три различных пути активации: классический и лектиновый пути, которые активируются патогенами или поврежденными клетками, и альтернативный путь, который активируется спонтанным гидролизом C3. Все они приводят к последовательному привлечению компонентов комплемента с образованием конвертазы C3 (C4bC2b или C3bBb). Конвертаза C3 расщепляет C3 на C3a и C3b. Фрагмент C3b связывается с поверхностью антигенов, направляя их для опсонизации (первая стадия фагоцитоза). C3b также индуцирует петлю положительной обратной связи («петлю амплификации»), ведущую к генерации дополнительной конвертазы C3. C3b также может быть задействован, чтобы стать частью конвертазы C5, которая расщепляет C5 на C5a и C5b. Короткие фрагменты C3a и C5a, также известные как анафилатоксины, стимулируют иммунные реакции и воспаление. C5b инициирует сборку C6, 7, 8 и 9 в MAC, который формирует мембранную пору, приводящую к лизису патогена.

Классический путь активируется комплексами антиген–антитело, содержащими иммуноглобулины IgM, IgG, поверхностными белками бактерий — *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, микоплазмой (*Mycoplasma pneumoniae*), различными вирусами [9], а также С-реактивным белком [10], β-амилоидом и другими полимерами. В связи с наибольшей значимостью в большинстве

публикаций рассматривается основной вариант активации классического пути СК — связывание стартового белка C1 с комплексами антиген-антитело.

Лектиновый путь активируется углеводами, например N-ацетилглюкозамином, входящим в состав клеточной стенки бактерий и оболочки вирусов, взаимодействие которых со стартовыми белковыми комплексами запускает этот путь.

Альтернативный путь включает автоактивацию центрального белка СК — C3 при его взаимодействии с молекулой воды и положительную обратную связь (петля амплификации) C3b с C3bBb, увеличивающую концентрацию активного белка C3. Это позволяет системе быть всегда наготове для быстрой реакции в случае чужеродного внедрения или необходимости элиминации остатков апоптотических или некротических клеток. Кроме того, этот путь может быть активирован взаимодействием патогенов с Toll-like-рецепторами таких клеток, как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки.

Концентрация C3 в крови самая высокая среди остальных компонентов СК [11], а функции,

выполняемые этим белком, помимо участия в каскадном процессе СК, включают жизненно важные задачи, такие как координация иммунных ответов, регенерация тканей, контроль онкогенеза и обрезка синапсов при созревании мозга или его дегенерации.

Активация комплемента патогенами может приводить к их лизису, а наиболее важное последствие активации — это инициация острого воспалительного состояния. В случае локального воспаления происходит изменение проницаемости сосудов, направленная миграция лейкоцитов в эту область и фагоцитоз патогенов, облегченный опсонинами — промежуточными продуктами активации системы комплемента.

Однако участие СК в системном воспалении может приводить к катастрофическим последствиям, например синдрому ДВС (диссеминированному внутрисосудистому свертыванию). Такого рода осложнения определяются положительными обратными связями разных систем организма.

Положительные обратные связи в самой системе комплемента и между СК и коагуляцией (свертыванием) крови играют важнейшую роль в патогенезе

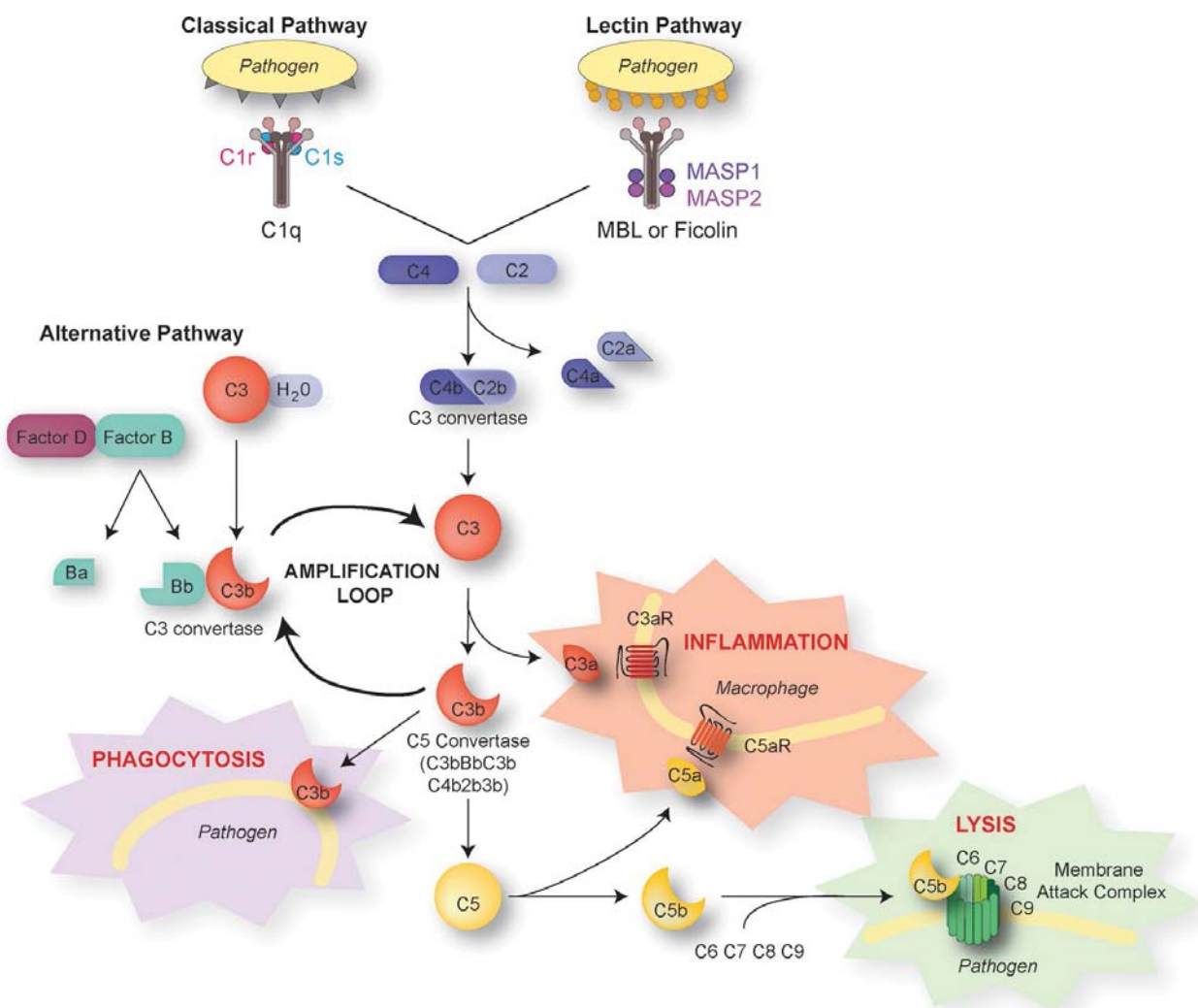


Рис. 1. Активация системы комплемента (цит. по [8])

Fig. 1. Complement system activation (cited from [8])

тяжелых осложнений вирусных и бактериальных инфекций, а также при различных ишемических, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [12].

Связи СК и коагуляции множественные; так, активированный фактор Хагемана (FXII) активирует классический путь, а тромбин протеолитически активирует белки C3 и C5, увеличивая провоспалительные компоненты. В свою очередь промежуточные компоненты каскада усиливают активность системы коагуляции (рис. 2), замыкая положительную связь [13]. Было показано, что C5a увеличивает активность тканевого фактора (TF) — инициатора внешнего пути коагуляции [14], и терапевтическое ингибирование C3 или C5 приводит к снижению экспрессии TF [15]. Сериновые протеазы лектинового пути MASP-1 и MASP-2 могут расщеплять протромбин с образованием активного тромбина [16] и инактивируют фибриноген [17].

Ферментные механизмы фибринолиза тоже подвержены влиянию компонентов СК. Было обнаружено, что

ингибитор стартовых белков СК — C1-INH — ингибирует активный белок фибринолиза — плазмин [19], что может привести к увеличению тромбообразования. C1-INH ингибирует генерацию фибрина (рис. 2), что является ограничителем распространения тромбов в кровеносной системе. Поскольку одновременно с коагуляцией начинается фибринолиз, то активируется основной протеолитический фермент — плазмин, расщепляющий не только фибрин, но и компоненты СК — C3 и C5 [20]. Это приводит, во-первых, к образованию повышенных количеств конечного продукта комплемента, а во-вторых, к увеличению количества провоспалительных фрагментов этих белков — C3a и C5a [21]. При активации лектинового пути MASP-1 способен активировать ингибитор активированного тромбином фибринолиза (TAFI) [22].

Таким образом, взаимодействие плазменного гемостаза и СК настолько тесное, что их рассматривают как единую протеолитическую систему защиты внутренней

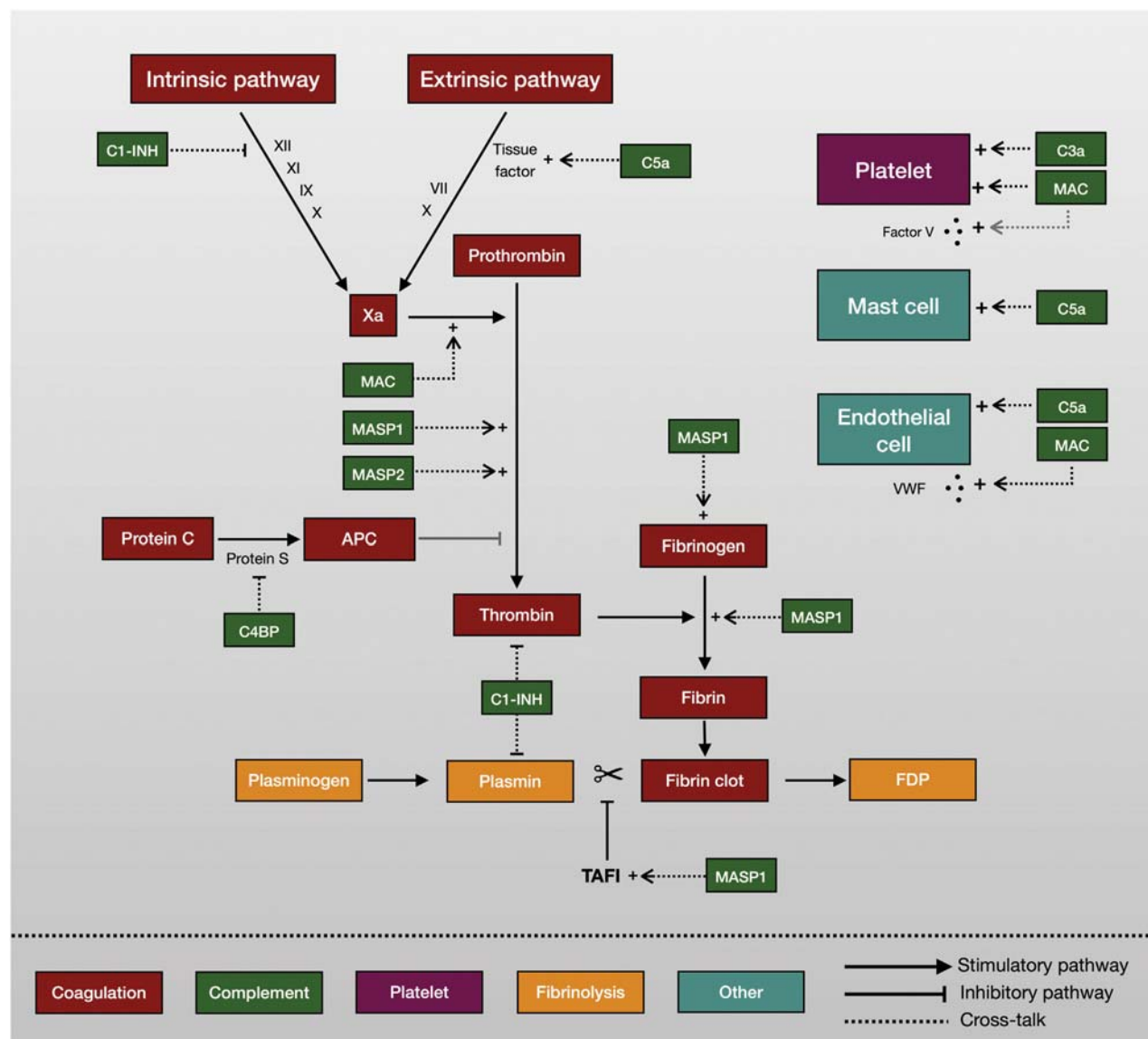


Рис. 2. Опосредованная системой комплемента коагулопатия [18]

Fig. 2. Complement-mediated coagulopathy [18]

среды организма, и тонкая настройка этой системы в физиологических условиях позволяет организму человека поддерживать гомеостаз в состоянии здоровья. С возрастом накапливаются изменения в уровнях синтеза белков, которые приводят к разнообразным болезням, и это также относится к системе комплемента-гемостаза.

СК взаимодействует не только с растворимыми компонентами гемостаза, также доказано существенное влияние СК на тромбоциты [23, 24]. Конечный продукт СК — MAC — активирует тромбоциты и усиливает их агрегацию. Показано также, что дефицит C3 и, соответственно, уменьшение образования MAC снижают вероятность тромбоза [25].

Связь СК не ограничивается гемостазом, существуют и другие взаимодействия, например MAC усиливает секрецию клетками эндотелия фактора Виллебранда, увеличивающего адгезивную способность тромбоцитов [26], а C5a дозозависимо увеличивает экспрессию Р-селектина, способствующего агрегации тромбоцитов.

Нейтрофилы, моноциты, В- и Т-клетки, тучные клетки имеют мембраносвязанные рецепторы СК и, соответственно, взаимодействуют с этой системой. Например, C3a и C5a активируют нейтрофилы, которые в свою очередь усиливают петлю амплификации, стабилизируя ее с помощью синтеза и секреции положительного регулятора СК — пропердина (CFP), что увеличивает концентрацию активного фермента C3b (рис. 3).

Активация СК вирусом вызывает образование провоспалительных полипептидов — C3a и C5a, которые рекрутируют нейтрофилы и моноциты. Активированные нейтрофилы создают сетчатые внеклеточные ловушки (NET) и синтезируют компоненты СК — C3, пропердин (P) и фактор В (B), которые включаются в альтернативный путь СК и усиливают положительную обратную связь. В случае инфицирования SARS-CoV-2 NET провоцируют продолжающееся воспаление и состояние гиперкоагуляции. Мембраноатакующий комплекс СК вызывает воспаление эндотелия и повреждение тканей, что приводит к генерации IL-6 и IL-1 β , которые в свою очередь активируют нейтрофилы. Повреждение эндотелия приводит к образованию мультимеров фактора Виллебранда, которые продляют время жизни фактора VIII коагуляции, а также приводят к высвобождению ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), усиливающего тромбоз. Взаимодействие между повреждением эндотелия, гиперкоагуляцией и активацией СК вызывает повреждение тканей, например респираторный дистресс-синдром (ARDS), острое повреждение почек (AKI) и инсульт, и часто ассоциируется с тромботической микроангиопатией [27].

Кроме того, поскольку в связи с пандемией весьма актуален анализ структуры ренин-ангиотензиновой системы (RAS) и ее взаимодействие с СК и другими компонентами иммунной системы, то в следующем разделе рассмотрим эту систему.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (RAS) и ее участие в патогенезе COVID-19

Клетки печени синтезируют и секретируют в кровоток ангиотензиноген. Далее ренин расщепляет его до ангиотензина I (Ang I). Следующий каскад событий зависит от активности двух ангиотензинпревращающих ферментов с образованием либо Ang II, либо Ang (I–VII), эффекторных пептидов RAS [28]. В классическом пути RAS Ang I превращается в Ang II с помощью трансмембранной декарбоксилазы — ангиотензинпревращающего фермента (ACE). Биологические функции опосредуются двумя рецепторами клеточной поверхности — AT1R и AT2R. Путь ACE/AngII/AT1R увеличивает синтез альдостерона, активирует симпатическую нервную систему, повышает АД, а также ответственен за вазоконстрикцию, фиброз, воспаление, оксидативный стресс и повреждение тканей. Основные эффекты при излишней активации оси ACE/Ang II/AT1R связаны с увеличением продукции TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-10.

Протективный путь RAS включает превращение Ang II в Ang (I–VII) с помощью фермента ACE2, локализованного на мембранах клеток многих органов. Результат активации этой оси имеет противовоспалительный эффект и он противоположен результату активации классического пути RAS (рис. 4 [29]).

Дисбаланс продуктов активации классической и альтернативных осей RAS может приводить, например, к протеинурическим заболеваниям почек, включая гломерулонефрит и отторжение трансплантата и ишемически-реперфузионное повреждение. *In vitro* и *in vivo* доказано, что увеличение экспрессии Ang II увеличивает продукцию TNF- α и CRP, которые в свою очередь активируют СК [30].

Поскольку при инфицировании SARS-CoV-2 связывание S-белка с трансмембранным ферментом ACE2 обеспечивает вирусу проникновение в клетки, то дисбаланс RAS определяется, во-первых, уменьшением количества активного фермента, во-вторых, усилением провоспалительного классического пути RAS (рис. 4). Это становится пусковым элементом порочных кругов воспалительных реакций благодаря положительным обратным связям с обязательным участием СК. При этом продукты активации СК — C3a и C5a — являются мощными участниками системного воспаления.

Роль СК в патогенезе вирусных заболеваний

Анализируя роль СК в патогенезе вирусных заболеваний, необходимо учитывать, что эта система с положительной обратной связью и многочисленными связями с другими системами организма может быть излишне активирована при чрезмерном внешнем воздействии, когда потенциал активации превышает потенциал ингибирования. При этом дополнительное образование активных продуктов возможно при активации СК с середины каскада — с помощью протеолиза C3, участвующего в петле амплификации СК. Поэтому, несмотря на многочисленные ингибиторы СК — C1INH, C4BP, I, H, DAF/CD55, CNP, MCP/CD46, карбоксипептидазы N,

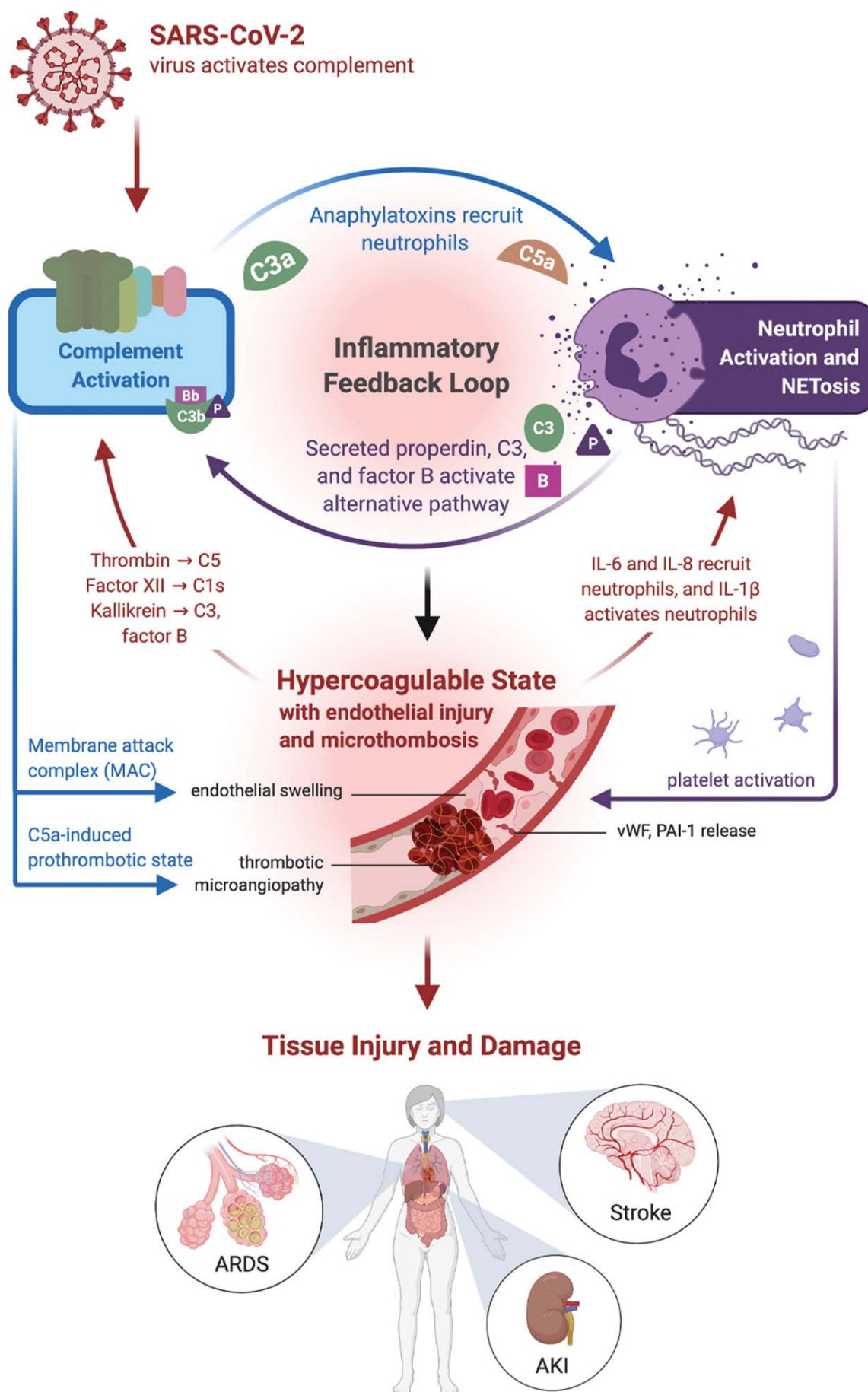


Рис. 3. SARS-CoV-2 активация СК, гиперкоагуляция и повреждение эндотелия (цит. по [27])

Fig. 3. SARS-CoV-2 SC activation, hypercoagulability and endothelial damage (cited from [27])

протеина S, витронектина, CD59 — есть опасность излишней активации СК и, соответственно, тяжелых осложнений разнообразных заболеваний, в том числе и инфекционных. Что касается вирусных инфекций, то при невысокой вирусной нагрузке СК может эффективно защищать организм, но в процессе эволюции вирусы вырабатывают эффективные способы обходить разнообразные защитные механизмы, в том числе и комплемент [31]. Так, герпесвирусы и поксивирусы синтезируют гомологи ингибиторов комплемента. Вирус иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1), Т-лимфотропный вирус-1 человека (HTLV-1) и цитомегаловирус человека (HCMV) включают в свои вирионы ингибиторы комплемента DAF и CD59. Белок матрицы гриппа А (М1) также связывает C1q. Белок NS1 флавивируса (NS1) связывает

C4 и C1s, усиливая расщепление C4 до C4b и C3b до iC3b, а также связанный с мембраной флавивирус (NS1) уменьшает отложение C3b и MAC на клеточных поверхностях инфицированных клеток. Белки SPICE вируса натуральной оспы и VCP вируса коровьей оспы функционируют в качестве кофакторов для фактора I расщепления C3b путем связывания с C3b и C4b. Такого рода стратегии для нейтрализации СК используются и многими другими вирусами, но для коронавирусов вопрос стратегии уклонения остается пока открытым.

Известны сотни разных коронавирусов, заразных для человека и животных. Некоторые из них — CoVs 229E, OC43, NL63 и HKU1 — вызывают легкие респираторные заболевания у человека, а три — SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 — могут приводить

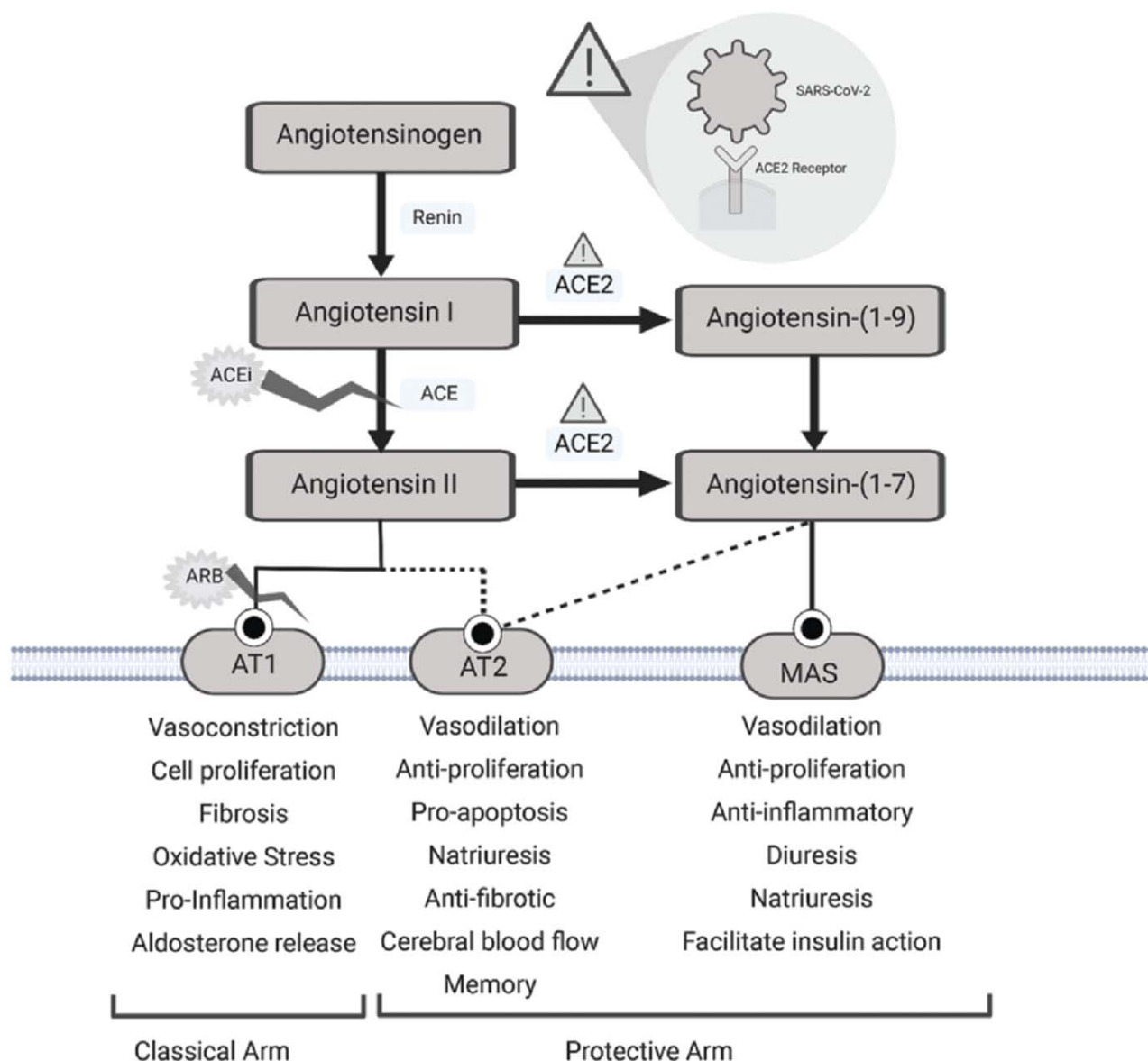


Рис. 4. Ренин-ангиотензиновая система при инфицировании SARS-CoV-2 (по [29] с изменениями): ACEi — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE); ARB — блокатор рецептора AT1; AT1 — рецептор ангиотензина 1; AT2 — рецептор ангиотензина 2; MAS — рецептор вазодилатации

Fig. 4. Renin-angiotensin system during infection with SARS-CoV-2 ([29] with changes): ACEi — Angiotensin Converting Enzyme inhibitor; ARB — Angiotensin Receptor Blocker; AT1 — Angiotensin 1 receptor; AT2 — Angiotensin 2 receptor; MAS — vasodilation receptor

к тяжелым осложнениям, связанным с излишней активацией иммунного ответа. В результате тяжелого воспаления при инфицировании этими вирусами возможны некроз тканей легких, почечная недостаточность, васкулит, сердечно-сосудистые осложнения и даже смерть.

В условиях пандемии наблюдается увеличение числа исследований, направленных на выяснение механизма инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 и патогенеза новой инфекции.

Показано, что в клетку вирус проникает с помощью взаимодействия спайк-белка с трансмембранным рецептором-ферментом ACE2 [32] на клетке мишени, при этом спайк SARS-CoV-2 имеет увеличенную аффинность к ACE2 по сравнению с SARS-CoV [33]. После связывания спайка с ACE2 и расщепления его трансмембранной протеазой TMPRSS2 на две субъединицы — S1 и S2 — вирусная мембрана сближается с мембраной клетки и сливается с ней.

Хотя спайк характерен для многих коронавирусов, в том числе SARS-CoV и MERS-CoV, у SARS-CoV-2 этот белок уникален из-за присутствия последовательности аминокислот, полностью идентичной пептидной вставке в ACE2-расщепляемого пептида α -субъединицы человеческого эпителиального натриевого канала (ENaC- α), регулирующего гомеостаз ионов натрия [34]. В инфицированных SARS-CoV-2 клетках активация натриевого канала изменена из-за конкурентного взаимодействия ACE2 с белком S вируса, что может быть причиной острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) [35].

В объяснение усиленной вирулентности SARS-CoV привлекают еще два белка — белок капсида N и белок M оболочки вируса [36].

SARS-CoV-2 реплицируется в цитоплазме клеток, и после созревания в комплексе Гольджи вирусные частицы выходят в межклеточное пространство и попадают в кровоток. Инфицированные клетки синтезируют сигнальные молекулы — провоспалительные цитокины. Особенностью при инфицировании SARS-CoV-2 является то, что интерфероны — непосредственные инактиваторы вирусов — не синтезируются клетками в начале заражения, а позже эти молекулы только усиливают воспаление.

Развитие воспалительной реакции организма сопровождается активацией системы комплемента, который, кроме того, может участвовать в обезвреживании вирусных частиц. Так, в работе [37] показана активация СК комплексом спайк-ACE2 при инфицировании SARS-CoV (рис. 5). При этом на тяжесть заболевания оказывает влияние концентрация стартового белка (MBL) лектинового пути. В связи с полиморфизмом эта концентрация может различаться до 1000 раз у разных пациентов. Кроме того, сериновая протеаза MASP2 может активироваться димером белка N нуклеокапсида вируса SARS-CoV. Таким образом, активируется лектиновый путь СК с образованием важнейших его активных компонентов (C3a, C4a, C5a, MAC), взаимодействующих с многочисленными участниками иммунного ответа.

Классический путь активации предполагает связывание природных IgM или индуцированных антител IgG, которые образуют иммунные комплексы с вирусными антигенами, с комплексом C1, включающим молекулы C1q, C1r и C1s. Лектиновый путь также может запускаться связыванием лектина (MBL) со спайк-белком SARS-CoV, что приводит к активации MBL-ассоциированной сериновой протеазы 2 (MASP-2).

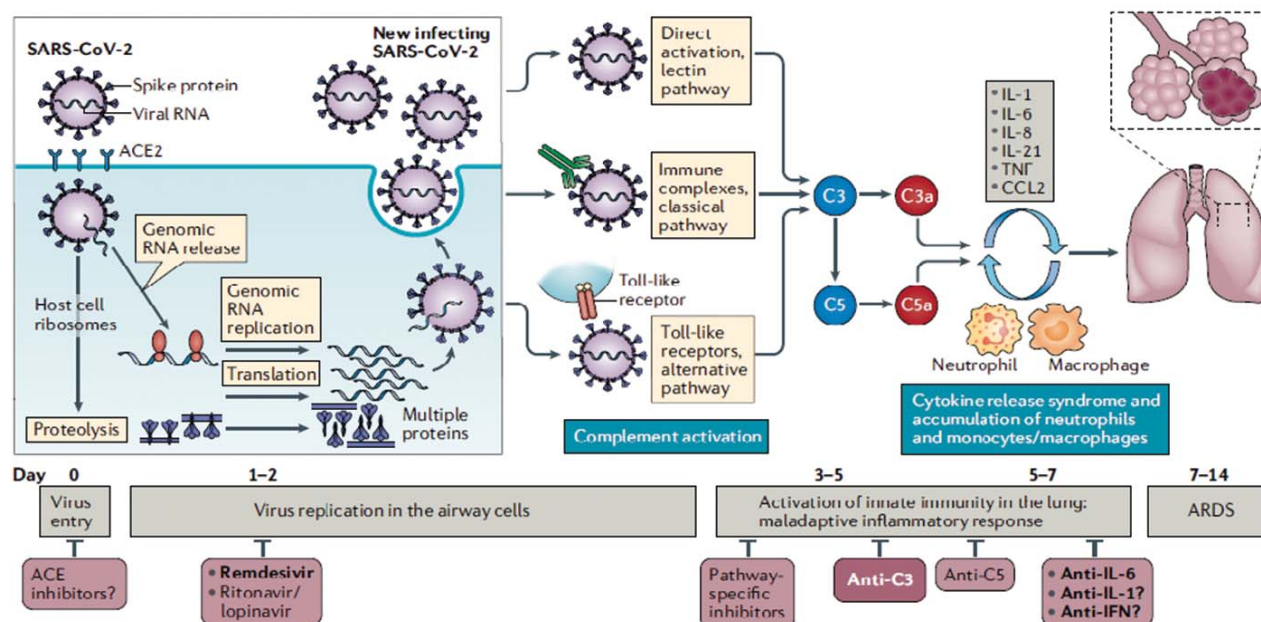


Рис. 5. Участие СК в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 (цит. по [37])

Fig. 5. Targeting complement in SARS-CoV-2-associated lung injury (cited [37])

Таблица 1. Экспрессия белков СК в ЦНС [38]**Table 1.** Expression of CS proteins in the CNS [38]

Тип клеток, синтезирующих компоненты СК/Types of cells secreting CS' components	Пути активации СК/Pathways of activation		Рецепторы СК/Receptors of CS	Регуляторы СК/Regulators of CS	
	Классический/Classical	Альтернативный/Alternative		Растворимые/Soluble	Трансмембранные/Transmembrane
Астроциты/Astrocytes	C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8	C3, fB, fD	C1qR, CR2, C3aR, C5aR	C1-inh, fH, fI, clusterin	CD59, DAF, MCP, CR1
Микроглия/Microglia	C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4	C3	C1qR, CR3, C3aR, CR4, C5aR	C1-inh	CD59, CR1
Нейроны/Neurons	C1q, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9			C1-inh	
Олигодентроциты/Oligodendrocytes	C1q, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9				

Оба пути сходятся в расщеплении компонентов комплемента C2 и C4, что приводит к образованию C3 конвертазы (C4bC2a) классического/лектинового пути. Альтернативный путь непрерывно активируется в плазме гидролизом C3 с образованием C3(H₂O). Последний связывается с фактором В (fB), который в свою очередь расщепляется фактором D (fD), образуя альтернативный путь превращения жидкой фазы C3-конвертазы. C3 превращает расщепленный C3 в C3a, анафилатоксин и C3b, который откладывается на клеточных поверхностях. Продуцируемый любым из трех путей C3b вносит вклад в образование C3 конвертазы альтернативного пути, которая расщепляет дополнительные молекулы C3, что усиливает положительную обратную связь с образованием дополнительных молекул C5-конвертазы. К месту заражения устремляются нейтрофилы, и развивается многоуровневая положительная обратная связь, которая приводит к лавинообразному процессу увеличения провоспалительных компонентов — в том числе активирующих СК. Если к 14-му дню не уменьшилось воспаление, то на 14-й день возрастает активность СК по классическому пути, что в свою очередь усиливает воспаление.

При высокой вирусной нагрузке линия защиты с помощью активации СК оказывается неэффективной, а провоспалительные цитокины вызывают системное воспаление, которое также характеризуется чрезмерной активацией СК с помощью стабилизации петли амплификации при взаимодействии СК с нейтрофилами (см. рис. 3) и расщепления центрального белка СК — C3 тромбином при активации коагуляции, сопровождающей воспаление (см. рис. 2). Коагуляция и комплемент, имеющие положительные обратные связи не только в своем составе, но и между собой, а также с другими участниками защитных систем, определяют тенденцию к саморазрушению организма.

Активность СК при системном воспалении во многом определяется протеолизом центрального белка C3, который активируется за счет связей с продуктами активации гемостаза, калликреиновой и ренин-ангиотензивной систем, а также активность СК усиливается за счет положительной обратной связи в самой системе и с клетками, синтезирующими пропердин (см. рис. 3). Так, при активации комплемента генерируются

провоспалительные компоненты СК — C3a и C5a, которые активируют нейтрофилы и моноциты. Активированные нейтрофилы в процессе образуют сетчатые внеклеточные ловушки (NET), содержащие C3, пропердин (P) и фактор В (B). Эти белки усиливают положительную обратную связь альтернативного пути, воспаление и гиперкоагуляцию, а комплекс мембранной атаки (MAC) вызывает эндотелиальное воспаление и повреждение тканей, что приводит к еще большей генерации IL-6 и IL-1β, которые в свою очередь активируют нейтрофилы.

Основная проблема для выживания человека при инфицировании SARS-CoV-2 — это нарушение систем гомеостаза в крови, поскольку этот вирус грубо нарушает баланс между про- и противовоспалительными системами. С одной стороны, S-белок этого вируса имеет увеличенную аффинность к рецептору ACE2, поэтому эффективно взаимодействует с клетками-мишенями. С другой стороны, этот путь оказался критическим для воздействия на иммунную систему и гемостаз (см. рис. 3, 5). При этом, если в организме уже есть существенный дисбаланс этих систем, то происходят катастрофические нарушения в защитных системах и органах, приводящие к смерти. Для психиатрических пациентов изменения функционирования этих систем из-за генетических причин, лекарственных нагрузок и коморбидных заболеваний также являются факторами риска усиления провоспалительных систем. При психических болезнях анализ особенностей СК как ключевого регулятора иммунной системы поможет найти реперные точки антикомплемментарной терапии с минимальным риском усиления основного заболевания.

Система комплемента и мозг

Поскольку COVID-19 часто вызывает системное воспаление, сопровождаемое дисфункцией гематоэнцефалического барьера, то риск усиления провоспалительных путей в мозге у психических больных усиливается при наличии у них уже существующего дисбаланса метаболизма ЦНС.

Известно, что все компоненты СК синтезируются клетками мозга (табл. 1).

Функции иммунного надзора в мозге выполняют в основном астроциты, микроглия и олигодентроциты

и они же синтезируют практически все компоненты СК (см. табл. 1). При физиологических условиях регуляция активности СК очень точно настроена и не позволяет этой системе быть излишне активированной. Различные заболевания ЦНС, такие как бактериальный менингит и инсульт, а также хронические состояния — рассеянный склероз (MS), боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD) [39], всегда сопровождаются усилением воспаления в мозге. В настоящее время также доказана связь воспаления с психическими заболеваниями — шизофренией (SZ) [40], биполярным расстройством (BD) [41] и расстройством аутистического спектра (ASD) [42].

Особенности системы комплемента при психических заболеваниях

Система комплемента является ключевой в организме. Она обладает положительными и отрицательными обратными связями как в самой системе с другими участниками иммунного процесса [43], так и с гемостазом и другими системами организма. Особенностью СК в мозге является уменьшенный по сравнению с другими системами организма уровень ингибиторов этой системы. Это увеличивает риск усиления воспаления, проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличения концентрации провоспалительных факторов в мозге. Поскольку вирус SARS-CoV-2 часто выступает инициатором системного воспаления и, как следствие, увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера, то может гипотетически рассматриваться как фактор рецидива основного заболевания.

Особенности функционирования СК у пациентов с психическими заболеваниями связаны с изменениями в экспрессии белков этой каскадной системы, и, возможно, эти особенности определяют СК как значимый фактор усиления воспаления. Изменения экспрессии могут быть обусловлены наследственными особенностями генов [44], экспрессирующих белки системы комплемента, или эпигенетическими изменениями ДНК под действием внешних факторов [45].

Показано, что у больных ASD и шизофренией могут быть снижены концентрации белка комплемента C4b [46, 47]. C4 — один из основных белков СК в классическом и лектиновом путях, два его изотипа — C4a и C4b — существенно отличаются по активности, и уменьшенная экспрессия C4b может быть причиной снижения общей функциональной активности СК и, соответственно, увеличенной восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям.

Продукты каскадной ферментативной системы комплемента участвуют во многих взаимодействиях с компонентами иммунной системы, и изменение их концентрации в силу генетических особенностей может увеличивать риск тяжелых осложнений вирусных и иных инфекций.

Поэтому при тяжелых вирусных инфекциях, таких как COVID-19, у психически больных СК является еще одним фактором усиления системного воспаления и,

соответственно, одним из важных факторов рецидива основного заболевания.

Кроме того, такие пациенты могут иметь повышенный риск тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии [48]. Часто при шизофрении имеется состояние гиперкоагуляции [49]. В протеомных исследованиях на общей популяции выявлена активация комплемента и гиперкоагуляция до начала субклинических психических нарушений и психотических расстройств [50].

Риск рецидива у пациентов с психическими расстройствами может быть связан с особенностями мышления и восприятия событий. Такие больные являются группой высокого риска в период пандемии. Показано, что у взрослых после диагностики COVID-19 риск возникновения нового психического расстройства увеличивается примерно вдвое [51], а пациенты с тяжелым психическим заболеванием имеют повышенный риск заражения из-за того, что когнитивные нарушения таких больных не позволяют им эффективно следовать правилам инфекционного контроля.

Таким образом, в силу физиологических и ментальных особенностей пациенты психиатрических отделений представляют собой группу высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелых осложнений вирусной инфекции. При этом система комплемента как обязательный участник системного воспаления может стать мишенью терапевтического воздействия для уменьшения тяжести инфекционного заболевания и снижения риска рецидива психической болезни.

Терапевтическое ингибирование СК

Прецизионная настройка СК в физиологических условиях предназначена для эффективной защиты организма от внешних патогенов и внутренних опасностей — поврежденных клеток и дисбаланса защитных систем. Однако в свете последних исследований [52] эта система рассматривается как глобальный регулятор иммунитета с многочисленными обратными связями и путями активации помимо основных трех путей собственно СК. Это является фактором риска усиления системного воспаления, и ингибирование СК может быть решающим терапевтическим воздействием при таких серьезных заболеваниях, как сепсис, боковой амиотрофический склероз (AMD), болезнь Альцгеймера и тяжелая травма [53]. При этом в каждом случае применения ингибиторов СК необходимо обеспечивать сохранность основной функции СК — защиту от патогенов и внутренних опасностей, что достигается применением специфических ингибиторов отдельных компонентов СК и временем их использования.

Для уменьшения риска тяжелых осложнений вирусной инфекции SARS-CoV-2 может быть также оправданно терапевтическое ингибирование СК компонентов, усиливающих системное воспаление — C3a, C5a [54]. Ингибитор C3 и C3a компстатин (compstatin — циклический пептид с 13 аминокислотными остатками) менее желателен при таком заболевании, так как C3 — центральный компонент активации СК, и такой ингибитор

может влиять на основную защитную функцию СК. Для уменьшения системного воспаления наиболее перспективно использование свойств ингибитора C5a — C5aIP [55] и препарата экулизумаб (eculizumab) [56], действие которых приводит к уменьшению активации нейтрофилов (см. рис. 3) и ослаблению перекрестных связей СК и коагуляции (см. рис. 2).

Тема терапевтического ингибирования СК для многих заболеваний, сопровождающихся системным воспалением, актуальна, а исследования в этой области целесообразны для достижения прогресса в лечении многих видов патологии, в том числе психической.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусное заболевание COVID-19 сопровождается системным воспалением, в котором значительную роль играет система комплемента. Люди с психической патологией являются группой риска в силу физиологических и ментальных особенностей, кроме того, эта инфекция может быть фактором риска рецидива основного заболевания. Терапевтическое ингибирование СК поможет снизить этот риск и уменьшить вероятность тяжелых осложнений при системном воспалении, вызванном SARS-CoV-2.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections *Front. Cell. Neurosci.* 2018;12:386. doi: 10.3389/fn-cel.2018.00386
- Kwan WH, van der Touw W, Heeger PS. Complement regulation of T cell immunity. *Immunol Res.* 2012;54:247–253. doi: 10.1007/s12026-012-8327-1
- Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The Complement System: An Unexpected Role in Synaptic Pruning Development and disease. *Annual Review of Neuroscience.* 2012;35:369–389. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113810>
- Camous L, Roumenina L, Bigot S, Soumenya Brachemi, Fremiaux-Bacchi V, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood.* 2011;117:1340–1349. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-05-283564>
- Hourcade DE. The role of properdin in the assembly of the alternative pathway C3 convertases of complement. *J Biol Chem.* 2006 Jan 27;281(4):2128–2132. doi: 10.1074/jbc.M508928200 Epub 2005 Nov 21. PMID: 16301317
- Tenner AJ, Volkin DB. Complement subcomponent C1q secreted by cultured human monocytes has subunit structure identical with that of serum C1q. *Biochem J.* 1986; 233:451–458. doi: 10.1042/bj2330451
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* 2010;11:785–797. doi: 10.1038/ni.1923
- Druart M, Le Magueresse C. Emerging Roles of Complement in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2019;10:573. doi: 10.3389/fpsy.2019.00573 PMID: 31496960; PMCID: PMC6712161
- Lambris JD, Ricklin D, Geisbrecht BV. Complement evasion by human pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(2):132. doi: 10.1038/nrmicro182
- Biro A, Rovo Z, Papp D, Cervenak L, Varga L, Fust G, Thielens NM, Arlaud GJ, Prohaszka Z. Studies on the interactions between C-reactive protein and complement proteins. *Immunology.* 2007;121(1):40–50. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02535.x
- Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 — The “Swiss Army Knife” of innate immunity and host defense. *Immunol Rev.* 2016;274(1):33–58. doi: 10.1111/imr.12500
- Sturfelt G, Truedsson L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology.* 2012;8:458–468. doi: 10.1038/nr-rheum.2012.75
- Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Ackner B, Brückner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular Intercommunication between the Complement and Coagulation Systems. *J Immunol.* 2010;185:5628–5636. doi: 10.4049/jimmunol.0903678
- Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement — their role in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):151–165. doi: 10.1007/s00281-011-0280-x.
- Landsem A, Fure H, Christiansen D, Nielsen EW, Osterud B, Mollnes TE, Brekke OL. The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;182:81–89. doi: 10.1111/cei.12663
- Krurup A, Wallis R, Presanis JS, Gál P, Sim RB. Simultaneous activation of complement and coagulation by MBL-associated serine protease 2. *PLoS One* 2(7):e623. doi: 10.1371/journal.pone.0000623
- Hess K, Ajjan R, Phoenix F, Dobo J, Gál P., Schroeder V. Effects of MASP-1 of the complement system on activation of coagulation factors and plasma clot formation. *PLoS One.* 2012;7(4):e35690. doi: 10.1371/journal.pone.0035690
- Fletcher-Sandersjoo A, Bellander BM. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? *Thrombosis Research.* 2020;194:36–41. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.027>
- Wallace EM, Perkins SM, Sim PB, Willis AC, Feighery C, Jackson J. Degradation of C1-inhibitor by plasmin: implications for the control of inflammatory processes. *Mol Med.* 1997;3(6):385–396.
- Foley JH, Walton BL, Aleman MM, O’Byrne AM, Lei V, Harrasser M, Foley KA, Wolberg AS, Conway

- EM. Complement activation in arterial and venous thrombosis is mediated by plasmin. *EBioMedicine*. 2016;5:175–182. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.011
21. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ. Res.* 2016;118:1392–1408. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.306853
 22. Dobó J, Schroeder V, Jenny L, Cervenak L, Závodszy P, Gál P. Multiple roles of complement MASP-1 at the interface of innate immune response and coagulation. *Mol Immunol.* 2014;61:69–78. doi: 10.1016/j.molimm.2014.05.013
 23. Wiedmer T, Esmon CT, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 stimulate procoagulant activity through platelet prothrombinase. *Blood.* 1986;68:875–880.
 24. Hamad OA, Bäck J, Nilsson PH, Nilsson B, Ekdahl KN. Platelets, complement, and contact activation: partners in inflammation and thrombosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2012;946:185–205. doi: 10.1007/978-1-4614-0106-3_11
 25. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, Jackel S, Saffarza-deh M, Schwierczek K, Wenzel P, Langer F, Reinhardt C, Ruf W. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood.* 2017;129:2291–2302. doi: 10.1182/blood-2016-11-749879
 26. Nilsson PH. Interaction between platelets and complement with implication for the regulation at surfaces. Doctoral dissertation, School of Natural Sciences, Linnaeus University 2012; ISBN: 978-91-86983-46-8
 27. Java A, Kim AHJ, Kulkarni HS. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight.* 2020; <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>
 28. Yang T, Xu C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1040–1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734
 29. Wiesea OJ, Allwoodb BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight? *Medical Hypotheses.* 2020;144:110231. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110231>
 30. Shagdarsuren E, Wellner M, Braesen JH, Park JK, Fiebele A, Henke N, Dechend R, Gratze P, Luft FC, Muller DN. Complement Activation in Angiotensin II-Induced Organ Damage. *Circ Res.* 2005;97:716–724. doi: 10.1161/01.RES.0000182677.89816.38
 31. Stoermer KA, Morrison TE. Complement and viral pathogenesis. *Virology.* 2011;411:362–373. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.045
 32. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(5):454–470. doi: 10.1111/pai.13271 Epub 2020 Jun 5. PMID: 32359201; PMCID: PMC7267459
 33. To KF, Lo AWI. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004;203:740–743. doi: 10.1002/path.1597
 34. Anand P, Puranik A, Aravamudan M, Venkatakrishnan AJ, Soundararajan V. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human EnaC. *Cite as: eLife.* 2020;9:e58603. doi: 10.7554/eLife.58603
 35. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450–454. doi: 10.1038/nature02145
 36. McBride R, Van Zyl M, Fielding BC. The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. *Viruses.* 2014;6(8):2991–3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>
 37. Risitano M, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Cicci F, Lambris JD Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):343–344. <http://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
 38. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain. *Mol Immunol.* 2011;48(14):1592–1603. doi: 10.1016/j.molimm.2011.04.003. Epub 2011 May 4. PMID: 21546088; PMCID: PMC3142281
 39. Aiyaz M, Lupton MK, Proitsi P, Powell JF, Lovestone S. Complement activation as a biomarker for Alzheimer's disease. *Immunobiology.* 2012;217(2):204–215. doi: 10.1016/j.imbio.2011.07.023
 40. Mayilyan KR, Weinberger DR, Sim RB. The Complement System in Schizophrenia Drug. *News Perspect.* 2008;21(4):200–210. doi: 10.1358/dnp.2008.21.4.1213349
 41. Oliveira J, Oliveira-Maia AJ, Tamouza R, Brown AS, Leboyer M. Infectious and immunogenetic factors in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;136(4):409–423. doi: 10.1111/acps.12791
 42. Corbett BA, Kantor AB, Schulman H, Walker WL, Lit L, Ashwood P, Rocke DM, Sharp FR. A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins. *Mol Psychiatry.* 2007;12(3):292–306. doi: 10.1038/sj.mp.4001943 Epub 2006 Dec 26. PMID: 17189958
 43. Mongan D, Cannon M, Cotter DR. COVID-19, hypercoagulation and what it could mean for patients with psychotic disorders. *Brain Behav Immun.* 2020 Aug;88(2):9–10. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.067
 44. Håvik B, Le Hellard S, Rietschel M, Lybæk H, Djurovic S, Mattheisen M, Mühleisen TW, Degenhardt F, Priebe L, Maier W, Breuer R, Schulze TG, Agartz I, Melle I, Hansen T, Bramham CR, Nöthen MM, Stevens B, Werge T, Andreassen OA, Cichon S, Steen Vidar M. The Complement Control-Related Genes CSMD1 and CSMD2 Associate to Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2011;70:35–42. doi: 10.1016/j.biopsych

45. Good P. Evidence the U.S. autism epidemic initiated by acetaminophen (*Tylenol*) is aggravated by oral antibiotic amoxicillin/clavulanate (*Augmentin*) and now exponentially by herbicide glyphosate (*Round-up*). *Clinical Nutrition*. 2017;171–183. <http://doi.org/10.1016/j.clnesp>
46. Mayilyan KR, Dodds AW, Boyajyan AS, Soghoyan AF, Sim RB. Complement C4B protein in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):225–230. doi: 10.1080/15622970701227803 PMID: 17853297
47. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177–183. doi: 10.1038/nature16549 Epub 2016 Jan 27. PMID: 26814963; PMCID: PMC4752392
48. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013;10:43. doi: 10.1186/1742-2094-10-43 PMID: 23547920; PMCID: PMC3626880.
49. Hoirisch-Clapauch S, Amaral OB, Mezzasalma MAU, Panizzutti R, Nardi AE. Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e704. doi: 10.1038/tp.2015.204
50. English JA, Lopez LM, O’Gorman A, Föcking M, Hryniewiecka M, Scaife S, Sabherwal S, Wynne K, Dicker P, Rutten BPF, Lewis J, Cannon M, Cagney G, Cotter DR. Blood-Based Protein Changes in Childhood Are Associated With Increased Risk for Later Psychotic Disorder: Evidence From a Nested Case–Control Study of the ALSPAC Longitudinal Birth Cohort. *Schizophr Bull*. 2018;44(2):297–306. doi: 10.1093/schbul/sbx075
51. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
52. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney International*. <http://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>
53. Thurman JM. Many drugs for many targets: novel treatments for complement-mediated glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):i57–i64. doi: 10.1093/ndt/gfw228
54. Horiuchi T, Tsukamoto H. Complement-targeted therapy: development of C5- and C5a-targeted inhibition. *Inflamm Regen*. 2016;36:11. doi: 10.1186/s41232-016-0013-6 PMID: 29259684; PMCID: PMC5725830
55. Ricklin D, Lambris JD. Progress and trends in complement therapeutics. *Adv Exp Med Biol*. 2013;735:1–22. PMID: 23402016
56. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, De Negri P, Di Gennaro C, Pagano A, Allegorico E, Bressy L, Bosso G, Ferrara A, Serra C, Montisci A, D’Amico M, Schiano Lo Morello S, Di Costanzo G, Tucci AG, Marchetti P, Di Vincenzo U, Sorrentino I, Casciotta A, Fusco M, Buonerba C, Berretta M, Ceccarelli M, Nunnari G, Diessa Y, Cicala S, Facchini G. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eurev_202004_20875 PMID: 32329881

Сведения об авторах

Елена Григорьевна Черемных, кандидат технических наук, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5166-4462>
elcher10@yandex.ru

Павел Александрович Иванов, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7579>
ivanovpa@mail.ru

Магнолия Иосифовна Фактор, кандидат биологических наук, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>
magnolia-faktor@mail.ru

Анастасия Николаевна Позднякова, младший научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>
fanianastya@gmail.com

Юрий Евгеньевич Шилов, кандидат биологических наук, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9301-2294>
shilov.biochem@gmail.com

Олег Сергеевич Брусов, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
oleg.brusow@yandex.ru

Information about authors

Elena G. Cheremnykh, Cand. of Sci. (Techn.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5166-4462>
elcher10@yandex.ru

Pavel I. Ivanov, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neuroimmunology, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7579>
ivanovpa@mail.ru

Magnolia I. Faktor, Cand. Sci. (Biol.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>
magnolia-faktor@mail.ru

Anastasiya N. Pozdnyacova, Junior Researcher, Neurophysiology Laboratory, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>
fanianastya@gmail.com

Yuri E. Shilov, Cand. Sci. (Biol.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9301-2294>
shilov.biochem@gmail.com

Oleg S. Brusov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
oleg.brusow@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.*

Дата поступления 26.02.2021
Received 26.02.2021

Дата рецензии 13.06.2021
Revised 13.06.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021