

ФИБРОЗ ЛЕГКИХ У ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19: ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНОВЫХ ДЕАЦЕТИЛАЗ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ

К.А. Айтбаев

д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии, НИИ молекулярной биологии и медицины;
член правления Общества специалистов по хронической болезни почек (г. Бишкек, Кыргызстан)
ORCID:0000-0003-4973-039X
E-mail: kaitbaev@yahoo.com

И.Т. Муркамилов

к.м.н., и.о. доцента кафедры факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева;
ст. преподаватель, ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет»;
нефролог, Председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек (г. Бишкек, Кыргызстан)
ORCID: 0000-0001-8513-9279
E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Ж.А. Муркамилова

аспирант, кафедра терапии №2,
ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет» (г. Бишкек, Кыргызстан)
ORCID: 0000-0002-7653-0433
E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru

В.В. Фомин

д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
зав. кафедрой факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского;
проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2682-4417
E-mail: fomin@mma.ru

И.О. Кудайбергенова

д.м.н., профессор,
ректор Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (г. Бишкек, Кыргызстан)
ORCID:0000-0003-3007-8127
E-mail: k_i_o2403@mail.ru

Ф.А. Юсупов

д.м.н., профессор,
зав. кафедрой неврологии, психиатрии и нейрохирургии, Ошский государственный университет;
член правления Общества специалистов по хронической болезни почек;
главный невролог Южного региона Кыргызстана (г. Ош, Кыргызстан)
ORCID:0000-0003-0632-6653
E-mail: furcat_y@mail.ru

За последние двадцать лет мир стал свидетелем нескольких вирусных эпидемий, таких как эпидемии коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), вируса гриппа А подтипа H1N1, коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), а недавно и нового коронавируса SARS-CoV-2, вызвавшего заболевание COVID-19. Последняя эпидемия оказалась наиболее разрушительной и унесла с собой более 2 млн человеческих жизней. Сегодняшние усилия в борьбе с COVID-19 направлены, в основном, на контроль распространения коронавируса и определение эффективных вариантов лечения. Между тем анализ данных, касающихся долговременных клинических последствий предыдущих коронавирусных инфекций (SARS-CoV и MERS-CoV), показывает, что с выведением вируса из организма патологический процесс во многих случаях не завершается и может перерасти в длительное поражение легких, в частности, фиброзное интерстициальное заболевание, или фиброз легких. Таким образом, фиброз легких может стать постоянной проблемой у пациентов, выздоровевших от COVID-19. Поэтому необходимо уже сейчас определить стратегию превентивных мер как по противодействию развития фиброза легких у пациентов с COVID-19 в период стационарного лечения, так и по недопущению его возникновения и прогрессирования в отдаленной перспективе. Такие антифибротические препараты, как пирфенидон и нинтеданиб показали свою эффективность в снижении скорости ухудшения функции легких, тем не менее результаты их применения не дали существенного улучшения в вы-

здоровлении пациентов. Кроме того, прием этих препаратов был связан с развитием серьезных побочных эффектов. В этой связи, цель работы – рассмотреть возможность использования ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC, histone deacetylase) в качестве альтернативной эпигенетической стратегии терапии для предотвращения развития или прогрессирования легочного фиброза у выздоровевших пациентов с SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, легочный фиброз, TGF- β , ингибиторы HDAC, эпигенетика.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Фиброз легких у перенесших COVID-19: ингибиторы гистоновых деацетилаз как перспективная терапевтическая стратегия. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(8):3–12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-01>

Несмотря на предпринимаемые усилия, коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19) продолжает распространяться по всему миру. Коронавирус 2 тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), явившийся причиной пандемии COVID-19, по своему генетическому составу и клиническим проявлениям имеет сходство с другим коронавирусом SARS-CoV, вызвавшим вспышку респираторного заболевания в 2013 г. [1]. Клинические проявления COVID-19, при отсутствии должного лечения, приводят к острой дыхательной недостаточности и смертности. Вместе с тем риск смертности повышен у пожилых пациентов и людей с уже существующими медицинскими проблемами, такими как пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и рак [2].

Большая часть усилий в борьбе с COVID-19 в настоящее время направлена на контроль распространения коронавируса и определение эффективных вариантов лечения. Между тем анализ данных относительно долговременных клинических последствий предыдущих коронавирусных инфекций (SARS-CoV и MERS-CoV) показывает, что у значительной части пациентов, выздоровевших от COVID-19, может развиваться в последующем длительное поражение легких, в частности легочный фиброз. Поскольку число выздоровевших лиц во всем мире исчисляется десятками миллионов, то в ближайшие месяцы или годы медицина может столкнуться с новой большой проблемой – необходимостью реабилитации и восстановления функции легких у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Интересно, что ингибиторы HDAC, по данным литературы, проявляют многообещающие антифиброзные эффекты, главным образом за счет подавления передачи сигналов трансформирующего фактора роста *beta* 1 (TGF- β , transforming growth factor beta 1). Представлено обсуждение развития долгосрочных легочных аномалий у пациентов, перенесших коронавирусные инфекции (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2), а также

рассмотрены возможности альтернативного подхода к терапии фиброза легких – использованию ингибиторов HDAC.

ЛЕГОЧНЫЕ АНОМАЛИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV И MERS-CoV

Поскольку новый SARS-CoV-2 генетически подобен предыдущим штаммам коронавируса, таким как SARS-CoV и MERS-CoV, то можно ожидать, что и клинические проявления в легких у людей, инфицированных SARS-CoV-2, будут аналогичными клиническим проявлениям SARS и MERS. Кроме того, есть высокая вероятность, что и отдаленные последствия коронавирусной инфекции для пациентов, выздоровевших от COVID-19, будут аналогичными последствиям у лиц, выздоровевших от SARS-CoV и MERS-CoV.

Jiang Gu с соавт. исследовали возможные стадии патогенных изменений, ведущих к легочной дисфункции при заражении SARS-CoV. Было показано, что легочные проявления инфекции SARS-CoV начинаются с появления отека, за которым следует повреждение альвеолярного эпителия и образование фиброзного рубца. По мере прогрессирования заболевания развиваются интерстициальный фиброз, фиброз воздушного пространства и пневмоцитарная гиперплазия. Кроме того, при тяжелой форме SARS наблюдается выраженный и обширный фиброз [3]. Отчеты по долгосрочной компьютерной томографии (КТ) и результатам проспективных исследований у пациентов, перенесших SARS-CoV, довольно скудны. Так, в исследовании, включавшем 71 пациента, перенесшего инфекцию SARS примерно 15 лет тому назад, интерстициальные аномалии в легких были обнаружены у 4,6% [4]. Развитию легочного фиброза способствовало увеличение тяжести инфекции SARS. Фиброз быстро прогрессировал у пациентов с тяжелой формой атипичной пневмонии, которые имели сопутствующие заболевания, требо-

вали расширенной респираторной поддержки длительно пребывали в больнице. В этом исследовании на момент постановки диагноза SARS пациенты (средний возраст 71 год) уже имели сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, бронхолегочные и хронические заболевания печени). Продолжительность лечения в стационаре составляла до 20 дней, а время нахождения пациентов на искусственной вентиляции легких – в среднем 10 дней [5]. В другом проспективном исследовании по изучению отдаленных результатов 62% выздоровевших пациентов с SARS показали развитие легочного фиброза. Помимо этого, пациенты (средний возраст 39 лет) с признаками фиброза находились в стационаре в среднем 22,3 дня по сравнению с 16,4 днями для пациентов без признаков фиброза. Другие факторы, такие как процент госпитализаций в реанимацию (26,6% против 11,1%), пиковое рентгенологическое помутнение (13,6% против 10,8%) и количество аномальных сегментов на КТ (10,8 против 4,7), были выше в группе с фиброзом по сравнению с группой без фиброза [6].

В еще одном 15-летнем проспективном исследовании, в котором участвовало 78 медицинских работников, инфицированных SARS, было установлено, что к концу 15-летнего периода наблюдения пациенты с ранним диагнозом и лечением показали лучшее восстановление после повреждения легких и лучшую легочную функцию, чем пациенты с поздним диагнозом, что указывает на то, что улучшение легочной функции возможно при эффективном лечении на ранней стадии инфекции [4].

Также были предприняты попытки сопоставить результаты КТ грудной клетки с тестами функции легких и другими клиническими параметрами в период проспективного наблюдения (через 3 и 6 месяцев) за пациентами (средний возраст 39,4 года), выздоровевшими от тяжелой атипичной пневмонии [7]. Доступные данные КТ за период в 84 месяца после выписки пациентов из стационара выявили характерные аномалии, указывающие на фиброз легких [8], и эти наблюдаемые КТ-презентации были очень похожи на результаты КТ, которые обычно можно увидеть в первые дни инфекции [9]. Данный факт означает, что фиброз легких может стать постоянной проблемой у пациентов, перенесших COVID-19, и медицина в скором будущем может столкнуться с новой большой проблемой – необходимостью

реабилитации и восстановления функции легких у выздоровевших от COVID-19 пациентов. И эта проблема в большей степени будет разрешима, если необходимые терапевтические усилия будут предприняты на ранних стадиях болезни. Что касается инфекции у детей, то легочные аномалии сохранялись у 32% детей даже через 12 месяцев с момента постановки диагноза [10]. В другом проспективном исследовании из 36 взрослых пациентов, выздоровевших от MERS, 33% указали на фиброз легких в течение 32–320 дней после выписки из стационара [11].

ПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ И РАЗВИТИЕ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА ПРИ SARS-CoV-2

Эпителиальные клетки носовой полости человека являются основными воротами проникновения SARS-CoV-2 в дыхательные пути. По мере того, как вирус мигрирует в нижние дыхательные пути, он заражает клетки легких альвеолярного типа II [12, 13], что приводит к развитию отека, дегенерации эпителиальной выстилки альвеол с последующим появлением гиалиновых мембран в поврежденном альвеолярном пространстве, и, как следствие, нарушению газообмена [14]. По мере прогрессирования заболевания, в месте повреждения наблюдается ряд воспалительных реакций, таких как чрезмерная продукция цитокинов и усиленный приток воспалительных клеток; все эти явления приводят к тяжелому рубцеванию легочной ткани и фиброзу из-за отложения коллагена, ухудшению функции легких и, в конечном итоге, к дыхательной недостаточности [15–19].

Как известно, фиброзные изменения могут быть результатом инфекционных или неинфекционных агентов. Миофибробласты – первичный тип клеток, ответственных за фиброзную ткань, которые обладают повышенной фиброзной, сократительной и миграционной активностью [20]. После повреждения ткани миофибробласты уже могут происходить из большого количества типов клеток, включая эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты. Эти клетки могут способствовать отложению коллагена в экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). В отличие от нормального процесса заживления ран, образование миофибробластов в сочетании с продукцией ЭЦМ вовлечено в легочный фиброгенез [21]. Эти миофибробласты, в свою очередь, для дальнейшего усиления фиброзного процесса секретируют несколько ме-

диаторов, включая TGF- β 1. Дисбаланс в экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), которые необходимы для индукции апоптоза в поврежденных клетках и ремоделирования ткани, также является основным фактором, способствующим развитию фиброза легких [22].

Имеющиеся в настоящее время данные относительно COVID-19 свидетельствуют, что фиброз легких играет важную патологическую роль у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 [23]. Также показано, что фиброз является причиной смертности от COVID-19, в связи с чем предлагалось использовать противфиброзные средства для лечения пациентов, выздоровевших от COVID-19 [24]. По результатам одного исследования, примерно у 41% людей, инфицированных SARS-CoV-2, развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), а риск прогрессирования ОРДС и последующей смерти значительно увеличивался у пациентов пожилого возраста [25]. Учитывая тот факт, что фиброз легких является признанным исходом ОРДС и может вызывать тяжелые расстройства в долгосрочной перспективе, важно изучить возможные стратегии эффективного лечения легочного фиброза у пациентов, перенесших COVID-19.

Поскольку еще слишком рано ожидать обширных данных проспективных исследований по отдаленным результатам у пациентов, перенесших COVID-19, последнее исследование, выполненное в г. Ухани, предприняло попытку понять дальнейшее развитие легочного фиброза у выздоровевших пациентов с помощью компьютерной томографии. Исследование показало, что легочный фиброз был весьма вероятным событием, особенно при повышенной тяжести инфекции. Интересно, что у этих пациентов наблюдалось также повышенное присутствие воспалительных молекул [26].

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Потенциальными факторами риска идиопатического фиброза легких (ИФЛ) у лиц, перенесших COVID-19, являются пожилой возраст со сниженной респираторной способностью, ранее существовавшие сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и ОРДС. Кроме того, тяжесть COVID-19, длительная госпитализация и расширенная респираторная поддержка также увеличи-

вают риск развития ИФЛ [23–29]. На молекулярном уровне факторами, которые способствуют развитию легочного фиброза, являются степень ретикуляции и повышенная экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2, angiotensin converting enzyme 2) в группах высокого риска [29]. Примечательно, что пациенты, получавшие терапию анти-IL-6 при тяжелой форме COVID-19, также могут подвергаться риску легочного фиброза, поскольку было показано, что IL-6 участвует в патогенезе фиброза легких [30]. IL-1 – другая молекула, регулирующая фиброзный ответ при фиброзе легких, повышенная секреция которой наблюдалась у пациентов с COVID-19 [23].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ TGF- β В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

TGF- β принадлежит к семейству цитокинов и участвует в широком спектре клеточных функций, включая, помимо прочего, рост, пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. Известно, что сигнальный путь TGF- β играет центральную роль в патогенезе фиброза, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT), пролиферации и дифференцировке фибробластов [31–34]. После связывания TGF- β 1 с собственными рецепторными киназами – TGF- β рецептор 1 (TGF β RI) и TGF- β рецептор 2 (TGF β RII), аутофосфорилированный TGF β RII фосфорилирует TGF β RI, который затем фосфорилирует Smad2 и Smad3 и опосредует эффект. Было показано, что из различных воспалительных цитокинов интерлейкин-13 (IL-13) играет регулируемую роль в активации TGF- β и в индукции тканевого фиброза [31]. Сообщалось, что TGF- β 1 вызывает фиброз легких путем активации Smad-зависимых и Smad-независимых путей. Через сигнальные пути Smad, TGF- β 1 непосредственно увеличивает транскрипцию генов ЭЦМ, в основном коллагенов, которые способствуют отложению ЭЦМ [35–37]. Помимо этого, MAP-киназы, а именно ERK1/2, JNK и p38-киназа, также участвуют в фиброзном ответе, опосредованном TGF- β 1. Интересно, что TGF- β , как было показано, нарушает регуляцию передачи сигналов EGFR путем модуляции лигандов EGFR, которые, в свою очередь, способствуют развитию фиброза [38].

Доказательства перекрестной связи между Smad и каскадом Ras/MEK/ERK под влиянием TGF- β обеспечивают столь необходимую ясность в понимании патогенеза легочного фиброза [39]. Было показано, что взаимодействие между Smad3

и нуклеокапсидным белком SARS-CoV индуцирует синтез фиброзного промотора PAI-1 [40]. Помимо Smad, другими белками, которые способствуют и усиливают ответ TGF- β , являются фактор роста соединительной ткани (CTGF, connective tissue growth factor) и фибронектин. Повышенная экспрессия CTGF наблюдается при фиброзе легких [41]. Экспрессия фибронектина влияет на миофибробласт, высокосократительную клетку, продуцирующую коллаген, который играет важную роль в фиброзном процессе [42]. И CTGF, и фибронектин способствуют пролиферации фибробластов и продукции ЭЦМ. TGF- β напрямую регулирует экспрессию *альфа*-актина гладких мышц (α -SMA, alpha smooth muscleactin) в тканевых миофибробластах, тем самым способствуя грануляции ткани [43]. Другими матричными белками, регулируемые TGF- β в процессе фиброза, являются коллагены I и III типов и α -тубулин. Таким образом, результаты многих исследований свидетельствуют о том, что использование белков [44, 45], или небольших химических веществ [46], или микроРНК [47, 48] с целью противодействия продукции TGF- β и/или блокирования связанной с ним передачи сигнала будет полезным при лечении фиброза.

ИНГИБИРОВАНИЕ HDAC КАК АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Хотя пирфенидон и нинтеданиб были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration) США для лечения пациентов с идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ), результаты их клинического использования оказались довольно неутешительными и не оказали существенного влияния на здоровье пациентов. Несмотря на данные о том, что нинтеданиб и пирфенидон замедляют снижение форсированной жизненной емкости легких (FVC, forced vital capacity) у пациентов с легочным фиброзом [19] и подавляют выработку коллагена в активированных фибробластах [49, 50], ни один из них не вызвал значительного облегчения симптомов и не улучшил качество жизни. Кроме того, эти схемы лечения были связаны с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота) [50, 51], а также с фотоаллергическим дерматитом и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что пирфенидон,

известный своими противовоспалительными свойствами, рекомендуется для использования у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 на основании предположения, что воспалительный цитокиновый шторм и ОРДС являются основной причиной смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [52]. Однако вследствие того, что эта стратегия лечения терпит неудачу, единственным эффективным вариантом для таких пациентов остается трансплантация легкого, которая, в свою очередь, сопряжена с такими рисками, как отторжение органа, вторичные осложнения и высокая стоимость [53]. В этих случаях могут быть оправданы альтернативные стратегии лечения, поскольку есть вероятность развития осложнений фиброза легких у огромного числа пациентов в результате инфекции COVID-19.

HDACs известны своей ролью в регуляции транскрипционной активности генов-мишеней. Они действуют путем деацетилирования аминоконцевых лизиновых остатков гистоновых и негистоновых белков. HDACs играют важнейшую роль в клеточном гомеостазе и других фундаментальных клеточных процессах, таких как дифференциация, прогрессирование и апоптоз. Сообщалось о нарушении регуляции активности HDAC при широком спектре заболеваний, что делает их привлекательным выбором для лечения различных заболеваний, включая фиброз тканей и воспалительные заболевания [54]. Сообщается, что HDACs играют главную роль в регуляции промежуточных звеньев сигнального пути TGF- β . Повышенная экспрессия HDACs, как было показано, вызывает/запускает дифференцировку фибробластов в миофибробласты и увеличивает образование ЭЦМ [55, 56]. Также наблюдалась измененная экспрессия HDACs в фибробластических очагах легкого при ИФЛ [57]. Для дифференцировки фибробластов в миофибробласты, обычно опосредованной TGF- β 1, требуется HDAC4 [55]. Было показано, что гены, участвующие в регуляции ЭЦМ, опосредованной TGF- β , особенно через путь ERK/PI3K, контролируются HDACs [58]. Также обнаружено, что HDAC7 участвует в репрессии ключевых генов, необходимых для TGF- β -опосредованной активации фибробластов [59]. Дифференциация миофибробластов от нормальных фибробластов в легких – это HDAC4 и Akt-зависимый процесс [56]. Аберрантная экспрессия HDAC6 наблюдалась как в миофибробластах, так и в альвеолярных эпителиальных клетках типа II

(АЕСП) при спорадических ИФЛ [57]. Аналогичным образом HDAC8, как сообщается, также участвует в дифференцировке фибробластов и миофибробластов при развитии ИФЛ [60]. Вышеупомянутые исследования ясно показывают, что HDACs способны эпигенетически регулировать экспрессию генов, способствующих развитию фиброза легких через TGF- β опосредованный механизм. Следовательно, приобретает чрезвычайную актуальность проблема по изучению возможности лечения фиброза легких с помощью ингибиторов HDAC.

Ингибиторы HDAC весьма универсальны, поскольку уменьшают ишемию миокарда, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, включая фиброзные заболевания (фиброз легких, фиброз почек и цирроз печени) [61]. Показано, что ингибиторы HDAC подавляют индуцированные TGF β 1 профибротические белки, такие как α -SMA, коллаген 1 типа, фибронектин, CTGF, PAI-1 и CCN1, вероятно, из-за эпигенетического механизма изменений [60]. Более того, эффективное ингибирование COX-2 и Fas, а также устойчивость к апоптозу при ИФЛ опосредуются HDAC через эпигенетические изменения [62, 63]. Ингибитор HDAC тубастатин оказался успешным в уменьшении фиброза на мышинной модели легочного фиброза, индуцированного блеомицином [64]. Фактически, исследование, сравнивающее эффективность пирфенидона и панобиноста, продемонстрировало превосходную функциональность ингибитора HDAC по сравнению с пирфенидоном в отношении действия против ИФЛ, вызванного фибробластами [65].

Таким образом, сведений о терапевтическом потенциале и клиническом применении ингибиторов HDAC в научной литературе достаточно, они широко известны. Как упоминалось ранее, в ряде исследований установлена четкая связь между фиброзом легких и COVID-19, а во многих случаях смертность от COVID-19 была обусловлена фиброзом легких. С точки зрения патогенеза фиброза легких, TGF- β , по-видимому, играет центральную роль и, как было показано, модулирует ряд фиброзных молекул/медиаторов и тем самым влияет на патогенез. Поэтому проблему фиброза легких можно эффективно решить, воздействуя на TGF- β посредством эпигенетического вмешательства, вызванного ингибиторами HDAC. Принимая во внимание все вышесказанное, лечение ингибиторами HDAC может способствовать эффектив-

ному уменьшению развития фиброза легких у пациентов, перенесших COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из данных проспективных исследований по предыдущим коронавирусным инфекциям SARS-CoV и MERS-CoV, пациенты, перенесшие эти заболевания, среди возможных вариантов клинических осложнений после выписки из стационара, были более подвержены развитию фиброза легких. Учитывая генетическое родство SARS-CoV-2 с указанными выше штаммами коронавируса, можно ожидать, что и отдаленные клинические последствия у пациентов, перенесших COVID-19, будут аналогичными таковым у лиц, выздоровевших от SARS-CoV и MERS-CoV. Это предположение подтверждается предварительными данными исследования, проведенного в г. Ухани, где легочный фиброз по данным КТ был весьма вероятным событием у пациентов, перенесших COVID-19. В этой связи предлагается, чтобы пациенты, перенесшие COVID-19, у которых наблюдаются нерассосавшиеся очаги помутнения, утолщение интерстициальной ткани и ранние признаки фиброза во время контрольной компьютерной томографии грудной клетки после выписки из стационара, рассматривались в качестве потенциальных кандидатов для лечения ингибиторами HDAC с целью смягчения последствий вероятного развития легочного фиброза. Раннее вмешательство с помощью стратегических методов лечения, таких как ингибиторы HDAC, направленных на устранение вторичных/поздних последствий инфекции SARS-CoV-2, поможет снизить частоту осложнений/смертности и улучшить качество жизни пациентов, перенесших COVID-19.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Wang H., Li X., Li T., et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. 2020; <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>
2. CDC, Coronavirus disease 2019 (COVID-19), in: Cent. Dis. Control Prev, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>. (Accessed 25 July 2020).
3. Gu J., Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am. J. Pathol 2007; 170:1136–1147. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061088>

4. Zhang P., Li J., Liu H., et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>
5. Tse G.M., To K.F., Chan P.K., et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 260–265. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.013276>
6. Antonio G.E., Wong K.T., Hui D.S., et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology.* 2003; 228: 810–815. <https://doi.org/10.1148/radiol.2283030726>
7. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S., et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28: 790–795. <https://doi.org/10.1097/00004728-200411000-00010>
8. Wu X., Dong D., Ma D. Thin-section computed tomography manifestations during convalescence and long-term follow-up of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2016; 22: 2793–2799. <https://doi.org/10.12659/msm.896985>
9. Müller N.L., Ooi G.C., Khong P.L., et al. High-resolution CT findings of severe acute respiratory syndrome at presentation and after admission. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 182: 39–44. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.1.1820039>
10. Chu W.C., Li A.M., Ng A.W., et al. Thin-section CT 12 months after the diagnosis of severe acute respiratory syndrome in pediatric patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 1707–1714. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0382>
11. Das K.M., Lee E.Y., Singh R., et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2017; 27: 342–349. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16
12. Mossel E.C., Wang J., Jeffers S., et al. SARS-CoV replicates in primary human alveolar type II cell cultures but not in type I-like cells. *Virology.* 2008; 372: 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.09.045>
13. Weinheimer V.K., Becher A., Tönnies M., et al. Influenza A viruses target type II pneumocytes in the human lung. *J. Infect. Dis.* 2012; 206: 1685–1694. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis455>
14. Delpino M.V., Quarleri J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 340. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00340>
15. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Судебная медицина. 2020; 6(2): 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30> (Kogan E.A., Berzovsky Yu.S., Protsenko D.D., et al. Pathological Anatomy of Infection Caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020; 6(2): 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30> (in Russian)].
16. Ni W., Yang X., Yang D., et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care Lond Engl.* 2020; 24: 422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
17. Leng L., Cao R., Ma J., et al. Pathological features of COVID-19-associated lung injury: a preliminary proteomics report based on clinical samples. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 240. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00355-9>
18. Meyer K.C. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11: 343–359. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1312346>
19. Richeldi L., Collard H.R., Jones M.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 2017 389: 1941–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
20. Vall'ee A., Lecarpentier Y. TGF- β in fibrosis by acting as a conductor for contractile properties of myofibroblasts. *Cell Biosci.* 2019; 9: 98. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0362-3>
21. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008; 214: 199–210. <https://doi.org/10.1002/path.2277>
22. Pardo A., Cabrera S., Maldonado M., Selman M. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2016; 17: 23. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0343-6>
23. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
24. Leask A. COVID-19: is fibrosis the killer? *J. Cell. Commun. Signal.* 2020; 14: 255. <https://doi.org/10.1007/s12079-020-00569-0>
25. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
26. Yu M., Liu Y., Xu D., et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2020; 21: 746–755. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>
27. MGH FLARE. June 2 – will COVID-19 cause more IPF? <https://us19.campaign-archive.com/?u=ef98149bee3f299584374540a&id=737fad9de0>. (Accessed 28 November 2020).
28. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med.* 2020; 2020: 6175964. <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>
29. Wigén J., Löfdahl A., Bjermer L., et al. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19 – the fibrotic link to disease severity. *Respir Med X.* 2 2020; 100023. <https://doi.org/10.1016/j.ymex.2020.100023>
30. Kobayashi T., Tanaka K., Fujita T., et al. Bidirectional role of IL-6 signal in pathogenesis of lung fibrosis. *Respir. Res.* 2015; 16: 99. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0261-z>
31. Пустоветова М.Г., Чикинев Ю.А., Пионтковская К.А. Молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза легких и спонтанного пневмоторакса. Бюллетень СО РАМН. 2014; 34(5): 17–21 [Pustovetova M.G., Chikinev Yu.A., Piontkovskaya K.A. Molecular cell mechanisms of development of pulmonary fibrosis and spontaneous pneumothorax. *Bulletin of the SB RAMS* 2014; 34(5): 17-21 (in Russian)].
32. Minshall E.M., Leung D.Y., Martin R.J., et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 326–333. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.3.2733>
33. Khalil N., O'Connor R.N., Flanders K.C., et al. TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1996; 14: 131–138. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.14.2.8630262>

34. Khalil N., Parekh T.V., O'Connor R., et al. Regulation of the effects of TGF-beta 1 by activation of latent TGF-beta 1 and differential expression of TGF-beta receptors (T beta R-I and T beta R-II) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2001; 56:907–915. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.12.907>
35. Roberts A.B., Piek E., Böttlinger E.P., et al. Is Smad3 a major player in signal transduction pathways leading to fibrogenesis? *Chest*. 2001; 120: 43S–47S. https://doi.org/10.1378/chest.120.1_suppl.s43-a
36. Leask A., Abraham D.J. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2004; 18:816–827. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1273rev>
37. Kandasamy M., Lehner B., Kraus S., et al. TGF-beta signalling in the adult neurogenic niche promotes stem cell quiescence as well as generation of new neurons. *J. Cell. Mol. Med.* 2014; 18: 1444–1459. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12298>
38. Venkataraman T., Frieman M.B. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antivir. Res.* 2017; 143: 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.022>
39. Watanabe-Takano H., Takano K., Hatano M., et al. DA-Raf-mediated suppression of the Ras–ERK pathway is essential for TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial type 2 cells. *PLoS One*. 2015; 10:e0127888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127888>
40. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 3272–3280. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708033200>
41. Allen J.T., Knight R.A., Bloor C.A., et al. Enhanced insulin-like growth factor binding protein-related protein 2 (connective tissue growth factor) expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 21: 693–700. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.21.6.3719>
42. Torr E.E., Ngam C.R., Bernau K., et al. Myofibroblasts exhibit enhanced fibronectin assembly that is intrinsic to their contractile phenotype. *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 6951–6961. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.606186>
43. Desmoulière A., Geinoz A., Gabbiani F., et al. Transforming growth factor- beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J. Cell Biol.* 1993; 122: 103–111. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.1.103>
44. Rajasekaran S., Vaz M., Reddy S.P. Fra-1/AP-1 transcription factor negatively regulates pulmonary fibrosis *in vivo*. *PLoS One*. 2012; 7:e41611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041611>
45. Shi K., Jiang J., Ma T., et al. Pathogenesis pathways of idiopathic pulmonary fibrosis in bleomycin-induced lung injury model in mice. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014; 190: 113–117. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.09.011>
46. Pattarayan D., Rajarajan D., Ayyanar S., et al. C-phycocyanin suppresses transforming growth factor-β1-induced epithelial mesenchymal transition in human epithelial cells. *Pharmacol Rep PR*. 2017; 69: 426–431. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.12.013>
47. Pattarayan D., Thimmulappa R.K., Ravikumar V., Rajasekaran S. Diagnostic potential of extracellular microRNA in respiratory diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 54: 480–492. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8589-9>
48. Rajasekaran S., Rajaguru P., Sudhakar Gandhi P.S. MicroRNAs as potential targets for progressive pulmonary fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 254. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00254>
49. Myllärniemi M., Kaarteenaho R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis – preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *EurClinRespir J.* 2015; 2. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v2.26385>
50. Margaritopoulos G.A., Vasarmidi E., Antoniou K.M. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2016; 11: 11–22. <https://doi.org/10.2147/CE.S76549>
51. Kato M., Sasaki S., Nakamura T., et al. Gastrointestinal adverse effects of nintedanib and the associated risk factors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci. Rep.* 2019; 9: 12062. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48593-4>
52. Zhang H. A Randomized Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Severe and Critical Novel Coronavirus Infection. *Clinic. altrials. Gov.* 2020.
53. Pleasants R., Tighe R.M. Management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2019; 53: 1238–1248. <https://doi.org/10.1177/1060028019862497>
54. Tang J., Yan H., Zhuang S. Histone deacetylases as targets for treatment of multiple diseases. *Clin. Sci (Lond.)* 2013 jun; 124(11): 651–662. <https://doi.org/10.1042/CS20120504>
55. Glenisson W., Castronovo V., Waltregny D. Histone deacetylase 4 is required for TGFbeta1-induced myofibroblastic differentiation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773: 1572–1582. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2007.05.016>
56. Guo W., Shan B., Klingsberg R.C., et al. Abrogation of TGF-beta1-induced fibroblast-myofibroblast differentiation by histone deacetylase inhibition. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2009; 297: L864–L870. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00128.2009>
57. Korfei M., Skwarna S., Henneke I., et al. Aberrant expression and activity of histone deacetylases in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2015; 70: 1022–1032. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206411>
58. Barter M.J., Pybus L., Litherland G.J., et al. HDAC-mediated control of ERK- and PI3K-dependent TGF-β-induced extracellular matrix-regulating genes. *Matrix. Biol. J. Int. Soc. Matrix Biol.* 2010; 29: 602–612. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2010.05.002>
59. Jones D.L., Haak A.J., Caporarello N., et al. TGFβ-induced fibroblast activation requires persistent and targeted HDAC-mediated gene repression. *J. Cell Sci.* 2019; 132. <https://doi.org/10.1242/jcs.233486>
60. Saito S., Zhuang Y., Suzuki T., et al. HDAC8 inhibition ameliorates pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316: L175–L186. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00551.2017>
61. Yoon S., Kang G., Eom G.H. HDAC inhibitors: therapeutic potential in fibrosis-associated human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20061329>
62. Coward W.R., Watts K., Feghali-Bostwick C.A., et al. Defective histone acetylation is responsible for the diminished ex-

- pression of cyclooxygenase 2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol. Cell. Biol.* 2009; 29: 4325–4339. <https://doi.org/10.1128/MCB.01776-08>
63. Huang S.K., Scruggs A.M., Donaghy J., et al. Histone modifications are responsible for decreased Fas expression and apoptosis resistance in fibrotic lung fibroblasts. *Cell. Death Dis.* 2013;4:e621. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.146>
64. Saito S., Zhuang Y., Shan B., et al. Tubastatin ameliorates pulmonary fibrosis by targeting the TGFβ-PI3K-Akt pathway. *PLoS One.* 2017; 12:e0186615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186615>
65. Korfei M., Stelmaszek D., MacKenzie B., et al. Comparison of the antifibrotic effects of the pan-histone deacetylase-inhibitor panobinostat versus the IPF-drug pirfenidone in fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2018; 13:e0207915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207915>

Поступила 8 июля 2021 г.

LUNG FIBROSIS IN COVID-19 SURVIVORS: HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AS A PROMISING THERAPEUTIC STRATEGY

© Authors, 2021

K.A. Aitbaev

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Head. Laboratory of Pathological Physiology, Board Member of Chronic Kidney Disease Specialists Society of Kyrgyzstan; (Bishkek, Kyrgyzstan)

ORCID:0000-0003-4973-039X

E-mail: kaitbaev@yahoo.com

I.T. Murkamilov

Ph.D. (Med.), Acting Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev;

Senior Lecturer, Kyrgyz-Russian Slavic University, Nephrologist,

Chairman of the Board of Chronic Kidney Disease Specialists Society of Kyrgyzstan (Bishkek, Kyrgyzstan)

ORCID:0000-0001-8513-9279

E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Zh.A. Murkamilova

Post-graduate Student, the Department of Therapy № 2,

SEI HPE Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

ORCID:0000-0002-7653-0433

E-mail:murkamilovazh.t@mail.ru

V.V. Fomin

Dr.Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS,

Head of the Department of Faculty Therapy № 1, Sklifosovsky Institute;

Vice-rector in Clinical Work and Continuous Professional Education,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2682-4417

E-mail: fomin@mma.ru

I.O. Kudaibergenova

Dr.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (Bishkek, Kyrgyzstan)

ORCID: 0000-0003-3007-8127

E-mail: k_i_o2403@mail.ru

F.A. Yusupov

Dr.Sc. (Med.), Professor,

Head of the Department Neurology, Psychiatry and Neurosurgery of Medicinal Faculty of Osh State University;

Board Member of Chronic Kidney Disease Specialists Society of Kyrgyzstan;

Chief Neurologist of Southern Region of Kyrgyzstan (Osh, Kyrgyzstan)

ORCID: 0000-0003-0632-6653

E-mail: furcat_y@mail.ru

Over the past twenty years, the world has witnessed several viral epidemics such as the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV), influenza A subtype H1N1 virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and more recently the novel SARS-CoV coronavirus 2, which caused the disease COVID-19. The latest epidemic proved to be the most destructive and claimed more than 2 million lives. Today's efforts to combat COVID-19 are focused on controlling the spread of the coronavirus and

identifying effective treatment options. Meanwhile, an analysis of data regarding the long-term clinical consequences of previous coronavirus infections (SARS-CoV and MERS-CoV) shows that with the removal of the virus from the body, the pathological process in many cases does not end and can develop into long-term lung damage, in particular, fibrous interstitial disease or pulmonary fibrosis. Thus, pulmonary fibrosis can become an ongoing problem in patients recovering from COVID-19. Therefore, it is necessary now to determine the strategy of preventive measures both to counteract the development of pulmonary fibrosis in patients with COVID-19 during inpatient treatment, and to prevent its occurrence and progression in the long term. Although anti-fibrotic drugs such as pirfenidone and nintedanib have been shown to be effective in reducing the rate of deterioration in lung function, their results have not significantly improved patient recovery. In addition, the use of these drugs has been associated with serious side effects. In this regard, the purpose of this article is to consider the use of histone deacetylase inhibitors (HDACs) as an alternative epigenetic therapy strategy to prevent the development or progression of pulmonary fibrosis in recovered SARS-CoV-2 patients.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pulmonary fibrosis, TGF- β , HDAC inhibitors, epigenetics.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. Lung fibrosis in COVID-19 survivors: histone deacetylase inhibitors as a promising therapeutic strategy. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(8):3–12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-08-01>

Читайте в следующих номерах

С.В. Печинский

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОКАТАЛИЗА В ФАРМАЦИИ
НА ПРИМЕРЕ СИНТЕЗА ЭФИРОВ ЛЮТЕИНА**

О.М. Савченко, Я.Ф. Копытько

**ИЗУЧЕНИЕ УРОЖАЙНОСТИ, СОДЕРЖАНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА
И ФЛАВОНОИДОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ МЯТЫ ДЛИННОЛИСТНОЙ
(*MENTHA LONGIFOLIA* L. (HUDS))
И ВОЗМОЖНОСТИ ЭКЗОГЕННЫХ СПОСОБОВ ИХ РЕГУЛЯЦИИ**

**О.В. Яборова, С.А. Соснина, А.Ю. Турышев,
В.Д. Белоногова, Е.Н. Люст**

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЫРЬЯ ЗЕМЛЯНИКИ САДОВОЙ
(*FRAGARIA* × *ANANASSA*)**