УДК 578.834.1+616-036.21+616.9-005-008.63/.64+612.67+612.062
DOI: 10.56871/RBR.2023.18.67.009

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАКТИВАЦИИ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ mTOR, ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ПАТОГЕНЕЗА COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Илья Андреевич Баранов[1], Дмитрий Павлович Гладин[2], Надежда Сергеевна Козлова[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к. м. н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 Scopus Author ID: 6603374770 SPIN-8149-9885

Для цитирования: Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mTOR, процессов старения и патогенеза COVID-19 (обзор литературы) // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 2. С. 64–77. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2023.18.67.009

Поступила: 06.03.2023 **Одобрена: 05.04.2023** **Принята к печати: 10.05.2023**

Резюме. Одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения является старение населения планеты и распространение ассоциированных со старением заболеваний. Одним из перспективных направлений, способных пролить свет на решение данной проблемы, на сегодняшний день является изучение внутриклеточного сигнального пути mTOR (Mechanistic target of rapamycin) и препаратов, способных его ингибировать. Сигнальный путь mTOR является важнейшим регулятором клеточного метаболизма и иммунного ответа, а его гиперактивация способствует развитию цитокинового шторма, канцерогенезу и собственно самому старению организма. Другим вызовом для человечества является продолжающаяся пандемия COVID-19, в связи с которой огромное значение приобрели поиски новых методов противовирусной терапии. Существуют различные теории, объясняющие связь гиперактивации пути mTOR, старения организма и «синдрома уязвимости к COVID-19» у пожилых людей, что отчасти объясняет высокую смертность от SARS-CoV-2 среди пожилого населения. В связи с этим выдвигаются предложения по использованию ингибиторов пути mTOR (таких как рапамицин и метформин) для лечения различных вирусных заболеваний (в том числе COVID-19), а также для лечения заболеваний, ассоциированных с возрастом. Исследователями показана связь сигнального пути mTOR с такими явлениями, как гипервоспаление, цитокиновый шторм, ожирение и атеросклероз, сахарный диабет второго типа (СД 2-го типа), снижение способности стволовых клеток к дифференцировке и снижение приобретенного иммунитета. Рассмотрено его влияние на избыточный синтез молекул адгезии, активацию лейкоцитов, подавление апоптоза, перекисное окисление липидов, избыточную активацию воспалительных клеток, а также репликацию вирусов, что, в свою очередь, повышает уязвимость организма к COVID-19. В то же время mTOR может стимулировать функцию NK-клеток, а также выработку интерферона-α и противовоспалительных цитокинов, активировать путь ULK1/miR122, что, напротив, положительно влияет на устойчивость организма к вирусной инфекции. Сложные и разнообразные взаимосвязи между всеми этими процессами творчески переработаны авторами и представлены в статье в виде наглядных обобщающих схем и когнитивных карт. Актуальной задачей на данный момент является перевод этих теоретических знаний в практические и разработка новых схем и методов лечения на основе ингибиторов сигнального пути mTOR.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; mTOR; цитокиновый шторм; старение; ассоциированные со старением заболевания; «синдром уязвимости к COVID-19»; рапамицин; противовирусная терапия; антивозрастная терапия.

CORRELATION OF HYPERACTIVATION OF THE mTOR SIGNALING PATHWAY, AGING PROCESSES AND COVID-19 PATHOGENESIS (LITERATURE REVIEW)

© Ilya A. Baranov[1], Dmitry P. Gladin[2], Nadezhda S. Kozlova[1]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy pr. 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067; Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Dmitry P. Gladin — MD, PhD, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 Scopus Author ID: 6603374770 SPIN-8149-9885

For citation: Baranov IA, Gladin DP, Kozlova NS. Correlation of hyperactivation of the mTOR signaling pathway, aging processes and COVID-19 pathogenesis (Literature review) // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(2): 64–77. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2023.18.67.009

Received: 06.03.2023 **Revised: 05.04.2023** **Accepted: 10.05.2023**

Abstract. One of the most pressing problems of modern healthcare is the aging of the world's population and the spread of diseases associated with aging. One of the promising areas that can shed light on the solution of this problem today is the study of the intracellular signaling pathway mTOR (Mechanical target of rapamycin) and drugs that can inhibit it. The mTOR signaling pathway is the most important regulator of cellular metabolism and immune response, and its hyperactivation contributes to the development of a cytokine storm, carcinogenesis and actually the aging of the body itself. Another challenge for humanity is the ongoing COVID-19 pandemic, in connection with which the search for new methods of antiviral therapy has become of great importance. There are various theories explaining the connection between hyperactivation of the mTOR pathway, aging of the body and the «COVID-19 vulnerability syndrome» of older people, which partly explains the high mortality from SARS-CoV-2 among the elderly population. In this regard, proposals are being put forward for the use of mTOR pathway inhibitors (such as rapamycin and metformin) for the treatment of various viral diseases (including COVID-19), as well as for the treatment of age-related diseases. Researchers have shown the connection of the mTOR signaling pathway with such phenomena as hyperinflammation, cytokine storm, obesity and atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes), a decrease in the ability of stem cells to differentiate and a decrease in acquired immunity. Its effect on excessive synthesis of adhesion molecules, activation of leukocytes, suppression of apoptosis, lipid peroxidation, excessive activation of inflammatory cells, as well as viral replication, which in turn increases the vulnerability of the body to COVID-19, is considered. At the same time, mTOR can stimulate the function of NK cells, as well as the production of interferon-α and anti-inflammatory cytokines, activate the ULK1/miR122 pathway, which, on the contrary, positively affects the body's resistance to viral infection. The complex and diverse interrelations between all these processes are creatively reworked by the authors and presented in the form of visual generalizing schemes and cognitive maps presented in the article. The urgent task at the moment is to translate this theoretical knowledge into practical ones and to develop new treatment regimens and methods based on inhibitors of the mTOR signaling pathway.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; mTOR; cytokine storm; aging; aging-related diseases; «COVID-19 vulnerability syndrome»; rapamycin; antiviral therapy; anti-aging therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Научный и технический прогресс, в частности в области медицины, за последние несколько десятилетий помог человечеству справиться со множеством ранее неизлечимых заболеваний, а также существенно увеличил среднюю продолжительность жизни. Однако это неоспоримое достижение имеет и обратную сторону — практически во всех развитых и развивающихся странах мира растет доля пожилого населения, что является серьезным вызовом для их систем здравоохранения. Кроме того, приоритетным направлением сейчас является не просто увеличение средней продолжительности жизни, а достижение здорового и активного долголетия при сохранении ее высокого качества. Наиболее перспективными исследованиями в данном направлении на сегодняшний день являются работы, посвященные внутриклеточному сигнальному пути mTOR и препаратам рапамицина, способным его ингибировать. Было выяснено, что рапамицин, изначально использовавшийся для противогрибковой, противоопухолевой и иммуносупрессивной терапии, является одним из немногих препаратов, способных продлевать жизнь всех групп контрольных организмов. Исследования в данной области проливают свет на патогенез многих ассоциированных со старением заболеваний, а значит, открывают новые возможности для их лечения, что, возможно, поможет в будущем бороться и с самим старением.

Кроме того, в мире продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, зарегистрированным в декабре 2019 года. Ситуация усугубляется присоединением у таких пациентов внутрибольничных инфекций, вызванных госпитальными антибиотикорезистентными штаммами, в частности *Klebsiella pneumoniae* [7]. Широко известно, что COVID-19 наиболее тяжело протекает у пожилых пациентов, в связи с чем выдвигаются предложения по использованию препаратов рапамицина для лечения этого заболевания. Однако, судя по всему, спектр действия данных препаратов намного шире, что, вероятно, делает возможным их применение в перспективе для лечения иных вирусных заболеваний и предотвращения будущих пандемий, об опасно-

сти которых сейчас стали задумываться намного серьезнее, будь то новые штаммы SARS-CoV-2, вирусов Эбола и оспы обезьян или других возбудителей.

COVID-19 И ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

Известно, что COVID-19 может протекать как в форме легкой ОРВИ, так и крайне тяжелым образом. У большинства людей болезнь заканчивается выздоровлением, при этом специфических лечебных мероприятий не требуется. Осложнения тяжелых случаев могут включать «тяжелый острый респираторный синдром» — ТОРС (англ. SARS), часто не совсем верно называемый также атипичной пневмонией. Пневмония быстро прогрессирует до дыхательной недостаточности, что ведет к смерти. Наиболее уязвимой группой являются люди пожилого возраста (возможное объяснение чему будет дано далее), однако молодые люди также подвержены риску [8, 10, 23].

Тяжелые случаи COVID-19 крайне часто приводят к иммунологической дисрегуляции, так называемому цитокиновому шторму. Именно он является причиной полиорганной недостаточности и последующего летального исхода. Доподлинно неизвестно, лежит ли в основе данного явления иммунная гиперактивность или неспособность устранить воспалительную реакцию из-за продолжающейся репликации вируса [3, 6, 11, 23, 24].

Известно, что понятие цитокинового шторма включает три основных критерия [12]:

1) повышение уровней циркулирующих цитокинов;
2) наличие острых системных воспалительных симптомов;
3) вторичная органная дисфункция вследствие воспаления бóльшей интенсивности, чем та, которая может быть связана с нормальной реакцией на патоген (если он присутствует), либо вызванная цитокинами (в отсутствие патогена) [12].

Таким образом, цитокиновый шторм представляет собой избыточный иммунный ответ, вызывающий побочные эффекты, которые могут превышать непосредственную пользу этого иммунного ответа [4, 12, 24].

Патогенез цитокинового шторма кратко представлен на рисунке 1 в виде обобщающей схемы. Необходимо отметить, что очень многие из представленных на схеме путей и процессов могут ингибироваться соответствующими лекарственными препаратами, которые таким образом будут предотвращать развитие цитокинового шторма, благоприятно влияя на течение болезни. Одним из таких препаратов является рапамицин (сиролимус), ингибирующий сигнальный путь mTOR [1, 23].

РАПАМИЦИН — ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В 1964 году на острове Пасхи (Рапа-Нуи) канадская экспедиция под руководством Сюрена Сегала (Suren N. Sehgal — канадский ученый индийского происхождения) проводила сбор образцов почвы с целью выявления новых противомикробных агентов. В образце, содержащем бактерии вида *Streptomyces hygroscopicus* (рис. 2), было обнаружено вещество, являющееся продуктом их жизнедеятельности и названное впоследствии по месту обнаружения — рапамицином [31]. Другое распространенное название рапамицина — сиролимус. По своей структуре он является макролипидом (рис. 3), в настоящее время освоена технология его биосинтеза. В ходе испытаний выяснилось, что рапамицин обладает уникальными противогрибковыми, иммуносупрессивными и противоопухолевыми свойствами, которые сейчас активно применяются в клинике (в частности, при трансплантации органов и в терапии рака). Однако когда ученые попытались выяснить причину этих действий, оказалось, что она гораздо фундаментальнее, чем виделось вначале [28, 31].

ЧТО ТАКОЕ mTOR?

В 1994 году был обнаружен белок, являющийся непосредственной мишенью действия рапамицина — Mechanistic (ранее mammalian) target of rapamycin (сокращенно — mTOR). Белок mTOR представляет собой серин / треониновую протеинкиназу семейства PI3K-родственных киназ, которая образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов: mTORC1 и mTORC2 (рис. 4). Эти ферменты изменяют конформацию (а следовательно и функцию) других белков путем их фосфорилирования, формируя таким образом внутриклеточную сигнальную сеть mTOR [28, 31].

Комплекс mTORC1 состоит из регуляторно-ассоциированного белка mTOR (RAPTOR), субъединицы комплекса мишени рапамицина LST8 (mLST8), богатого пролином субстрата Akt 40 кДа (PRAS40) и содержащего домен DEP белка, взаимодействующего с mTOR (DEPTOR).

Комплекс mTORC2 также содержит mLST8 и DEPTOR и, кроме того, белок-каркас, независимый от RAPTOR, компаньон TOR (RICTOR), белок mSIN1 и белок, наблюдаемый с помощью RICTOR (PROTOR) [28, 31].

ФУНКЦИИ mTOR НА КЛЕТОЧНОМ И СУБКЛЕТОЧНОМ УРОВНЯХ

Выяснилось, что mTORC1 играет центральную роль в контроле баланса между анаболизмом и катаболизмом в ответ на условия окружающей среды. Так, он активируется при получении клеткой достаточного количества энергии, аминокислот, кислорода; под действием факторов роста (в т.ч. стероидных гормонов). Стресс и повреждение ДНК, напротив, подавляют активность mTORC1. Сам mTORC1, в свою очередь, стимулирует трансляцию мРНК, способствует синтезу липидов и нуклеотидов, сдвигает метаболизм глюкозы от окислительного фосфорилирования к гликолизу, а также подавляет сборку протеосом, биогенез лизосом и аутофагию. Таким образом, mTORC1 регулирует связь между питанием и ростом клетки (рис. 5) [31, 34].

mTORC2, в свою очередь, активируется также под действием факторов роста (в т.ч. инсулина) и стимулирует перестройку цитоскелета, миграцию клеток, ионный транспорт, регулирует метаболизм глюкозы и подавляет апоптоз. Таким образом, он

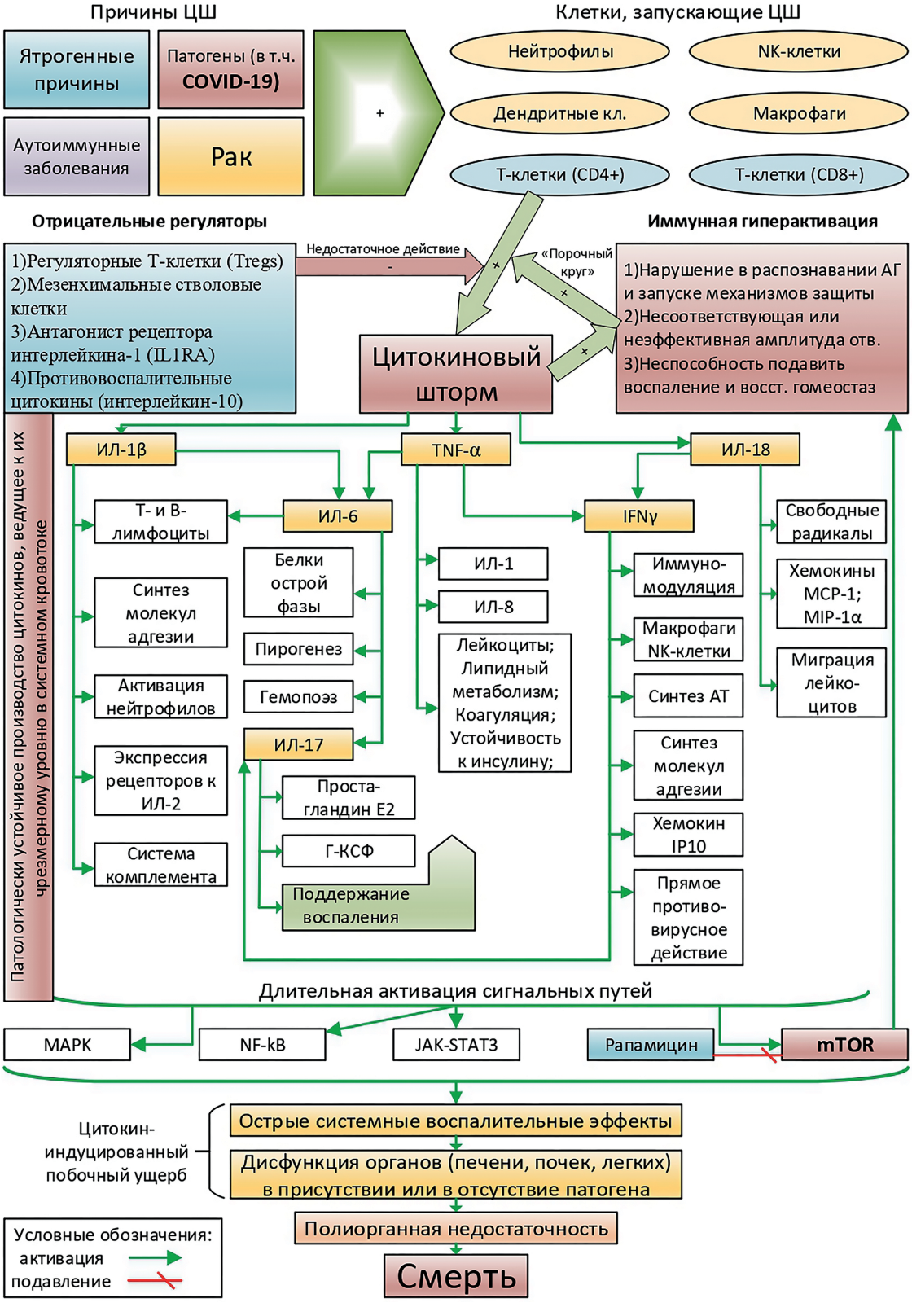


Рис. 1. Патогенез цитокинового шторма (составлено Барановым И.А.). ИЛ — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли; IFN — интерферон; Г-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; NK-клетки — натуральные киллеры; MAPK — mitogen-activated protein kinase; NF-kB — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; mTOR — mammalian target of rapamycin

Fig. 1. Pathogenesis of cytokine storm (compiled by Baranov I.A.)

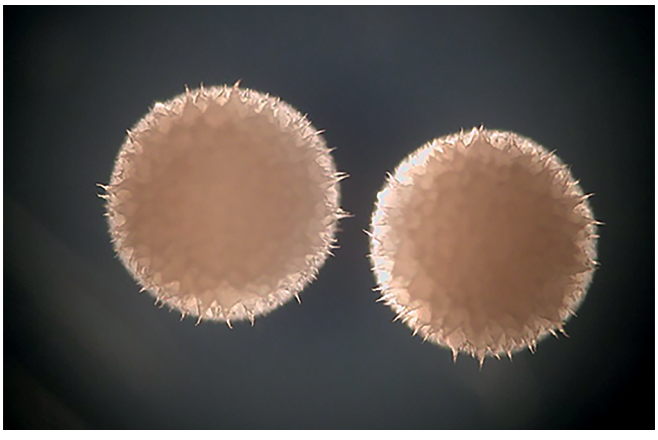


Рис. 2. *Streptomyces hygroscopicus* **(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/be/Streptomyces_hygroscopicus.JPG/1200px-Streptomyces_hygroscopicus.JPG)**
Fig. 2. *Streptomyces hygroscopicus*

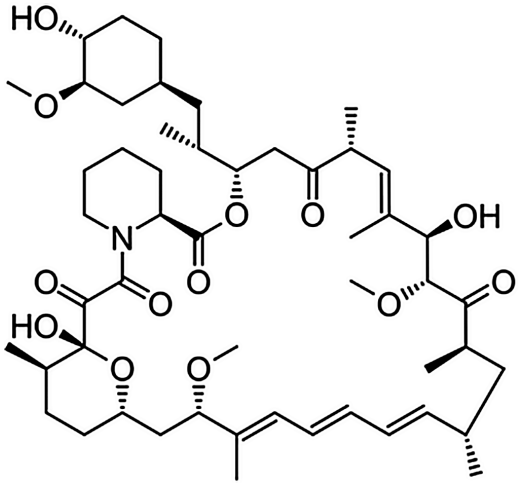


Рис. 3. Химическая структура рапамицина (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0f/Sirolimus.svg/1024px-Sirolimus.svg.png)
Fig. 3. Chemical structure of rapamycin

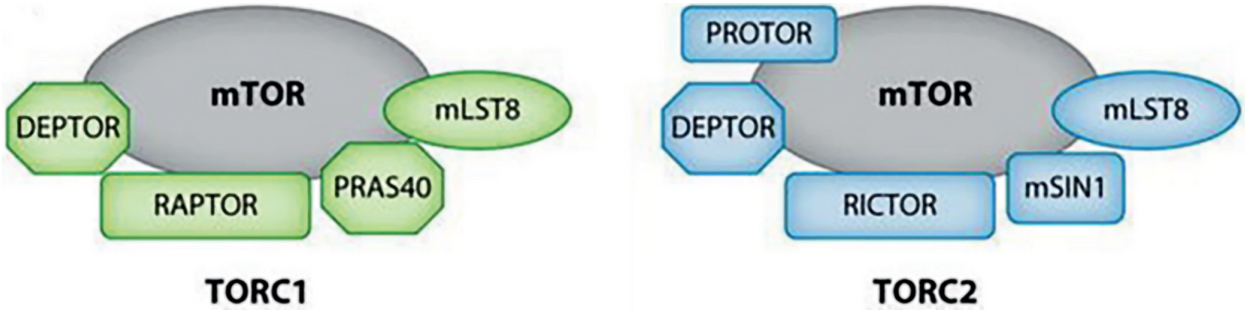


Рис. 4. Схематичное строение комплексов mTORC1 и mTORC2. Raptor — regulatory-associated protein of mTOR; mLST8 — mammalian lethal with SEC13 protein 8; PRAS40 — proline-rich AKT1 substrate; DEPTOR — DEP domain-containing; mTOR — interacting protein; RICTOR — rapamycin-insensitive companion of MTOR; mSIN1 — mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1; PROTOR — protein observed with Rictor (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616892/bin/nihms448316f2.jpg)
Fig. 4. Schematic structure of the complex mTORC1 and mTORC2

отвечает за выживание клеток и пролиферацию тканей (рис. 6) [31, 34].

СВЯЗЬ mTOR, СТАРЕНИЯ И COVID-19

Теории, объясняющие связь пути mTOR и старения

Что же связывает три таких явления, как старение, уязвимость к COVID-19 и сигнальный путь mTOR (рис. 7)?

Остановимся сначала на связи пути mTOR и процессов старения. Важно отметить, что данный сигнальный путь свойственен практически всем эукариотам (!). В ходе экспериментов было установлено, что ингибирование пути mTOR рапамицином приводит к заметному увеличению продолжительности жизни таких организмов, как дрожжи (>100%), нематоды, дрозофилы и мыши (10–20%), а также замедляет старение различных культур клеток человека. То, что аналогичный эффект у всех модельных организмов вызывает только ограничение калорийности пищи без недоедания [5, 34], наводит на мысль

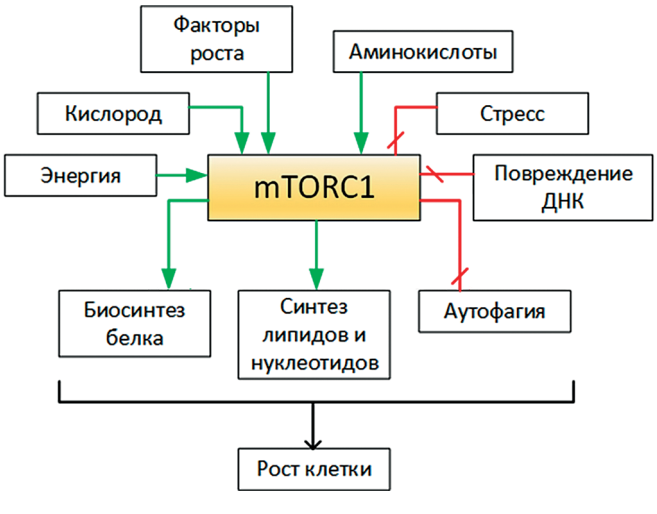


Рис. 5. Функции mTORC1 (составлено Барановым И.А.)
Fig. 5. mTORC1 functions (compiled by Baranov I.A.)

о взаимосвязи данных явлений. Именно на этом основана одна из теорий, объясняющих связь пути mTOR и старения организма. Действительно, в дикой природе животные сталкиваются с серьезными трудностями при добывании пищи. В их жизни «спокойные» периоды чередуются с периодами стресса, следовательно, и активность mTOR имеет волнообразный характер. Именно такая закрепленная эволюцией цикличность является нормальной. Однако современные люди или лабораторные животные защищены от стресса недоедания, поэтому и деятельность mTOR в их организмах нарушена. Учитывая обширнейшее влияние данного сигнального пути, можно сделать вывод, что именно этот дисбаланс является причиной различных возраст-зависимых заболеваний и старения. Это подтверждается обнаружением повышенной концентрации mTOR в клетках стареющих организмов [5, 34].

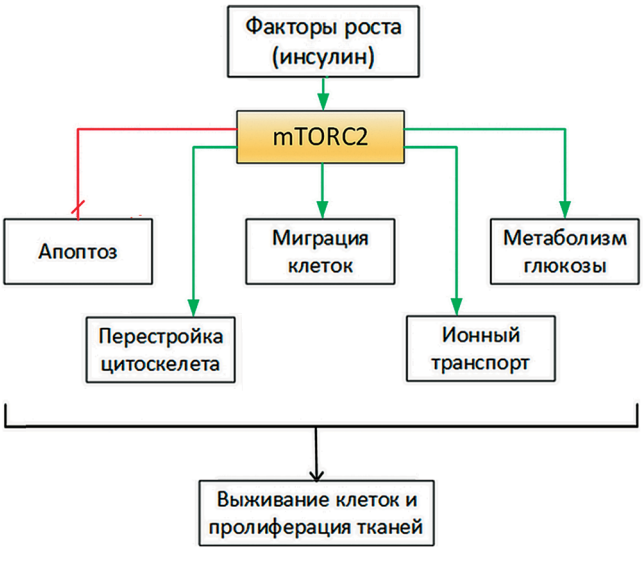


Рис. 6. Функции mTORC2 (составлено Барановым И.А.)
Fig. 6. mTORC2 functions (compiled by Baranov I.A.)

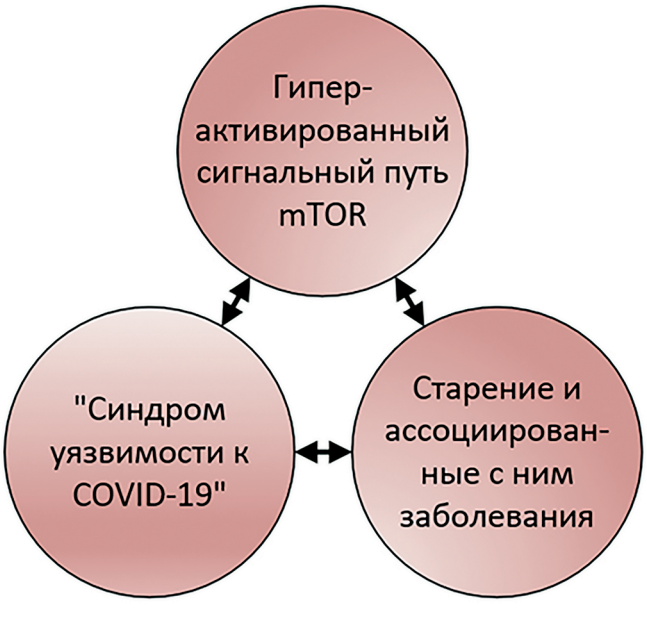


Рис. 7. Принципиальная взаимосвязь процессов (составлено Барановым И.А.)
Fig. 7. The fundamental relationship of processes (compiled by Baranov I.A.)

Другая (по-видимому, более правдоподобная) теория называется теорией «квазипрограммированного старения». «Квази» означает «похожий» или «кажущийся, но не являющийся таковым на самом деле». Квазипрограмма старения — это не программа, а продолжение программ развития, которые не были отключены по их завершении. Они продолжают функционировать бесцельно, приводя к возрастным заболеваниям, вторичной недостаточности органов и смерти. Показательным примером является, например, повышение артериального давления у детей по мере их взросления. До определенного момента это повышение соответствует нормальному развитию сердечно-сосудистой системы и росту организма, однако с возрастом рост прекращается, а давление не прекращает повышаться, что постепенно приводит к гипертонии. Гипертония, в свою очередь, является наиболее распространенным возрастным заболеванием и может вызвать повреждение различных систем органов: инсульт, инфаркт, почечную недостаточность и т.д. [9].

Аналогичным образом обстоит дело и с сигнальным путем mTOR. Как было упомянуто выше, в норме mTOR отвечает, в том числе, и за рост клетки. Однако, выполнив свою программу, mTOR продолжает действовать что приводит к так называемой клеточной гиперфункции. Такая усиленная работа, как правило, губительна для клетки, а на уровне организма проявляется как старение. Таким образом, квазипрограммированное старение связано с превышением оптимальных клеточных и системных функций, которое в конечном итоге через истощение клеток и повреждение органов приводит к потере этих функций (рис. 8) [9].

Гиперактивация пути mTOR как причина старения

Последствия избыточной активации пути mTOR на клеточном и организменном уровне схематично представлены на рис. 9.

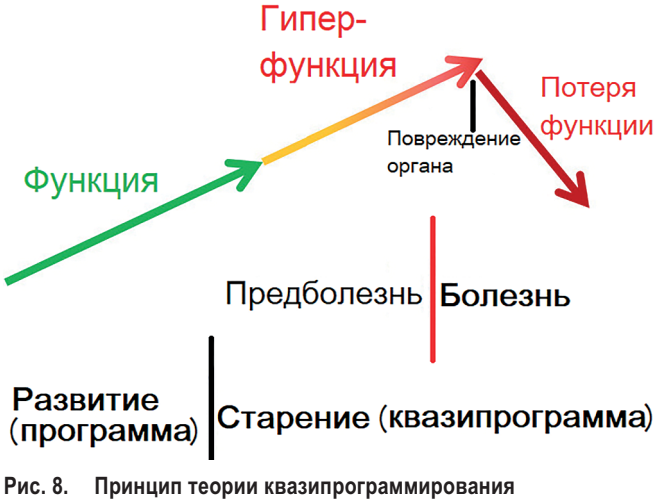


Рис. 8. Принцип теории квазипрограммирования
Fig. 8. The principle of the theory of quasi-programming

Показано, что гиперактивированный mTOR через ряд промежуточных звеньев приводит к таким явлениям, как чрезмерная стимуляция биосинтеза белка в клетке, подавление аутофагии и сборки протеосом, что может приводить к окислительному и протеотоксическому стрессу, и, как следствие, к клеточному старению. Это, в свою очередь, ведет к болезни Альцгеймера, атрофии мышц, язвам и гастриту, анемии, заболеваниям суставов и выпадению волос, старческой гиперпигментации кожи. Кроме того, подавление апоптоза и репарации ДНК и стимуляция пролиферации могут способствовать канцерогенезу. Велика роль гиперактивации mTOR в патогенезе СД 2-го типа, ожирения, атеросклероза, хронического воспаления [2, 5, 34].

Таким образом, очевидно, что гиперактивация пути mTOR ведет к огромному количеству ассоциированных со старением заболеваний, а именно они и являются самой сутью старения и в итоге причиной смерти. Старение и ассоциированные с ним заболевания неразделимы, а значит, можно утверждать, что именно гиперактивированный путь mTOR является их причиной [2, 5, 34].

Несомненно, что исследования сигнального пути mTOR имеют огромное значение благодаря невероятной широте его действия. Однако рапамицин никогда не сможет стать «таблеткой от старости», ведь невозможно предугадать побочное действие от отключения столь важного компонента поддержания гомеостаза. Тем не менее это не означает, что дальнейшие изыскания в этой области будут бесперспективными. Открывая все новые и новые пути взаимодействия механизмов регуляции клеточного метаболизма, мы вплотную подходим к пониманию патогенеза различных болезней (в том числе и «синдрома уязвимости к COVID-19»). А с этим пониманием приходят и методы их лечения [1, 34].

Цитокиновый шторм как гиперфункция, уязвимость к COVID-19 как возрастной синдром

В настоящее время доказано, что сигнальный путь mTOR у млекопитающих является центральным регулятором иммунных реакций. В частности, mTOR, по-видимому, функционирует как центральный узел в сигнальном каскаде, который направляет интеграцию различных факторов окружающей среды в иммунную микросреду. mTOR играет роль в регуляции жизнедеятельности различных иммунных клеток, включая нейтрофилы, тучные клетки, натуральные киллеры, макрофаги, дендритные клетки (DC), Т-клетки и В-клетки. Именно это его свойство позволяет использовать рапамицин и его аналоги в качестве иммуносупрессирующих препаратов при трансплантации органов [25, 28]. Более подробно рассмотреть этот вопрос в объеме данного обзора, к сожалению, не представляется возможным. В связи с этим кратко остановимся лишь на ключевых моментах.

Все иммунные реакции можно разделить на врожденные, осуществляющиеся в основном за счет нейтрофилов, макрофагов и NK-клеток, которые реагируют на патоген быстро, но неспецифически, и приобретенные реакции, осуществляемые Т- и В-лимфоцитами, развивающиеся медленнее, но действующие специфично и формирующие иммунологическую память.

Как показывает практика, у пожилых людей иммунные реакции на SARS-CoV-2 остаются на уровне врожденного иммунитета, с недостаточным развитием адаптивного. Причина у этого явления та же, что и у старения — гиперактивированный сигнальный путь mTOR. Как гипертонию можно представить в виде гиперфункции гладкомышечных клеток сосудов, так и «синдром уязвимости к COVID-19» можно рассматривать как гиперфункцию иммунных клеток врожденного иммунитета. Именно в результате неадекватного иммунного ответа, опосредованного mTOR, развиваются цитокиновый шторм, гиперкоагуляция и повреждение легких и отдаленных органов, являющихся основными причинами летального исхода при данном заболевании. Повышенная провоспалительная активность врожденной иммунной системы является мерой предосторожности в отношении потенциальных возрастных воспалительных заболеваний, но именно такая предосторожность может стать фатальной [9, 28].

Кроме того, гиперактивированный путь mTOR может стать причиной иммуносенесценции — угнетения адаптивного иммунитета. Это происходит из-за того, что mTOR стимулирует пролиферацию клеток, снижая таким образом количество наивных Т- и В-лимфоцитов, а значит, и реакцию на новые антигены. Это подтверждается исследованиями по повышению эффективности вакцин при их использовании совместно с рапалогами. Таким образом, аналоги рапамицина как бы «омолаживают» иммунитет [9, 28, 34].

Очевидно, что причинно-следственные связи являются двунаправленными: гипервоспаление служит одновременно и причиной, и следствием иммуносенесценции; так два процесса взаимообусловливают друг друга [9].

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что старение и уязвимость к COVID-19 действительно связаны теснейшим образом, что подтверждается статистикой.

Во всех исследованиях, проведенных во всех странах, смертность от COVID-19 экспоненциально повышается с возрастом. Хотя в отдельных исследованиях цифры могут несколько варьировать, например, из-за различий в способах оценки результатов или проводимых терапевтических вмешательств, одно несомненно: смертность с возрастом растет в геометрической прогрессии [9, 29]. Смертность особенно высока у пациентов с уже существующими заболеваниями. В Италии 99% умерших пациентов имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание. А как мы уже выяснили, именно набор ассоциированных со старением заболеваний и определяет саму старость. Конечно, уязвимость к COVID-19 связана с биологическим возрастом, но он чаще всего, так или иначе, близок к хронологическому (паспортному) [9].

Старение можно измерить как увеличение вероятности смерти с возрастом. Смертность возрастает в геометрической прогрессии, начиная с 8–9 лет. У мужчин «нормальный»

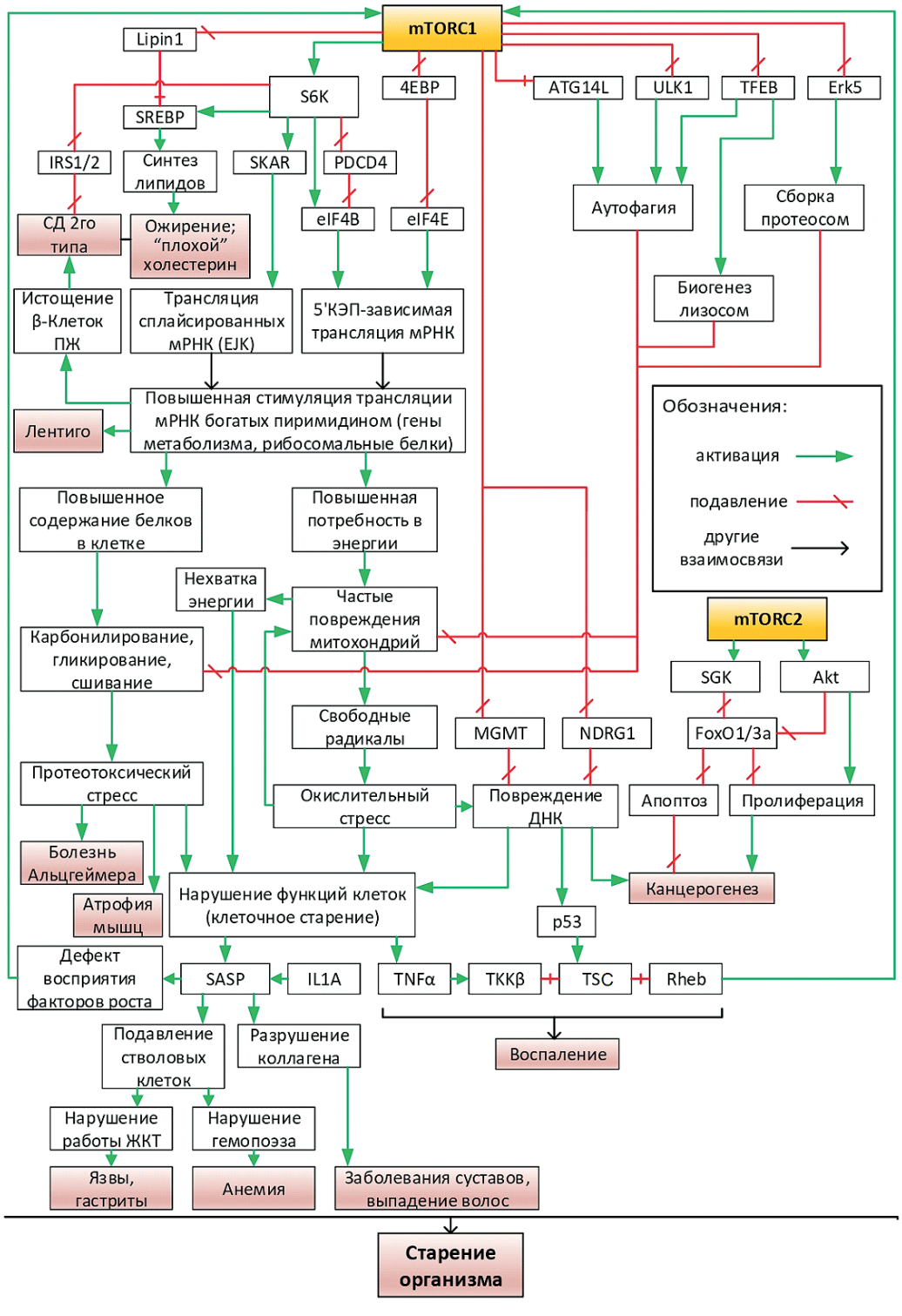


Рис. 9. Схема связи mTOR и старения организма (составлено Барановым И.А.). СД — сахарный диабет; S6K — Ribosomal S6 Kinase; 4EBP — Eukaryotic Translation Initiation; Factor 4E Binding Protein; SREBP — Sterol regulatory element-binding proteins; SKAR — a component of exon-junction complexes; PDCD4- Programmed cell death protein 4; eIF4B — eukaryotic translation initiation factor 4B; eIF4E — eukaryotic translation initiation factor 4E; IRS1/2 — insulin receptor substrate 1/2; ATG14L — autophagy related 14; ULK1 — unc-51 like autophagy activating kinase 1; TFEB — Transcription factor EB; ERK5 — Extracellular signal-regulated kinase 5; SGK — serum/glucocorticoid regulated kinase; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; FoxO1/3a — forkhead box O1/3a; p53 — transformation-related protein 53; SASP — senescence-associated secretory phenotype; IL1A — Interleukin-1 alpha; TNFα — tumor necrosis factor alpha; TSC — tuberous sclerosis complex; Rheb — Ras homolog enriched in brain

Fig. 9. The scheme of the relationship between mTOR and the aging of the body (compiled by Baranov I.A.)

возрастной уровень смертности выше, чем у женщин, потому что мужчины стареют быстрее (это объясняется более интенсивным обменом веществ, и, следовательно, более высоким уровнем активности mTOR) [9, 34].

Уровень смертности от COVID-19 совпадает с «ожидаемым» уровнем смертности, связанным со старением (рис. 10). Шансы умереть от COVID-19 пропорциональны шансам умереть от самого старения в любом возрасте. COVID-19 лишь, образно говоря, удваивает их [9]. Единственное расхождение между естественной смертностью и смертностью от COVID-19 наблюдается в возрасте до 8 лет. До этого времени смертность остается высокой, в частности от инфекционных заболеваний, но только не от COVID-19. Это еще раз подтверждает тот факт, что главной причиной смертности от него является не недостаточность, а гиперактивация иммунного ответа [11, 12, 21].

Таким образом, становится очевидна теснейшая связь трех явлений: гиперактивации пути mTOR, старения и уязвимости к COVID-19 (рис. 7).

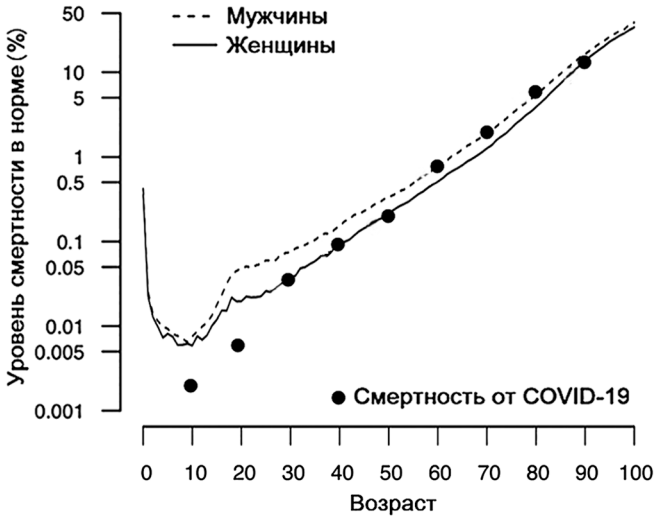


Рис. 10. График зависимости смертности от COVID-19 от возраста пациентов (по данным Управления национальной статистики по Англии и Уэльсу за 2016–2018 годы) (https://medium.com/wintoncentre/how-much-normal-risk-does-covid-represent-4539118e1196)

Fig. 10. A graph of the dependence of mortality from COVID-19 on the age of patients (according to the Office for National Statistics for England and Wales for 2016–2018)

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАПАМИЦИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Антивозрастная терапия как профилактика COVID-19

В настоящее время знания о тесной связи патогенеза вирусных заболеваний и сигнального пути mTOR служат основой для разработки методов их лечения при помощи аналогов рапамицина. Одним из перспективных направлений является применение аналогов рапамицина в так называемой антивозрастной терапии.

Научно-технический прогресс (в том числе в области медицины) за последние десятилетия позволил значительно увеличить продолжительность жизни людей. Однако это не решило проблему старения. Все чаще встречаются ассоциированные со старением заболевания, страдает качество жизни пожилых людей, растет процент нетрудоспособного населения.

Применение рапамицина (сиролимуса) как антивозрастного средства, казалось бы, могло решить эту проблему. Однако, как было сказано выше, это, скорее всего, будет невозможно в ближайшее время из-за непредсказуемости побочных эффектов [20]. Тем не менее некоторые частные западные клиники уже назначают своим пациентам с этой целью рапамицин «без этикетки». Эффективность и безопасность такой терапии еще предстоит выяснить.

В то же время уже доказало свою эффективность простое ограничение калорийности питания. Оно также снижает активность сигнального пути mTOR и тем самым позволяет успешно бороться с СД 2-го типа и ожирением, которые, в свою очередь, являются одними из основных факторов риска смерти при COVID-19 [9, 34]. Рапамицин также уже применяется в терапии этих заболеваний, дело стоит за подбором доз и схем лечения.

Тем не менее, разработанная когда-либо в будущем схема применения аналогов рапамицина для продления жизни и обеспечения здорового старения позволила бы также преодолеть возраст-зависимую уязвимость к COVID-19.

Теоретически непрерывное лечение рапамицином замедлило бы увеличение уязвимости к COVID-19 с возрастом. Увеличение по-прежнему оставалось бы логарифмическим, но с другим наклоном. Такая тенденция представлена на гипотетическом графике (рис. 11) [9].

Однако существуют и иные, возможно менее впечатляющие, но более осуществимые в обозримом будущем соображения о применении рапамицина в терапии новой коронавирусной инфекции.

ДРУГИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА АКТИВНОСТЬ mTOR, В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Ранее уже упоминалось о применении рапамицина в качестве иммуносупрессора и о роли mTOR в развитии цитокинового шторма. В настоящее время выдвигается целый ряд соображений о возможном использовании этих знаний для разработки методов лечения COVID-19. Относительно недавно был обнаружен новый цитокин ИЛ-37 [26], способный подавлять врожденный и приобретенный иммунитет посредством ингибирования пути mTOR и активации AMPC (АМФ-регулируемая протеинкиназа) [11]. AMPC активируется при увеличении в клетке соотношения АМФ/АТФ и является одним из отрицательных регуляторов mTOR, активируя главный его ингибитор — комплекс туберозного склероза (TSK), о котором было сказано выше [19].

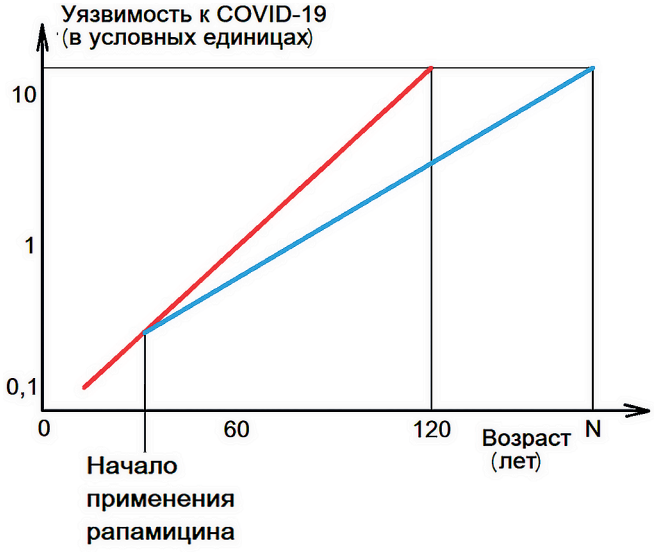


Рис. 11. Гипотетический график зависимости уязвимости к COVID-19 от возраста в обычных условиях и в условиях антивозрастной терапии

Fig. 11. A hypothetical graph of the dependence of vulnerability to COVID-19 on age under normal conditions and in conditions of anti-aging therapy

ИЛ-37 ингибирует молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса и выделение таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, TNF-α и хемокин IP10. Таким образом, ИЛ-37 может рассматриваться как новая мишень в противовоспалительной терапии, в частности при COVID-19 [11].

Кроме того, было показано, что использование препаратов, активирующих AMPC и, следовательно, ингибирующих mTOR (таких как метформин), может предотвращать повреждение клеток за счет снижения продукции молекул адгезии (управляют миграцией и адгезией лейкоцитов) [27]. Сам метформин активно применяется в лечении СД 2-го типа. Он нормализует толерантность организма к глюкозе и предотвращает развитие осложнений. Действительно, и при СД 2-го типа, и при цитокиновом шторме путь mTOR гиперактивирован. Общность данных явлений подтверждается статистикой — у пациентов с СД 2-го типа COVID-19 протекает значительно тяжелее [14, 23].

Кроме того, метформин, подавляя активность mTOR, способен активировать аутофагию и тем самым защищать клетки от апоптоза [17]. Однако снижение активности mTOR может стимулировать апоптоз через комплекс mTORC2 [22]. Результат зависит от конкретной ткани организма, условий и др.

Еще одним свойством метформина является его способность ограничивать перекисное окисление липидов в головном и спинном мозге и снижать активность каспазы во время токсических воздействий, которые могут привести к чрезмерной активации воспалительных клеток [23]. Все перечисленное делает этот уникальный препарат еще одним потенциальным средством борьбы со старением, что уже показано во многих исследованиях [15].

Однако применение метформина может также снижать эффективность вакцинации против гриппа (и, предположительно, против COVID-19), путем снижения выработки интерферона-α, опосредованного снижением активности mTOR [30].

В последних исследованиях было выдвинуто предположение, что препарат гидроксихлорохин может быть использован в качестве адъювантной терапии метформином при лечении СД 2-го типа за счет улучшения контроля гликемии. Он же, судя по всему, может применяться и для противовирусного лечения [23].

Однако в некоторых случаях активация mTOR может парадоксальным образом оказывать противовоспалительное действие. Например, обработка клетки альфа-липоевой кислотой, активирующей mTOR, защищает ее от действия активных форм кислорода. Это происходит за счет стимуляции комплекса mTORC2, который подавляет апоптоз и повышает выживаемость клеток. В этом же исследовании было отмечено повышение в клетках уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижение воспалительных цитокинов [18].

Помимо описанной выше иммуномодуляции, mTOR может иметь связь и с прямой противовирусной активностью. В частности, было показано, что mTOR способен стимулировать трансляцию белков вируса Западного Нила по пути 4EBP/eIF4E, описанному выше [33]. Судя по всему, схожим образом обстоит дело и с вирусом гриппа А [32]. Однако данный эффект может изменяться в зависимости от конкретного вируса. Например, активный mTORC1 подавляет репликацию РНК вируса гепатита С, но может способствовать его упаковке и выходу из клетки [16]. Связь mTOR с жизненным циклом SARS-CoV-2 еще предстоит установить.

Вместе с этим mTOR может стимулировать активность NK-клеток, необходимых для уничтожения клеток, пораженных вирусом [25].

Последние исследования также показали возможность применения рапамицина в терапии ВИЧ. Предполагается, что препарат может замедлить распространение вируса в организме путем подавления образования CCR5-рецепторов и активации аутофагии [13].

Для более наглядного представления изложенного материала составлена обобщающая схема (рис. 12). Необходимо отметить, что многие из перечисленных взаимосвязей могут быть скорректированы теми или иными способами и лекарственными препаратами. Изучение их и представляет собой основу разработки новых методов лечения COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об огромном биологическом значении сигнального пути mTOR во многих жизненно важных процессах организма, определяющих его иммунитет, течение и исход инфекционных заболеваний, наличие приобретенных болезней, а также продолжительность и качество жизни. Гиперактивацией этого пути можно объяс-

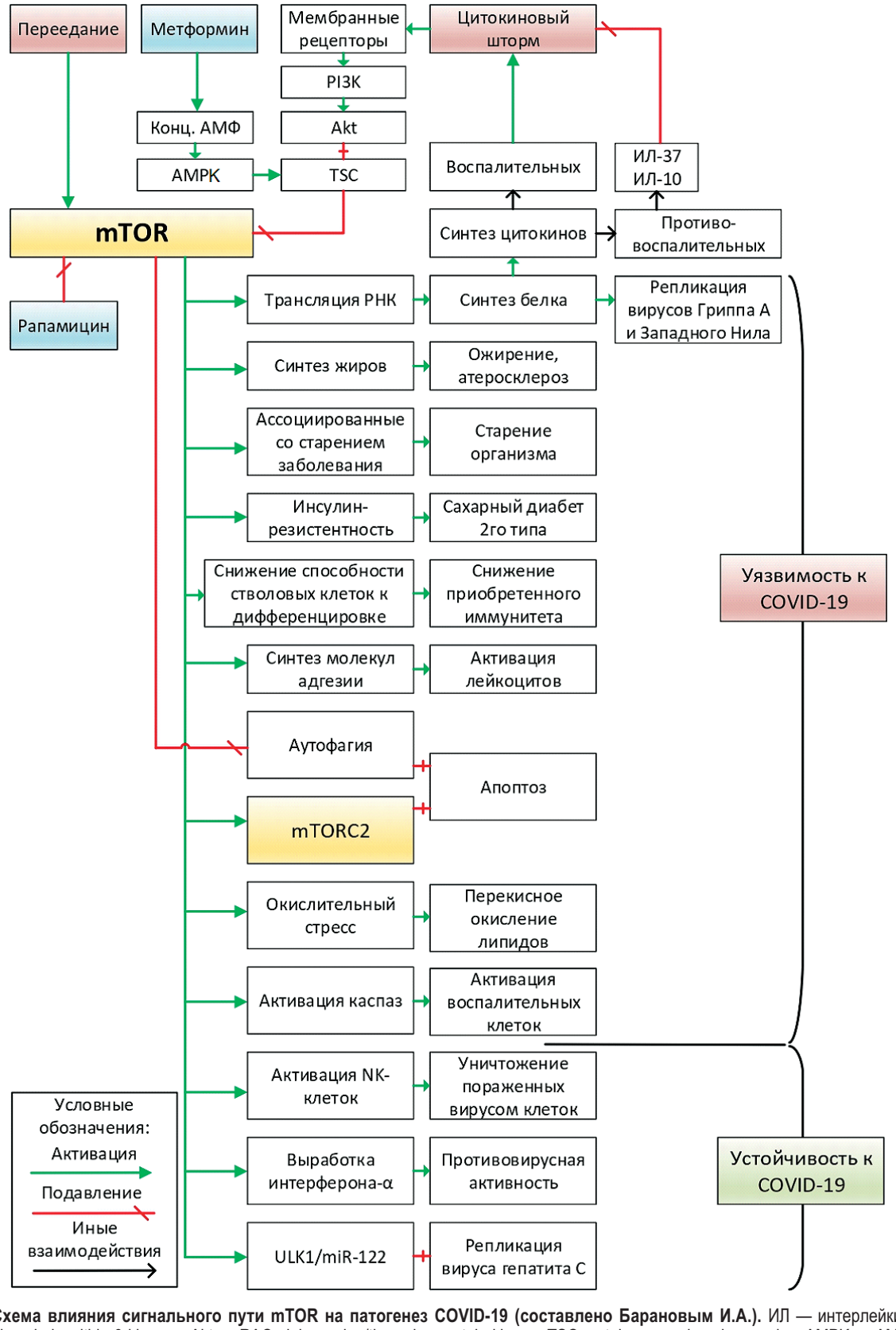


Рис. 12. Схема влияния сигнального пути mTOR на патогенез COVID-19 (составлено Барановым И.А.). ИЛ — интерлейкин; PI3K — phosphoinositide 3-kinases; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; TSC — tuberous sclerosis complex; AMPK — AMP activated protein kinase; miR — 122-MicroRNA-122; ULK1 — unc-51 like autophagy activating kinase 1

Fig. 12. Scheme of the influence of the mTOR signaling pathway on the pathogenesis of COVID-19 (compiled by Baranov I.A.)

нить процессы преждевременного старения и высокой уязвимости пожилых людей к COVID-19.

Способность рапамицина и метформина подавлять mTOR является дополнительным объяснением их положительного эффекта в отношении продолжительности жизни животных и человеческих клеток *in vitro*. Очевидно, что дальнейшее изучение сигнального пути mTOR несет в себе огромный потенциал для понимания процессов патогенеза не только инфекционных заболеваний, но и многих болезней, ассоциированных со старением, и открывает новые возможности для их лечения. Создание новых препаратов на основе аналогов рапамицина и других ингибиторов mTOR для тонкой его регуляции, а также разработка на их основе методов и схем лечения ассоциированных со старением заболеваний в перспективе могут привести к достижению мечты человечества — увеличению продолжительности жизни с максимальным сохранением здоровья и трудоспособности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов И.А., Козлова Н.С. Сигнальный путь mTOR в связи с патогенезом новой коронавирусной инфекции COVID-19. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(1): 301–9.
2. Бородкина А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А., Никольский Н.Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? Acta Naturae (русскоязычная версия). 2018; 1 (36).
3. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. и др. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117.
4. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995; 16(3): 30–44.
5. Москалев А.А. 120 лет жизни — только начало. Как победить старение? 2-е издание. М.: Эксмо; 2018.
6. Реннебом Р. Было ли широко распространено неадекватное лечение тяжелых случаев КОВИД-19? Мнение педиатра ревматолога. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 3–13
7. Селезнева А.А., Козлова Н.С. Klebsiella pneumoniae и COVID-19: взаимосвязь в контексте пандемии. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021; 16(2): 357–65.
8. Хорошинина Л.П., Лопатиева С.О., Лазарева А.А. Особенности течения коронавирусной инфекции и некоторые аспекты лечения гериатрических пациентов с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(4): 103–14.
9. Blagosklonny M.V. From causes of aging to death from COVID-19. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10004–21. DOI: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32534452; PMCID: PMC7346074.
10. Borges do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020; 9(4): 941. DOI: 10.3390/jcm9040941. PMID: 32235486; PMCID: PMC7230636.
11. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020; 34(2): 327–31. DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
12. David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D. Cytokine Storm. December 3, 2020. N Engl J Med. 2020; 383: 2255–73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
13. Donia M., McCubrey J.A., Bendtzen K., Nicoletti F. Potential use of rapamycin in HIV infection. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(6): 784–93.
14. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. J Endocrinol Invest. 2020; 43(6): 867–9. DOI: 10.1007/s40618-020-01236-2. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222956; PMCID: PMC7103097.
15. Glossmann H.H., Lutz OMD. Metformin and Aging: A Review. Gerontology. 2019; 65(6): 581–90. DOI: 10.1159/000502257. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31522175.
16. Johri M.K., Lashkari H.V., Gupta D. et al. mTORC1 restricts hepatitis C virus RNA replication through ULK1-mediated suppression of miR-122 and facilitates post-replication events. J Gen Virol. 2020; 101(1): 86–95. DOI: 10.1099/jgv.0.001356. PMID: 31821132.
17. Kalender A., Selvaraj A., Kim S.Y. et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. Cell Metab. 2010; 11(5): 390–401. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.03.014. PMID: 20444419; PMCID: PMC3081779.
18. Kamarudin M.N., Mohd Raflee N.A., Hussein S.S. et al. (R)-(+)-α-lipoic acid protected NG108-15 cells against H_2O_2-induced cell death through PI3K-Akt/GSK-3β pathway and suppression of NF-κβ-cy-

tokines. Drug Des Devel Ther. 2014; 8: 1765–80. DOI: 10.2147/DDDT.S67980. PMID: 25336920; PMCID: PMC4199983.
19. Kimball S.R. Interaction between the AMP-activated protein kinase and mTOR signaling pathways. Med Sci Sports Exerc. 2006; 38(11): 1958–64. DOI: 10.1249/01.mss.0000233796.16411.13. PMID: 17095930.
20. Lamming D.W., Ye L., Sabatini D.M., Baur J.A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. J Clin Invest. 2013; 123(3): 980–9. DOI: 10.1172/JCI64099.
21. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. J Med Virol. 2020; 92(6): 564–7. DOI: 10.1002/jmv.25740. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32115733; PMCID: PMC7228398.
22. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. Expert Opin Ther Targets. 2012; 16(12): 1203–14. DOI: 10.1517/14728222.2012.719499. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22924465; PMCID: PMC3500415.
23. Maiese K. The Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR): Novel Considerations as an Antiviral Treatment. Curr Neurovasc Res. 2020; 17(3): 332–7. DOI: 10.2174/1567202617666200425205122. PMID: 32334502; PMCID: PMC7541431.
24. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev. 2020; 19(6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251717; PMCID: PMC7195002.
25. Nandagopal N., Ali A.K., Komal A.K., Lee S.H. The Critical Role of IL-15-PI3K-mTOR Pathway in Natural Killer Cell Effector Functions. Front Immunol. 2014; 5: 187. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00187. PMID: 24795729; PMCID: PMC4005952.
26. Nold M.F., Nold-Petry C.A., Zepp J.A. et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. Nat Immunol. 2010; 11(11): 1014–22. DOI: 10.1038/ni.1944. Epub 2010 Oct 10. PMID: 20935647; PMCID: PMC3537119.
27. Pal P.B., Sonowal H., Shukla K. et al. Aldose reductase regulates hyperglycemia-induced HUVEC death via SIRT1/AMPK-α1/mTOR pathway. J Mol Endocrinol. 2019; 63(1): 11–25. DOI: 10.1530/JME-19-0080. PMID: 30986766; PMCID: PMC6555667.
28. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22136167; PMCID: PMC3616892.
29. Promislow DEL. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75(9): e30–e33. DOI: 10.1093/gerona/glaa094. PMID: 32300796; PMCID: PMC7184466.
30. Saenwongsa W., Nithichanon A., Chittaganpitch M. et al. Metformin-induced suppression of IFN-α via mTORC1 signalling following seasonal vaccination is associated with impaired antibody responses in type 2 diabetes. Sci Rep. 2020; 10(1): 3229. DOI: 10.1038/s41598-020-60213-0. PMID: 32094377; PMCID: PMC7039947.
31. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017; 168(6): 960–76. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004. Erratum in: Cell. 2017; 169(2): 361–71. PMID: 28283069; PMCID: PMC5394987.
32. Seong R.K., Kim J.A., Shin O.S. Wogonin, a flavonoid isolated from Scutellaria baicalensis, has anti-viral activities against influenza infection via modulation of AMPK pathways. Acta Virol. 2018; 62(1): 78–85. DOI: 10.4149/av_2018_109. PMID: 29521106.
33. Shives K.D., Massey A.R., May N.A. et al. 4EBP-Dependent Signaling Supports West Nile Virus Growth and Protein Expression. Viruses. 2016; 8(10): 287. DOI: 10.3390/v8100287. PMID: 27763553; PMCID: PMC5086619.
34. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. Gerontology. 2018; 64(2): 127–34. DOI: 10.1159/000484629. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29190625; PMCID: PMC6089343.

REFERENCES

1. Baranov I.A., Kozlova N.S. Signal`ny`j put` mTOR v svyazi s patogenezom novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 [mTOR signaling pathway in connection with the pathogenesis of the new coronavirus infection COVID-19]. Zdorov`e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy` i puti ix resheniya. 2021; 16(1): 301–9. (in Russian).
2. Borodkina A.V., Deryabin P.I., Gryukova A.A., Nikol`skij N.N. «Social`naya zhizn`» stareyushhix kletok: chto takoe SASP i zachem ego izuchat`? [«Social life» of senescent cells: what is SASP and why study it?] Acta Naturae (russkoyazy`chnaya versiya). 2018; 1(36). (in Russian).
3. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B. i dr. Koronavirusnaya infekciya [Coronavirus infection]. Pediatr. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117. (in Russian).
4. Ketlinskij S.A., Kalinina N.M. Citokiny mononuklearnyh fagocitov v regulyacii reakcii vospaleniya i immuniteta [Cytokines of mononuclear phagocytes in the regulation of inflammation and immunity reactions]. Immunologiya. 1995; 16(3): 30–44. (in Russian).
5. Moskalev A.A. 120 let zhizni — tol`ko nachalo. Kak pobedit` starenie? [120 years of life is just the beginning. How to beat aging? 2nd edition]. 2-e izdanie. Moskva: E`ksmo Publ.; 2018. (in Russian).
6. Rennebom R. Bylo li shiroko rasprostraneno neadekvatnoe lechenie tyazhelyh sluchaev KOVID-19? Mnenie pediatra revmatologa [Was inadequate treatment of severe cases of COVID-19 widespread? Opinion of a pediatrician rheumatologist]. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 3–13. (in Russian).
7. Selezneva A.A., Kozlova N.S. Klebsiella pneumoniae i COVID-19: vzaimosvyaz` v kontekste pandemii [Klebsiella pneumoniae and COVID-19: relationship in the context of a pandemic]. Zdorov`e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy` i puti ix resheniya. 2021; 16(2): 357–65. (in Russian).
8. Horoshinina L.P., Lopatieva S.O., Lazareva A.A. Osobennosti techeniya koronavirusnoj infekcii i nekotorye aspekty lecheniya geriatricheskih pacientov s porazheniem legkih, vyzvannym SARS-CoV-2 [Features of the course of coronavirus infection and some aspects of the treatment of geriatric patients with lung damage caused by SARS-CoV-2]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2021; 3(4): 103–14. (in Russian).

9. Blagosklonny MV. From causes of aging to death from COVID-19. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10004–21. DOI: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32534452; PMCID: PMC7346074.
10. Borges do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020; 9(4): 941. DOI: 10.3390/jcm9040941. PMID: 32235486; PMCID: PMC7230636.
11. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020; 34(2): 327–31. DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
12. David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D. Cytokine Storm. December 3, 2020. N Engl J Med. 2020; 383: 2255–73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
13. Donia M., McCubrey J.A., Bendtzen K., Nicoletti F. Potential use of rapamycin in HIV infection. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(6): 784–93.
14. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. J Endocrinol Invest. 2020; 43(6): 867–9. DOI: 10.1007/s40618-020-01236-2. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222956; PMCID: PMC7103097.
15. Glossmann H.H., Lutz OMD. Metformin and Aging: A Review. Gerontology. 2019; 65(6): 581–90. DOI: 10.1159/000502257. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31522175.
16. Johri M.K., Lashkari H.V., Gupta D. et al. mTORC1 restricts hepatitis C virus RNA replication through ULK1-mediated suppression of miR-122 and facilitates post-replication events. J Gen Virol. 2020; 101(1): 86–95. DOI: 10.1099/jgv.0.001356. PMID: 31821132.
17. Kalender A., Selvaraj A., Kim S.Y. et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. Cell Metab. 2010; 11(5): 390–401. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.03.014. PMID: 20444419; PMCID: PMC3081779.
18. Kamarudin M.N., Mohd Raflee N.A., Hussein S.S. et al. (R)-(+)-α-lipoic acid protected NG108-15 cells against H_2O_2-induced cell death through PI3K-Akt/GSK-3β pathway and suppression of NF-κβ-cytokines. Drug Des Devel Ther. 2014; 8: 1765–80. DOI: 10.2147/DDDT.S67980. PMID: 25336920; PMCID: PMC4199983.
19. Kimball S.R. Interaction between the AMP-activated protein kinase and mTOR signaling pathways. Med Sci Sports Exerc. 2006; 38(11): 1958–64. DOI: 10.1249/01.mss.0000233796.16411.13. PMID: 17095930.
20. Lamming D.W., Ye L., Sabatini D.M., Baur J.A. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. J Clin Invest. 2013; 123(3): 980–9. DOI: 10.1172/JCI64099.
21. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. J Med Virol. 2020; 92(6): 564–7. DOI: 10.1002/jmv.25740. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32115733; PMCID: PMC7228398.
22. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. Expert Opin Ther Targets. 2012; 16(12): 1203–14. DOI: 10.1517/14728222.2012.719499. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22924465; PMCID: PMC3500415.
23. Maiese K. The Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR): Novel Considerations as an Antiviral Treatment. Curr Neurovasc Res. 2020; 17(3): 332–7. DOI: 10.2174/1567202617666200425205122. PMID: 32334502; PMCID: PMC7541431.
24. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev. 2020; 19(6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251717; PMCID: PMC7195002.
25. Nandagopal N., Ali A.K., Komal A.K., Lee S.H. The Critical Role of IL-15-PI3K-mTOR Pathway in Natural Killer Cell Effector Functions. Front Immunol. 2014; 5: 187. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00187. PMID: 24795729; PMCID: PMC4005952.
26. Nold M.F., Nold-Petry C.A., Zepp J.A. et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. Nat Immunol. 2010; 11(11): 1014–22. DOI: 10.1038/ni.1944. Epub 2010 Oct 10. PMID: 20935647; PMCID: PMC3537119.
27. Pal P.B., Sonowal H., Shukla K. et al. Aldose reductase regulates hyperglycemia-induced HUVEC death via SIRT1/AMPK-α1/mTOR pathway. J Mol Endocrinol. 2019; 63(1): 11–25. DOI: 10.1530/JME-19-0080. PMID: 30986766; PMCID: PMC6555667.
28. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton MR. Regulation of immune responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22136167; PMCID: PMC3616892.
29. Promislow D.E.L. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75(9): e30–e33. DOI: 10.1093/gerona/glaa094. PMID: 32300796; PMCID: PMC7184466.
30. Saenwongsa W., Nithichanon A., Chittaganpitch M. et al. Metformin-induced suppression of IFN-α via mTORC1 signalling following seasonal vaccination is associated with impaired antibody responses in type 2 diabetes. Sci Rep. 2020; 10(1): 3229. DOI: 10.1038/s41598-020-60213-0. PMID: 32094377; PMCID: PMC7039947.
31. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017; 168(6): 960–76. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004. Erratum in: Cell. 2017; 169(2): 361–71. PMID: 28283069; PMCID: PMC5394987.
32. Seong R.K., Kim J.A., Shin O.S. Wogonin, a flavonoid isolated from Scutellaria baicalensis, has anti-viral activities against influenza infection via modulation of AMPK pathways. Acta Virol. 2018; 62(1): 78–85. DOI: 10.4149/av_2018_109. PMID: 29521106.
33. Shives K.D., Massey A.R., May N.A. et al. 4EBP-Dependent Signaling Supports West Nile Virus Growth and Protein Expression. Viruses. 2016; 8(10): 287. DOI: 10.3390/v8100287. PMID: 27763553; PMCID: PMC5086619.
34. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. Gerontology. 2018; 64(2): 127–34. DOI: 10.1159/000484629. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29190625; PMCID: PMC6089343.