

УДК 614

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/43>

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

- ©Шерали М., ORCID: 0000-0002-6051-1051,
Киргизско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан
- ©Голдыш Ю., ORCID: 0000-0002-1096-0430, Киргизско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан
- ©Мамыева А., ORCID: 0000-0002-4719-7184,
Киргизско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан
- ©Кусеинова Н., ORCID: 0000-0002-3236-3696,
Киргизско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан
- ©Акаев К., ORCID: 0000-0001-8903-1257,
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан
- ©Сабирова А., ORCID: 0000-0001-8055-6233, канд. мед. наук,
Киргизско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF BETA-BLOCKERS IN NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

- ©Sheraly M., ORCID: 0000-0002-6051-1051,
Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan
- ©Goldysh Yu., ORCID: 0000-0002-1096-0430,
Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan
- ©Mamyeva A., ORCID: 0000-0002-4719-7184,
Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan
- ©Kuseinova N., ORCID: 0000-0003-0311-3468,
Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan
- ©Akaev K., ORCID: 0000-0001-8903-1257, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan
- ©Sabirowa A., ORCID: 0000-0001-8055-6233, Ph.D.,
Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

Аннотация. В обзорной статье представлены данные научных исследований, посвященных изучению противовоспалительных возможностей использования бета-адреноблокаторов (ББ) при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предотвращение перехода болезни в гипервоспалительную фазу может дать организму необходимое время для восстановления, поскольку повреждение вызывает не сам вирус, а чрезмерный иммунный ответ на вирус. Таким образом, поиск методов лечения для предотвращения или замедления прогрессирования заболевания до развития гипервоспалительного процесса и цитокинового шторма будет иметь первостепенное значение. Активация β 2-адренорецепторов приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), которые запускают секрецию воспалительных цитокинов. Более того, катехоламины (активаторы β 2-адренорецепторов) могут способствовать развитию воспалительных лимфоцитов (особенно Th17-ответа), которые, как было признано, ответственны за тяжелую иммунную реакцию, связанную с COVID-19. β 2-адренергические рецепторы экспрессируются в дыхательных путях и на всех иммунных клетках, таких как макрофаги, дендритные клетки, В- и Т-лимфоциты. Блокировка β 2-адренергических рецепторов снижает ответ Th-17 и подавляет модуляцию воспалительных цитокинов, включая IL-6, при одновременном повышении

интерферона- γ . Неселективные ББ в настоящее время используются для лечения нескольких заболеваний, и было доказано, что они уменьшают воспаление, вызванное стрессом, и уменьшают тревогу. ББ не предотвращают репликацию и распространение вируса, но с другой стороны, предлагаемая стратегия использования бета-блокаторов может помочь в смягчении воспаления, вызванного цитокиновым штормом, у пациентов с COVID-19, тем самым снижая смертность. В обзорной статье подчеркивается важность нацеливания терапевтических мероприятий на β 2-адренергические рецепторы на ранней стадии COVID-19, что может быть полезным для предотвращения гипервоспалительного процесса.

Abstract. The review article presents data from scientific studies on the anti-inflammatory possibilities of using beta-blockers (BB) in the new coronavirus infection (COVID-19). Preventing the disease from progressing into a hyper-inflammatory phase can give the body the time it needs to recover, because the damage is not caused by the virus itself, but by an excessive immune response to the virus. Thus, finding therapies to prevent or slow the progression of the disease to the point of developing a hyperinflammatory process and a cytokine storm will be of paramount importance. Activation of β 2-adrenergic receptors leads to the formation of reactive oxygen species (ROS), which trigger the secretion of inflammatory cytokines. Moreover, catecholamines (β 2-adrenergic receptor activators) may promote the development of inflammatory lymphocytes (especially the Th17 response), which have been recognized as being responsible for the severe immune response associated with COVID-19. β 2-adrenergic receptors are expressed in the airways and on all immune cells such as macrophages, dendritic cells, B and T lymphocytes. Blocking β 2-adrenergic receptors reduces the Th-17 response and suppresses the modulation of inflammatory cytokines, including IL-6, while increasing interferon- γ . Non-selective BBs are currently being used to treat several conditions and have been shown to reduce stress-induced inflammation and reduce anxiety. BBs do not prevent viral replication and spread, but on the other hand, the proposed beta-blocker strategy may help mitigate cytokine storm-induced inflammation in COVID-19 patients, thereby reducing mortality. The review article highlights the importance of targeting therapeutic interventions to β 2-adrenergic receptors early in COVID-19, which may be beneficial in preventing the hyperinflammatory process.

Ключевые слова: COVID-19, воспаление, цитокиновый шторм, β 2-адренергические рецепторы, бета-адреноблокаторы.

Keywords: COVID-19, inflammation, cytokine storm, β 2-adrenergic receptors, beta-blockers.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, является вызовом системам здравоохранения всех стран мира, в том числе и для Киргизской Республики, где по данным Всемирной организации здравоохранения на 10 марта 2022 года зарегистрировано 201 тыс. случаев заражения, смертельных случаев — 2971. Этиологическим фактором COVID-19 является РНК-содержащий вирус — SARS-CoV-2, имеющий капсидную оболочку проникает в клетки человека через лигирование шиповидного белка с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2). Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям. Ведение больных COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное

распознавание и лечение поражения других органов-мишеней, особенно с учетом сопутствующих заболеваний [6-14], возрастных особенностей пациентов [4, 5] и отклонений лабораторных показателей [1, 2, 11].

Симптомы, связанные с инфекцией COVID-19, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и септический шок, связаны с гипервоспалением и цитокиновым штормом, поскольку в сыворотке пациентов с тяжелым течением заболевания уровни некоторых цитокинов были повышены [29].

В частности, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-10, TNF, GM-CSF, IP-10 (IFN-индуцированный белок 10), ИЛ-17, MCP-3 и ИЛ-1 γ в основном участвуют в развитии, как легких, так и тяжелых форм заболевания [44].

Поскольку многие из этих цитокинов участвуют в реакции лейкоцитов типа Th17, Wu D. и Yang X. предположили, что воздействие на Т-хелпер 17 (Th17) может противодействовать симптомам COVID-19 [45].

β 2-адренорецепторы экспрессируются всеми клетками иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки (ДК) и макрофаги. Активация бета-адренорецепторов способствует цитокинов. Следовательно, бета-блокаторы могут уменьшить цитокиновые бури при COVID-19. Было показано, что ББ снижают уровень различных провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α (ФНО α), Т-хелпер 17 (Th17) и интерферон- γ (ИФН γ) [21, 41].

Конкретная роль адренергической передачи сигналов в регуляции иммунных ответов и воспаления все еще обсуждается. На сегодняшний день вирус заразил сотни тысяч человек, и примерно у половины госпитализированных пациентов наблюдаются клинические признаки сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ) (23,7–30%), сахарный диабет (СД) (16,2%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (5,8%) и цереброваскулярная болезнь (2,3%). Кроме того, высокий уровень смертности был достигнут при сосуществовании одного или нескольких сопутствующих заболеваний. По этой причине Barbieri A. et al. считают, что бета-2-адренергический путь следует более глубоко исследовать как возможную мишень для уменьшения связанных с воспалением симптомов SARS-CoV2 [21].

Бета-блокаторы и цитокиновый шторм при Covid-19. β -адренорецепторы представляют собой связанные с G-белком трансмембранные белки. Существует три подтипа β -адренорецепторов (β 1-АР, β 2-АР и β 3-АР), которые опосредуют широкий спектр физиологических реакций на катехоламины, адреналин и норадреналин, и, таким образом, играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистых реакций. в здоровье и болезни. β -адренорецепторы регулируют многие аспекты функции дыхательных путей, включая тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей, высвобождение медиаторов тучных клеток и экссудацию плазмы. β 1-адренорецепторы расположены в основном в сердце и в почках [43].

β 2-адренорецепторы расположены в легких, желудочно-кишечном тракте, печени, матке, гладких мышцах сосудов и скелетных мышцах [43]. β 3-адренорецепторы расположены в жировых клетках. Более 90% всех β -рецепторов в легких человека расположены в альвеолах, где преобладает β 2-подтип (70%) [43].

Однако β 1- и β 2-подтипы также сосуществуют и равномерно распределяются в альвеолярных стенках. β 2-адренорецепторы экспрессируются всеми клетками иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки (ДК) и макрофаги [46].

Бета-блокаторы — это класс лекарств, которые широко используются для лечения нарушений сердечного ритма, гипертонии и для защиты сердца от повторного инфаркта

миокарда. Существует две основные категории бета-блокаторов: неселективные и селективные. К первой группе относятся более старые молекулы, такие как пропранолол, нандол, тимол и др., обладающие разной степенью сродства к β_2 -АР и β_1 -АР; более селективные препараты второго поколения, такие как метопролол и ацебутолол и т.д. специфичны для β_1 -АР. После появления кардиоселективных бета-блокаторов неселективные не используются часто для лечения сердечных заболеваний, так как селективные имеют меньше побочных эффектов. Тем не менее, они все еще используются для лечения ряда других состояний, таких как синдром удлиненного интервала QT, расширение аорты при синдроме Марфана, цирроз печени для уменьшения портальной гипертензии и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода [3, 12].

Цитокиновый шторм представляет собой системный воспалительный синдром, характеризующийся высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. Цитокиновый шторм представляет собой аномальную иммунологическую гиперактивацию с участием патогенов, аутоиммунных реакций [15, 25].

При COVID-19 повышаются содержание в крови провоспалительных цитокинов, включая IL-6, TNF- α , IL-1 β и воспалительный белок макрофагов (MIP). При цитокиновом шторме активируются также и плазмобласты, CD4 и CD8 и другие иммунные клетки [19].

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и АПФ2 на пораженных клетках вызывает повреждение клеток, а также высвобождение сигналов повреждения и воспаления. Упомянутые сигналы активируют макрофаги для высвобождения хемокинов и провоспалительных цитокинов, которые вызывают рекрутирование и активацию Т-клеток [35]. Кроме того, шиповидный белок SARS-CoV-2 может активировать CD147 и толл-подобный рецептор 4 (TLR4), что приводит к стимуляции миелоидной дифференцировки, что провоцирует ядерный фактор каппа В (NF- κ B), который стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов и развитие цитокинового шторма [20].

Интересно, что адренергические рецепторы связаны с иммунологическими нарушениями и развитием иммуноопосредованного острого повреждения легких, поскольку 90% β -рецепторов расположены в альвеолах легких с преобладанием β_2 -рецепторов (70%) [33]. β_2 -рецепторы экспрессируются всеми иммунными клетками, особенно макрофагами, дендритными клетками и лимфоцитами [27].

Следовательно, сигнальный путь β_2 -рецепторов играет решающую роль в продукции провоспалительных цитокинов, активации макрофагов и В-клеток. В-клетки участвуют в выработке антител, которые усугубляют воспаление [46].

Таким образом, β_2 -агонисты могут вызывать альвеолярное воспаление и тромбоз легочных микрососудов за счет ускоренного высвобождения IL-6 [23].

Nossent A. et al. наблюдали, что β_2 -агонисты увеличивают риск венозного тромбоза за счет активации фактора фон Виллебранда и фактора VIII [36].

Кроме того, активация рецепторов β_2 приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) и индукции окислительного стресса. Окислительный стресс, в свою очередь, активирует высвобождение IL-6, усиление иммунного ответа Th2 и ингибирование гамма-интерферона (INF- γ) [24].

ББ оказывают противовоспалительное действие за счет снижения высвобождения IL-6 и TNF- α с ингибированием NF- κ B и сигнальной трансдукции и активатора транскрипции 3 (STAT3) [48].

Эти провоспалительные цитокины и воспалительные сигнальные пути мощно активируются при прогрессировании цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19

[32]. Таким образом, ББ могут ослаблять развитие цитокинового шторма у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [21]. Кроме того, ББ могут уменьшать коагулопатию, вызванную SARS-CoV-2, и протромботические осложнения за счет ингибирования агрегации тромбоцитов и фактора VIII [41].

ББ облегчают дисфункцию эндотелия и микрососудов, связанные с коагулопатией при COVID-19, путем подавления фактора роста эндотелия сосудов [39].

Также известно, что антагонисты бета-адренорецепторов влияют на агрегацию тромбоцитов, и метаанализ, опубликованный в 2014 г., показал, что они снижают агрегацию тромбоцитов на 13% (95% ДИ = 8–17%, стандартизированная разница средних = -0,54, 95% ДИ = от -0,85 до -0,24, $P < 0,0001$) [22].

В частности, неселективные липофильные ББ (включая пропранолол) снижали агрегацию тромбоцитов в большей степени, чем селективные нелипофильные ББ. Кроме того, неселективные ББ доказали свою эффективность в отношении острого протромботического ответа на психосоциальный стресс и повышенные уровни фактора VIII:C в плазме у пациентов с тромбозом глубоких вен [30, 42].

Цитокиновый шторм также развивается из-за активации инфламмосомы под-подобного рецептора пирина 3 (NLRP3) вирусом SARS-CoV-2 [26].

Gao J. Et al. обнаружили, что небиволол ингибирует инфламмосому NLRP3 при ремоделировании сосудов, вызванном ожирением, у экспериментальных животных [28].

Таким образом, ББ могут иметь потенциальные преимущества в смягчении прогрессирования цитокинового шторма, опосредованного SARS-CoV-2. Гиперкатехоламинемия активирует РААС с высвобождением провоспалительных цитокинов [16-18].

Поэтому ББ за счет ингибирования высвобождения ренина и подавления РААС могут ослаблять высвобождение провоспалительных цитокинов и развитие цитокинового шторма [31].

Кроме того, синдром активации макрофагов, развивающийся у тяжело пораженных Covid-19 приводит к острому повреждению легких, острому респираторному дистресс синдрому и полиорганной недостаточности [34].

В исследовании Xia Y. et al. показано, что высокие уровни циркулирующих катехоламинов связаны с активацией макрофагов и высвобождением провоспалительных цитокинов [47]. Проспективное исследование с участием 32 пациентов с иммуноопосредованной дилатационной кардиомиопатией показало, что терапия ББ снижает провоспалительный TNF- α . ББ увеличивают противовоспалительный IL-10 за счет ингибирования активации макрофагов [37]. Таким образом, ББ могут уменьшать развитие синдрома активации макрофагов за счет ингибирования их активации и высвобождения провоспалительных цитокинов [40].

В статье Vasanthakumar N. указывается, что ББ улучшают оксигенацию, уменьшают бронхиальную секрецию, ингибируют проникновение SARS-CoV-2 через ACE2 и CD147, ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов, уменьшают развитие отека легких и ОРДС, ингибируют развитие эндотелиальной дисфункции и коагулопатии, блокируют пролиферацию SARS-CoV-2 и, наконец, подавляют инфламмосому NLRP3 и передачу сигналов NF- κ B [41].

Кроме того, Shaashua L. и соавторы предположили наличие положительного синергетического эффекта противовоспалительных и бета-блокаторов при одновременном

применении этих препаратов [38]. Таким образом, ББ имеют множественный, в том числе и противовоспалительный, потенциал при использовании у пациентов с COVID-19.

Сигналы $\beta 2$ -рецепторов могут быть важнейшей мишенью для разработки новых стратегий, направленных на блокирование или замедление перехода патологического процесса при новой коронавирусной инфекции к гипервоспалительному каскаду с развитием цитокинового шторма за счет снижения активации ответа Th17 и высвобождения воспалительных цитокинов и предотвращения тромбоэмболических осложнений. Следует указать на необходимость проведения проспективных исследований, чтобы подтвердить потенциальную роль ББ с учетом потенциальных противовоспалительных механизмов, которые могут сбалансировать иммунную систему против SARS-CoV2, уменьшая воспаление, которое является смертельным для пациентов, но в то же время сохраняя цитокины, полезные для уничтожения вируса при COVID-19.

Список литературы:

1. Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Муркамилова Ж. А., Кудайбергенова И. О., Маанаев Т. И., Сабилов И. С., Юсупов Ф. А. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): течение и отдаленные последствия // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. С. 271-291. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/24>
2. Муркамилов И. Т., Сабилов И. С., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А. Клинико-функциональные проявления COVID-19 у лиц молодого возраста: в фокусе субклиническое поражение почек // The Scientific Heritage. 2021. №70-2. С. 26-34. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-70-2-26-34>
3. Муркамилов И. Т., Сабилов И. С., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Фактор роста эндотелия сосудов при новой коронавирусной болезни-2019 (COVID-19), осложненной пневмонией // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24. №6. С. 3-10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-06-01>
4. Сабилов И. С. Кавасаки-подобный синдром при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. 2021. Т. 21. №1. С. 74-81.
5. Сабилов И. С., Абдувахатов Б. З., Мамедова К. М., Султанова М. С., Сабирова А. И. Геронтологические аспекты клинико-патогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2021. №61-2. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53>
6. Сабилов И. С., Кожоева М. З., Ибадуллаев Б. М., Мадаминов Ж. Б. Саркопения и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2021. №63-2. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-63-2-39-46>
7. Сабилов И. С., Мамедова К. М., Султанова М. С., Кожоева М. З., Ибадуллаев Б. М. Ожирение и новая коронавирусная инфекция (COVID-19): взаимовлияние двух пандемий // The Scientific Heritage. 2021. №63-2. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-63-2-30-38>
8. Сабилов И. С., Мамедова К. М., Султанова М. С., Кожоева М. З., Ибадуллаев Б. М. Роль и значение гипоксического компонента в развитии осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2021. №62-2. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-62-2-21-28>
9. Сабилов, И. С., Муркамилов, И. Т., Фомин, В. В., Сабирова, А. И., Мамытова, А. Б., & Юсупов, Ф. А. Стероидно-индуцированный диабет: современный взгляд на проблему и

возможности терапии // The Scientific Heritage. 2021. №70-2. С. 35-41.
<https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-70-2-35-41>

10. Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Кардиопротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (фокус на эмпафлифлозин) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021. Т. 10. №3. С. 79-89.
<https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-3-79-89>

11. Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Сабирова А. И. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбоэмболических осложнений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2021. №60-2. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-38-46>

12. Сабиров И. С., Орозматов Т. Т., Галаутдинов Р. Ф. Факторы сердечно-сосудистого риска при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на фоне сахарного диабета // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. 2021. Т. 21. №5. С. 68-78.

13. Сабирова А. И., Мамытова А. Б., Акрамов И., Сабиров И. С. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и сахарный диабет: взгляд стоматолога // The Scientific Heritage. 2021. №58-2. С. 44-51. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-58-2-44-51>

14. Фазылов Н. М. Показатели жесткости артерий, как параметры прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений // The Scientific Heritage. 2021. №65-2. С. 48-54.
<https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-65-2-48-54>

15. Цой Л. Г., Сабиров И. С., Полупанов А. Г. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, осложненной хронической сердечной недостаточностью в процессе лечения бета-блокатором бисопрололом // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. 2021. Т. 21. №1. С. 93-97.

16. Цой Л. Г., Назиров Д. И., Мирзалиева Г., Сабиров И. Повышение активности симпатической нервной системы при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. 2018. №18(6). С. 102-104.

17. Цой Л. Г., Сабиров И. С. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. 2017. №17(3). С. 74-78.

18. Цой Л. Г., Сабиров И. С., Полупанов А. Г. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, осложненной хронической сердечной недостаточностью в процессе лечения бета-блокатором бисопрололом // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. 2021. №21(1). С. 93-97.

19. Al-Kuraishy H., Al-Gareeb A., Alkazmi L. et al. Levamisole Therapy in COVID-19. *Viral Immunol.* 2021;12. DOI: 10.1089/vim.2021.0042

20. Al-Kuraishy H., Al-Gareeb A., Alzahrani K. et al. The Potential Role of Neopterin in Covid-19: A New Perspective. *Molecul Cellul Bioch.* 2021;476(11):4161–6. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04232-z>

21. Barbieri A., Robinson N., Palma G. et al. Can Beta-2-Adrenergic Pathway Be a New Target to Combat SARS-CoV-2 Hyperinflammatory Syndrome? - Lessons Learned From Cancer. *Front. Immunol.* 2020;11:588724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588724>.

22. Bonten T., Plaizier C., Snoep J. et al. Effect of β -blockers on platelet aggregation: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78: 940–9. <https://doi.org/10.1111/bcp.12404>

23. Budinger G., Mutlu G.. Reply: β 2-Agonists and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(11):1448. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0644LE>
24. Changotra H., Jia Y., Moore T. et al. Type I and Type II Interferons Inhibit the Translation of Murine Norovirus Proteins. *J Virol.* 2009; 83(11): 5683–92. <https://doi.org/10.1128/JVI.00231-09>
25. Fajgenbaum D., June C. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2255–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
26. Freeman T., Swartz T. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1518. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518>
27. Gálvez I., Martín-Cordero L., Hinchado M. et al. Obesity Affects β 2 Adrenergic Regulation of the Inflammatory Profile and Phenotype of Circulating Monocytes From Exercised Animals. *Nutrients.*2019; 11(11): 2630. <https://doi.org/10.3390/nu11112630>
28. Gao J., Xie Q., Wei T. et al. Nebivolol Improves Obesity-Induced Vascular Remodeling by Suppressing NLRP3 Activation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019; 73(5): 326–33. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000667>
29. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *J Med Virol.* 2020; 2019: 0–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
30. Hoppener M., Kraaijenhagen R., Hutten B. et al. Beta-receptor blockade decreases elevated plasma levels of factor VIII: C in patients with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1316–20. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00851.x>
31. Jin P., Zhao T., Wei Y., Zhao F. Efficacy of Beta-Blockers in the Treatment of Sepsis. *Banglad J Pharmacol.* 2021; 316(1): 1–8. <https://doi.org/10.3329/bjp.v16i1.46001>
32. Kim K., Park Y., Jang H. et al. Rugosic Acid A, Derived From *Rosa rugosa* Thunb., Is Novel Inhibitory Agent for NF- κ b and IL-6/STAT3 Axis in Acute Lung Injury Model. *Phytother Res.* 2020; 34(12): 3200-10. <https://doi.org/10.1002/ptr.6767>
33. Lamyel F., Warnken-Uhlich M., Seemann W. et al. The β 2-Subtype of Adrenoceptors Mediates Inhibition of Pro-Fibrotic Events in Human Lung Fibroblasts. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2011; 384(2): 133. <https://doi.org/10.1007/s00210-011-0655-5>
34. McGonagle D., Ramanan A., Bridgewood C. Immune Cartography of Macrophage Activation Syndrome in the COVID-19 Era. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 5:1–3. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00571-1>
35. Moradian N., Gouravani M., Salehi M. et al. Cytokine Release Syndrome: Inhibition of Pro-Inflammatory Cytokines as a Solution for Reducing COVID-19 Mortality. *Eur Cytokine Netw.* 2020;31(3):81–93. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0451>
36. Nossent A., Dai L., Rosendaal F. et al. Beta 2 Adrenergic Receptor Polymorphisms: Association With Factor VIII and Von Willebrand Factor Levels and the Risk of Venous Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(2): 405-7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01109.x>
37. Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. et al. Effect of Beta-Blockers on Circulating Levels of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(2): 412-7. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01121-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01121-9)
38. Shaashua L., Shabat-Simon M., Haldar R. et al. Perioperative COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(16): 4651-4661. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0152>

39. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant Treatment is Associated With Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients With Coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5): 1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
40. Upadhyayula S., Kasliwal R. Covid Cardiology: A Neologism for an Evolving Subspecialty. *J Clin Prev Cardiol.* 2020;9(2):40–4.
41. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients. *Bioessays.* 2020; 42(11): e2000094. <https://doi.org/10.1002/bies.202000094>
42. von Känel R., Kudielka B., Helfricht S. et al. The effects of aspirin and nonselective beta blockade on the acute prothrombotic response to psychosocial stress in apparently healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008; 51:231–8. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318161ea63>
43. Wachter S., Gilbert E. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application. *Cardiology.* 2012; 122(2): 104-12. <https://doi.org/10.1159/000339271>
44. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(1): 17-41. <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>
45. Wu D., Yang X. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3): 368-370. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
46. Wu L., Tai Y., Hu S. et al. Bidirectional Role of β 2-Adrenergic Receptor in Autoimmune Diseases. *Front Pharmacol.* 2018; 9:1313. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01313>
47. Xia Y., Wei Y., Li Z. et al. Catecholamines Contribute to the Neovascularization of Lung Cancer via Tumor-Associated Macrophages. *Brain Behav Immun.* 2019; 81: 111–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.004>
48. Zhou L., Li Y., Li X. et al. Propranolol Attenuates Surgical Stress–Induced Elevation of the Regulatory T Cell Response in Patients Undergoing Radical Mastectomy. *J Immunol.* 2016; 196(8): 3460–9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501677>

References:

1. Murkamilov, I., Aitbaev, K., Murkamilova, Zh., Kudaibergenova, I., Maanaev, T., Sabirov, I., & Yusupov, F. (2021). Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Course and Long-term Consequences. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9), 271-291. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/24>
2. Murkamilov, I. T., Sabirov, I. S., Fomin, V. V., Kudaibergenova, I. O., & Yusupov, F. A. (2021). Clinical and functional manifestations of covid-19 in young persons: subclinical kidney damage in the focus. *The Scientific Heritage*, (70-2), 26-34. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-70-2-26-34>
3. Murkamilov, I. T., Sabirov, I. S., Fomin, V. V., Kudaibergenova, I. O., Murkamilova, Zh. A., & Yusupov, F. A. (2021). Growth factor of vessel endothelium in new coronaviral disease - 2019 (COVID-19) complicated with pneumoni. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*, 24(6), 3-10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-06-01>
4. Sabirov, I. S. (2021). Kawasaki-podobnyi sindrom pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo universiteta*, 21(1), 74-81.
5. Sabirov, I. S., Abduvakhapov, B. Z., Mamedova, K. M., Sultanova, M. S., & Sabirova, A. I. (2021). Gerontologicheskie aspekty kliniko-patogeneticheskikh osobennostei novoi

- koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *The Scientific Heritage*, (61-2). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53>
6. Sabirov, I. S., Kozhoeva, M. Z., Ibadullaev, B. M., & Madaminov, Zh. B. (2021). Sarkopeniya i novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19). *The Scientific Heritage*, (63-2). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-63-2-39-46>
7. Sabirov, I. S., Mamedova, K. M., Sultanova, M. S., Kozhoeva, M. Z., & Ibadullaev, B. M. (2021). Ozhirenie i novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): vzaimovliyanie dvukh pandemii. *The Scientific Heritage*, (63-2). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-63-2-30-38>
8. Sabirov, I. S., Mamedova, K. M., Sultanova, M. S., Kozhoeva, M. Z., & Ibadullaev, B. M. (2021). Rol' i znachenie gipoksicheskogo komponenta v razvitii oslozhnenii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *The Scientific Heritage*, (62-2). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-62-2-21-28>
9. Sabirov, I. S., Murkamilov, I. T., Fomin, V. V., Sabirova, A. I., Mamytova, A. B., & Yusupov, F. A. (2021). Steroidno-indutsirovannyi diabet: sovremennyyi vzglyad na problemu i vozmozhnosti terapii. *The Scientific Heritage*, (70-2), 35-41. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-70-2-35-41>
10. Sabirov, I. S., Murkamilov, I. T., & Fomin, V. V. (2021). Kardioprotektivnyi potentsial inhibitorov natrii-glyukoznogo kotransportera (fokus na empaflozin). *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*, 10(3), 79-89. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-3-79-89>
11. Sabirov, I. S., Murkamilov, I. T., Fomin, V. V., & Sabirova, A. I. (2021). Prognosticheskoe znachenie D-dimera v razvitii tromboembolicheskikh oslozhnenii pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *The Scientific Heritage*, (60-2). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-38-46>
12. Sabirov, I. S., Orozmatov, T. T., & Galautdinov, R. F. (2021). Faktory serdechno-sosudistogo riska pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) na fone sakharnogo diabeta. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo universiteta*, 21(5), 68-78.
13. Sabirova, A. I., Mamytova, A. B., Akramov, I. A., & Sabirov, I. S. (2021). Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) i sakharnyi diabet: vzglyad stomatologa. *The Scientific Heritage*, (58-2), 44-51. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-58-2-44-51>
14. Fazylov, N. M., Orozmatov, T. T., Sabirov, I. S., Khasanova, Sh. Sh., & Sabirova, A. I. (2021). Pokazateli zhestkosti arterii, kak parametry prognoza razvitiya serdechno-sosudistykh oslozhnenii. *The Scientific Heritage*, (65-2), 48-54. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-65-2-48-54>
15. Tsoi, L. G., Sabirov, I. S., & Polupanov, A. G. (2021). Sostoyanie endotelial'noi funktsii u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa pozhilogo vozrasta, oslozhnennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu v protsesse lecheniya beta-blokatorom bisoprololom. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo universiteta*, 21(1), 93-97.
16. Tsoi L.G., Nazirov D.I., Mirzalieva G., Sabirov I. Povyshenie aktivnosti simpaticheskoi nervnoi sistemy pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh pozhilogo vozrasta. *Vestnik Kirgizsko-Rossiiskogo Slavyanskogo universiteta*. 2018; 18(6): 102-104.
17. Tsoi L.G., Sabirov I.S. Osobennosti techeniya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u lits pozhilogo vozrasta. *Vestnik Kirgizsko-Rossiiskogo Slavyanskogo universiteta*. 2017; 17(3): 74-78.

18. Tsoi L.G., Sabirov I.S., Polupanov A.G. Sostoyanie endotelial'noi funktsii u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa pozhilogo vozrasta, oslozhnennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu v protsesse lecheniya beta-blokatorom bisoprololom. Vestnik Kirgizsko-Rossiiskogo Slavyanskogo universiteta. 2021;21(1):93-97.
19. Al-Kuraishy H., Al-Gareeb A., Alkazmi L. et al. Levamisole Therapy in COVID-19. *Viral Immunol.* 2021;12. DOI: 10.1089/vim.2021.0042
20. Al-Kuraishy H., Al-Gareeb A., Alzahrani K. et al. The Potential Role of Neopterin in Covid-19: A New Perspective. *Molecul Cellul Bioch.* 2021; 476(11): 4161–6. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04232-z>
21. Barbieri A., Robinson N., Palma G. et al. Can Beta-2-Adrenergic Pathway Be a New Target to Combat SARS-CoV-2 Hyperinflammatory Syndrome? - Lessons Learned From Cancer. *Front. Immunol.* 2020;11:588724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588724>.
22. Bonten T., Plaizier C., Snoep J. et al. Effect of β -blockers on platelet aggregation: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78: 940–9. <https://doi.org/10.1111/bcp.12404>
23. Budinger G., Mutlu G.. Reply: β 2-Agonists and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1448. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0644LE>
24. Changotra H., Jia Y., Moore T. et al. Type I and Type II Interferons Inhibit the Translation of Murine Norovirus Proteins. *J Virol.* 2009; 83(11): 5683–92. <https://doi.org/10.1128/JVI.00231-09>
25. Fajgenbaum D., June C. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
26. Freeman T., Swartz T. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1518. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518>
27. Gálvez I., Martín-Cordero L., Hinchado M. et al. Obesity Affects β 2 Adrenergic Regulation of the Inflammatory Profile and Phenotype of Circulating Monocytes From Exercised Animals. *Nutrients.*2019;11(11):2630. <https://doi.org/10.3390/nu11112630>
28. Gao J., Xie Q., Wei T. et al. Nebivolol Improves Obesity-Induced Vascular Remodeling by Suppressing NLRP3 Activation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;73(5):326–33. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000667>
29. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *J Med Virol.* 2020;2019:0–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
30. Hoppener M., Kraaijenhagen R., Hutten B. et al. Beta-receptor blockade decreases elevated plasma levels of factor VIII: C in patients with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1316–20. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00851.x>
31. Jin P., Zhao T., Wei Y., Zhao F. Efficacy of Beta-Blockers in the Treatment of Sepsis. *Banglad J Pharmacol.* 2021;316(1):1–8. <https://doi.org/10.3329/bjp.v16i1.46001>
32. Kim K., Park Y., Jang H. et al. Rugosic Acid A, Derived From *Rosa rugosa* Thunb., Is Novel Inhibitory Agent for NF- κ b and IL-6/STAT3 Axis in Acute Lung Injury Model. *Phytother Res.* 2020;34(12):3200-10. <https://doi.org/10.1002/ptr.6767>
33. Lamyel F., Warnken-Uhlich M., Seemann W. et al. The β 2-Subtype of Adrenoceptors Mediates Inhibition of Pro-Fibrotic Events in Human Lung Fibroblasts. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2011;384(2):133. <https://doi.org/10.1007/s00210-011-0655-5>

34. McGonagle D., Ramanan A., Bridgewood C. Immune Cartography of Macrophage Activation Syndrome in the COVID-19 Era. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;5:1–3. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00571-1>
35. Moradian N., Gouravani M., Salehi M. et al. Cytokine Release Syndrome: Inhibition of Pro-Inflammatory Cytokines as a Solution for Reducing COVID-19 Mortality. *Eur Cytokine Netw.* 2020;31(3):81–93. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0451>
36. Nossent A., Dai L., Rosendaal F. et al. Beta 2 Adrenergic Receptor Polymorphisms: Association With Factor VIII and Von Willebrand Factor Levels and the Risk of Venous Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):405-7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01109.x>
37. Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. et al. Effect of Beta-Blockers on Circulating Levels of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):412-7. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01121-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01121-9)
38. Shaashua L., Shabat-Simon M., Haldar R. et al. Perioperative COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4651-4661. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0152>
39. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant Treatment is Associated With Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients With Coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
40. Upadhyayula S., Kasliwal R. Covid Cardiology: A Neologism for an Evolving Subspecialty. *J Clin Prev Cardiol.* 2020;9(2):40.
41. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients. *Bioessays.* 2020;42(11):e2000094. <https://doi.org/10.1002/bies.202000094>
42. von Känel R., Kudielka B., Helfricht S. et al. The effects of aspirin and nonselective beta blockade on the acute prothrombotic response to psychosocial stress in apparently healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51:231–8. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318161ea63>
43. Wachter S., Gilbert E. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application. *Cardiology.* 2012;122(2):104-12. <https://doi.org/10.1159/000339271>.
44. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):17-41. <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>
45. Wu D., Yang X. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-370. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
46. Wu L., Tai Y., Hu S. et al. Bidirectional Role of β 2-Adrenergic Receptor in Autoimmune Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1313. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01313>
47. Xia Y., Wei Y., Li Z. et al. Catecholamines Contribute to the Neovascularization of Lung Cancer via Tumor-Associated Macrophages. *Brain Behav Immun.* 2019;81:111–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.004>

48. Zhou L., Li Y., Li X. et al. Propranolol Attenuates Surgical Stress–Induced Elevation of the Regulatory T Cell Response in Patients Undergoing Radical Mastectomy. *J Immunol.* 2016;196(8):3460–9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501677>

*Работа поступила
в редакцию 18.03.2022 г.*

*Принята к публикации
23.03.2022 г.*

Ссылка для цитирования:

Шерали М., Голдыш Ю., Мамыева А., Кусеинова Н., Акаев К., Сабирова А. Противовоспалительные эффекты бета-адреноблокаторов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №5. С. 379-391. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/43>

Cite as (APA):

Sheraly, M., Goldysh, Yu., Mamyeva, A., Kuseinova, N., Akaev, K., & Sabirova, A. (2022). Anti-inflammatory effects of beta-blockers in novel coronavirus infection (COVID-19). *Bulletin of Science and Practice*, 8(5), 379-391. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/43>