

## **БЛОКАДА TMPRSS-2 КЛЕТОК-ХОЗЯИНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2**

Подкопаева Д.С.<sup>1</sup>, Лунева О.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Автор, ответственный за переписку:**

Лунева Ольга Ивановна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3, kurskmed@mail.ru

### **Резюме**

Ухудшение эпидемиологической обстановки и все большее распространение новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, требует скорейшего поиска и разработки этиологического и патогенетического лекарственного средства для возможного использования не только в лечении клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, но и как профилактическое средство. С апреля 2020 года возрос интерес к препарату Бромгексин гидрохлорид как ингибитора TMPRSS-2. Внедрение гидрохлорида бромгексина в медицинскую практику для лечения и профилактики COVID-19 может помочь затормозить рост заболеваемости. Всемирное признание ингибирующего влияние бромгексина на TMPRSS-2 позволит его перепрофилировать и рекомендовать не только в качестве профилактического средства для предотвращения инфицирования, но и для лечения пациентов с COVID-19. Недостаточно изученным остается вопрос о режиме дозирования препарата и длительности курсового приема, а также возможные положительные эффекты в сочетании с другими группами препаратов.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, протеаза и TMPRSS-2, Бромгексин гидрохлорид.

На сегодняшний день по всему миру численность заболевших COVID-19 составляет более 39 миллионов, а средняя летальность – 2,79 %. В Российской Федерации – более 1 миллиона 370 тысяч заболевших со средней летальностью 1,73 %. Накопленные знания по организации медицинской помощи, лечению и мерам профилактики новой коронавирусной инфекции позволили снизить летальность. Так, в начале марта летальность от COVID-19 в мире составила 6,7 %, в апреле до 7,8 %, а с мая началось снижение до 4,7 %, в июне уже до 3,7 % а в июле – 2,4 % (по данным Johns Hopkins Coronavirus Resource Center). Первые случаи инфицирования новым коронавирусом были зафиксированы в начале декабря 2019 года в Китайской Народной Республике в городе Ухань, провинция Хубэй. Официальное название инфекции Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила 11 февраля 2020 года – инфекция, вызванная новым коронавирусом (COVID-19 – «Coronavirus disease 2019»). А официальное название идентифицированному возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) было присвоено Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses – ICTV). Расширение распространенности коронавируса, вызывающего COVID-19, и развитие пандемии поставило все сферы жизнедеятельности общества в кризисное состояние, а главенствующей задачей всемирного здравоохранения стал поиск профилактических средств и адекватного лечения [3,4,10, 15,21].

С начала января идут поиски эффективного этиотропного и патогенетического лечения [4, 5]. Изначально в качестве противовирусной терапии стали использовать препараты, снижающие скорость репликации вирусной частицы. Были задействованы самые разнообразные препараты – антиретровирусные (Атазана-вир, Ритонавир, Ламивудин), препараты, применяющиеся при flavivirusной ин-

фекции, гепатите С (Рибавирин), при лихорадке Эбола (Ремдесивир), вирусе гриппа. Активно ведутся исследовательские работы по применению в клинике Российского препарата, ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы – Авифавир (Фавипиравир), первого официально зарегистрированного в России препарата, который обладает прямым противовирусным действием [1, 21, 23, 27]. Однако 20 октября 2020 года на платформе COVID-19 PREPRINTS было опубликовано российское клиническое исследование, которое подтверждает, что наряду с эффективностью, нежелательные явления при применении Фавипиравира встречаются у 74,1 % пациентов с COVID-19 [2]. Многоцентровой доказательной базы ни один противовирусный препарат не имеет, результаты крупных рандомизированных исследований зачастую оспариваются. Одновременно с изучением противовирусной терапии мировое медицинское сообщество стало внедрять лекарственные средства, блокирующие вход вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина. В начале развития пандемии для этой цели стали использовать противомаларийные средства (хлорохин или гидроксихлорохин) в комбинации с азитромицином [3, 13, 16, 20,26].

Знания о механизмах проникновения и репликации SARS-CoV-2 в клетках-хозяина являются ключевыми в решении эффективного медикаментозного лечения. Используя шиповый белок S-1, вирус связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2/ ACE2), активизируется, после чего происходит заполнение белка S энзимом – протеазой с клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS-2) клетки-хозяина. И только после этого SARS-CoV-2 проходит через мембрану и внедряется в клетку. Сходный механизм связывания с фурин-подобной протеазой TMPRSS2 и проникновение в клетку имеют и другие вирусы семейства Coronavirinae: коронавирус SARS-CoV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, и MERS-CoV (Middle

East respiratory syndrome-related coronavirus) - возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [4, 5, 7, 10, 12, 13, 19, 22, 29].

Исследование уровня экспрессии TMPRSS2 различных клеток-хозяина показало, что наибольшая концентрация энзима сосредоточена в альвеолах легких, в то время как рецепторы ACE2 экспрессируется, преимущественно, в переходных типах секреторных клеток или дифференцирующихся клетках [15,17]. Поступление SARS-CoV-2 в клетки-хозяина зависит от связывания шипов вирусного белка (S) с рецептором клеточного ангиотензинпревращающего фермента 2 и протеолитической активности клеточного фермента-протеазы TMPRSS2. Стоит отметить, что активация TMPRSS2 играет ключевую роль и в других респираторных вирусных заболеваниях - грипп А, В, MERS, SARS [9]. Новые данные свидетельствуют о том, что TMPRSS2 принимает участие в процессинге белков MERS и SARS-CoV-2. При изучении механизмов инфицирования человека вирусами гриппа и другими видами коронавируса TMPRSS2 обеспечивает регуляцию сборки вириона в аппарате Гольджи и высвобождение вирусной частицы из плазматической мембраны [15, 16]. В одном из первых исследований, которое проводилось на мышинных моделях, инфицированных SARS-CoV и MERS-CoV, после ингибирования TMPRSS2 был продемонстрирован более низкий уровень вирусного распространения в легких и снижение тяжести иммунопатологии, исключая развитие «циткинового шторма» [5, 23, 25, 27, 28]. Механизм протеолитической активации коронавируса с помощью TMPRSS2 очень сложен и требует дальнейшего изучения на молекулярном уровне [1, 8, 11, 12, 21, 22, 24, 26, 30].

Впервые применение ингибиторов TMPRSS-2 для лечения пациентов с SARS-CoV-2 предложил Markus Hoffmann в апреле 2020 года. В качестве ингибитора сериновой протеазы им был

внедрен в клиническую практику Камостат мезилат – ингибитор протеолитических ферментов. Этот препарат был также одобрен японским здравоохранением в качестве средства лечения атипичной вирусной пневмонии. Камостат мезилат предотвращает расщепление ферментом TMPRSS-2 вирусного белка шипа S в аргининовом многоосновном (ОН-) участке S1/S2, тем самым ингибируя прохождение коронавируса в эпителиальную ткань дыхательных путей человека. На другую же чашу весов стал Бромгексин – муколитическое средство с отхаркивающим эффектом, мощный и селективный ингибитор протеазы TMPRSS2. Такое свойство было выявлено в исследовании Li Wen Shen, который доказал эффективность применения Бромгексина гидрохлорида как ингибитора TMPRSS2 при инфицировании вирусом гриппа и коронавирусом. Известно, что Бромгексин также используется при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС); так, в одном из исследований было показано, что у пациентов с ОРДС после терапии бромгексином дыхательная функция была значительно улучшена и восстановлена. Кроме того, сочетание бромгексина с антибиотиками облегчает проникновение последних в слизистую оболочку бронхов и бронхиальный секрет, пролонгирует и увеличивает эффективность их действия [31]. Бромгексин – широко применяемое, распространенное, с большой доказательной базой, доступное, экономичное и безопасное средство, чего нельзя сказать про Камостат мезилат. Одно из важных фармакокинетических свойств Бромгексина – достижение в легочных и бронхиальных эпителиальных клетках концентрации в 4-6 раз выше, чем в плазме, достаточно высоких для ингибирования TMPRSS2 [19, 24, 28]. 22 апреля 2020 года Roberto Maggio и Giovanni U Corsini показали, что Бромгексин играет главную роль в профилактике COVID-19. В данном исследовании не сообщалось об абсолютных противопоказаниях для

Бромгексина, за исключением редких аллергических реакций на Бромгексин, а побочные эффекты для Бромгексина редки [19]. По этим причинам Бромгексин является безопасным лекарством [1, 5, 9, 14, 20, 21, 22, 24, 27]. Было выявлено, что предотвращая прогрессирование COVID-19 с применением Бромгексина, косвенно можно предотвратить или облегчить поражение почек, так как острое повреждение почек часто наблюдается при тяжелых случаях COVID-19 [29]. Кроме того, на основе исследования различных свойств Бромгексина, D. Markus и L. Gottfried предложили использовать его в качестве профилактического средства для предупреждения инфицирования SARS-CoV-2 и в комбинированной терапии (с хлорохином) как эффективный ингибитор эндосомальной протеазы для лечения умеренных и тяжелых случаев COVID-19 [20]. Ингибирование легочного TMPRSS2 с помощью гидрохлорида бромгексина может представлять собой профилактическую стратегию против воздушно-капельной передачи SARS-CoV-2 [12, 13, 29, 30, 32].

Клинические проявления COVID-19 варьируются от отсутствия симптомов до острой респираторной и полиорганной недостаточности. Однако из-за очень высокой контагиозности заболевания COVID-19 стал бременем для здоровья населения всего мира. Усугубление эпидемиологической обстановки требует скорейшего поиска безопасного, этиологически или патогенетически обусловленного лекарственного средства для возможного использования не только в лечении клинических проявлений новой

коронавирусной инфекции, но и как средство для профилактики. Начиная с апреля 2020 года, медицинское сообщество заинтересовал широко известный муколитический препарат Бромгексин гидрохлорид как ингибитор TMPRSS-2. Клетки нижних дыхательных путей, экспрессирующие ACE2, TMPRSS2, являются потенциальными хозяевами для вируса. Таким образом, ингибирование TMPRSS2 с помощью клинически подтвержденных ингибиторов протеаз Бромгексина, Камостата мезилат позволяет их рассматривать в качестве потенциальных средств лечения COVID-19. На сегодняшний день во многих странах, в том числе и в КНР, Бромгексин гидрохлорид размещен в реестре рекомендованных препаратов при лечении коронавирусной инфекции. Действие Бромгексина на TMPRSS-2 позволяет его рекомендовать как профилактическое средство. Различные фармакологические действия Бромгексина и новые возможности его применения подтверждают необходимость изучения взаимодействия препарата с другими противовирусными средствами для поиска или создания нового лекарственного средства. Однако остается пробел в вопросе о режиме дозирования препарата и длительности курсового приема. Вышеперечисленные данные требуют проведения рандомизированных крупномасштабных исследований, а также изучения фармакологических эффектов Бромгексина при комбинированном лечении в сочетании с лекарственными средствами разных групп.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю. и соавт. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения

КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология 2020; 60 (8): 4-15.

2. Руженцова Т.А. и соавт. Эффективность и безопасность применения фавипиравира при COVID-19 легкого и среднетяжелого течения: результаты рандомизированного исследования.

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2020; 4: 26-38.

3. Böttcher E. et al. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J. Virol.* 2006; 80: 9896–9898.

4. Chang C., Cheng A., Chang A. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: 60-88.

5. Chen A. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial; 2020.

6. Chinese Clinical Trial Registry Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets in Treating Pediatric novel coronavirus pneumonia (COVID-19); 2020.

7. Depfenhart M. et al. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med.* 2020; 1: 10-12.

8. European Medicines Agency. Ambroxol and bromhexine; 2020

9. Farooqi F.I. et al. Airway Hygiene in COVID-19 Pneumonia: Treatment Responses of 3 Critically Ill Cruise Ship Employees. *Am J Case Rep.* 2020; 18: 21.

10. Fu Q. et al. Re-recognizing bromhexine hydrochloride: pharmaceutical properties and its possible role in treating pediatric COVID-19 *Eur J. Clin Pharmacol.* 2020; 1: 1–3.

11. Gabarre P. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1339-1348.

12. Gao C. et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal* 2020; 41(22): 2058-2066.

13. Y-R. Guo et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 2020; 7(1): 1-11.

14. Habtemariam M. et al. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 104-108.

15. Henrickson S. E. Learning from our immunological history: What can SARS-CoV teach us about SARS-CoV-2? *Sci Immunol.* 2020; 5(46): 8618.

16. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor; 2020.

17. Istituto Superiore Di Sanita. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available; 2020.

18. Iwata-Yoshikawa M. et al. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J. Virol.* 2019; 93(6): 1815–1818.

19. Kawase T. et al. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J. Virol.* 2012; 86: 6537-6545.

20. Lucas T. et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis / *J. M. Cancer Discov.* 2014; 4: 1310–1325.

21. Maggio R. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 834-837.

22. Markus O. et al. SARS-CoV-2 Prophylactic and Treatment; a Counter Argument Against The Sole Use of Chloroquine. *Am J Biomed Sci & Res.* 2020; 8(4): 248- 251.

23. Matsumura K. et al. Comparison of the Clinical Course of COVID-19 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome in 2 Passengers from the Cruise Ship Diamond Princess in February 2020. *Am J Case Rep.* 2020; 21: 926-935.

24. Navas-Blanco J. R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 177.

25. Rimsza M. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications *Pediatrics.* 2008; 122: 318–e322.

26. W. Sheet al. TMPRSS2: a potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections *Biochimie* 2017; 142: 1–10.

27. Ushun Wan et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *Journal of Virology* 2020; 10: 1128-1130.

28. Wang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 2020; 63(10): 2102-2111.

29. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1230-1239.

30. Yang Y. Potential mechanistic investigation of Bromhexine for the treatment of COVID-19 *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2020; 55: 679–684.

31. Yang L., Yuan X. Tu Determination of Bromhexine in plasma by gas chromatography-electron capture detection and pharmacokinetic studies 2000; 18: 543–545.

32. Zhang W.F., Feng Y. Wang HPLC-MS assay for the determination of bromhexine in human plasma and application to bioequivalence studies. *Yao Xue Yu Lin Chuang Yan Jiu* 2008; 16: 114–117.