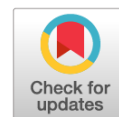


УДК 616-002.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ60081>

АНТИЦИТОКИНОВЫЕ ЭФФЕКТЫ АНАЛОГОВ ХАЛКОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ «ЦИТОКИНОВОМ ШТОРМЕ» У КРЫС

М.В. Черников, Д.И. Поздняков, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, Россия

Для цитирования: Черников М.В., Поздняков Д.И., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т. Антицитокиновые эффекты аналогов халкона при экспериментальном «цитокиновом шторме» у крыс // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 1. С. 31–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ60081>

Поступила: 05.02.2021

Одобрена: 12.02.2021

Принята: 15.03.2021

Цель исследования — оценить антицитокиновые эффекты аналогов халкона в условиях экспериментального «цитокинового шторма».

Материалы и методы. «Цитокиновый шторм» моделировали у крыс путем внутривентрального введения липополисахарида в дозе 10 мг/кг. Исследуемые соединения и препарат сравнения — дексаметазон вводили интраперитонеально через 60 мин после инъекции липополисахарида в дозах 20 и 3 мг/кг соответственно. Через 24 ч оценивали изменение концентрации цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α), температуры тела и выраженности отека легких.

Результаты. Было установлено, что введение всех исследуемых соединений уменьшало проявления гиперцитокинемии, выражающиеся в снижении концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α при увеличении содержания ИЛ-10 в сыворотке крови. В то же время температура тела и отек легких у крыс на фоне введения исследуемых аналогов халкона относительно животных, не получавших фармакологическую поддержку, также уменьшились. На фоне введения животным дексаметазона снижались концентрации ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α на 25,0 % ($p < 0,05$), 44,1 % ($p < 0,05$) и 33,3 % ($p < 0,05$), а также повысился уровень ИЛ-10 на 60,0 % ($p < 0,05$) при уменьшении отека легких и температуры тела. Следует отметить, что статистически значимых отличий между группами животных, которым вводили изучаемые аналоги халкона и препарат сравнения, выявлено не было.

Заключение. Исследование показало актуальность дальнейшего изучения представителей ряда производных халкона как негормональных средств коррекции «цитокинового шторма» с высоким терапевтическим потенциалом.

Ключевые слова: воспаление; «цитокиновый шторм»; халконы; цитокины.

ANTI-CYTOKINE EFFECTS OF CHALCON ANALOGUES IN EXPERIMENTAL “CYTOKINE STORM” IN RATS

M.V. Chernikov, D.I. Pozdnyakov, V.M. Rukovitsyna, E.T. Oganesyanyan

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute — branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

For citation: Chernikov MV, Pozdnyakov DI, Rukovitsyna VM, Oganesyanyan ET. Anti-cytokine effects of chalcon analogues in experimental “cytokine storm” in rats. *Medical Academic Journal*. 2021;21(1):31–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ60081>

Received: February 5, 2021

Revised: February 12, 2021

Accepted: March 15, 2021

The aim of the study was to evaluate the anti-cytokine effects of chalcon analogues in an experimental “cytokine storm”.

Materials and methods. The “cytokine storm” was modeled in rats by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide at a dose of 10 mg / kg. The test compounds and the reference drug dexamethasone were administered intraperitoneally 60 minutes after lipopolysaccharide injection at doses of 20 mg / kg and 3 mg / kg, respectively. After 24 hours, changes of the cytokines concentration in blood serum (IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF- α), body temperature, and the severity of pulmonary edema were evaluated.

Results. In the study, it was found that the administration of all the test-compounds reduced symptoms of hypercytokinemia, reflected in the decrease in the concentration of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α with high content of IL-10 in serum. At the same time, the body temperature and pulmonary edema in rats against the background of the injection of the test chalcon analogues relative to animals that did not receive pharmacological support also decreased. Against the background of the administration of dexamethasone to animals, the concentration of IL-6, IL-1 β and TNF- α decreased by 25.0% ($p < 0.05$); 44.1% ($p < 0.05$) and 33.3% ($p < 0.05$), as well as an

Список сокращений

ИЛ — интерлейкин; ИН — интактный; ЛПС — липополисахарид; НК — негативный контроль; ФНО- α — фактор некроза опухоли- α .

increase in the content of IL-10 by 60.0% ($p < 0.05$), with a decrease in pulmonary edema and body temperature. It should be noted that there were no statistically significant differences between the groups of animals that were received the studied chalcon analogues and the reference drug.

Conclusion. The study showed the relevance of further study of representatives of a number of chalcon derivatives as non-hormonal means of correcting the “cytokine storm” with a high therapeutic potential.

Keywords: inflammation; “cytokine storm”; chalcons, cytokines.

Введение

Распространяющаяся с конца 2019 г. инфекция, вызванная SARS-CoV-2, показала, что подавляющее большинство тяжелых случаев заболевания связано с развитием полиорганной недостаточности, которая опосредована гиперцитокиновым каскадом, объединяемым общим термином «цитокиновый шторм» [1]. Клинические проявления «цитокинового шторма» варьируют в зависимости от начала заболевания и назначаемой терапии. В острой фазе симптомы являются следствием гиперреактивности иммунной системы и повреждения тканей, вызванного цитокинами, и включают лихорадку, анорексию, утомляемость, артралгию, миалгию, головокружение. В то же время дальнейшее прогрессирование иммунопатологических реакций приводит к усугублению альтерации органов и тканей с развитием отека легких, гипотонии, гипоксемии, сосудистого коллапса, гемостатического дисбаланса вплоть до летального исхода. В тяжелых случаях «цитокинового шторма», возникающих, как правило, без должного лечения, могут развиваться почечная недостаточность, дисфункция гепатобилиарной системы и кардиомиопатия Такоцубо. Нейротоксичность отмечается спустя несколько дней после начала «цитокинового шторма» и связана с повышением функции Т-клеток [2].

Гиперреактивность иммунной системы при «цитокиновом шторме» может наблюдаться в отсутствие патогена (генетические аномалии), при чрезмерной активации периферических иммунных клеток (например, при Т-клеточной терапии), неконтролируемой длительной активации иммунитета (инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр) или нарушении гомеостатических иммунных механизмов. Каждое из перечисленных состояний приводит к неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов, при уменьшении содержания противовоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ) -10 и «рецепторы-ловушки» цитокинов, представленные антагонистом рецептора ИЛ-1. Как указано выше, центральная роль в патогенезе «цитокинового шторма» отводится провоспалительным цитокинам и возникающему при этом клеточному ответу [3]. Методом молекулярного клонирования был установлен ряд данных медиаторов,

включающий ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), высокие сывороточные уровни которых коррелируют с тяжестью заболевания и летальностью. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α провоцируют развитие лихорадки — одного из ведущих ранних симптомов «цитокинового шторма» — через активацию внутриклеточного сигнального пути $\text{Nf-}\kappa\text{B} - \text{Akt}$. ФНО- α , помимо влияния на $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ и инициации воспалительного ответа, напрямую стимулирует апоптоз и является одним из самых мощных триггеров гиперцитокинемии. ИЛ-6 представляет собой цитокин с мультитаргетной клеточной сигнализацией, включающей JAK, STAT3, пути MAPK – ERK и Akt – mTOR, приводящие к гиперсекреции хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), снижению экспрессии кадгеринов с развитием повышенной проницаемости сосудов, отекам и легочной дисфункции [4].

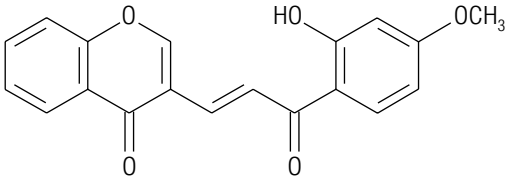
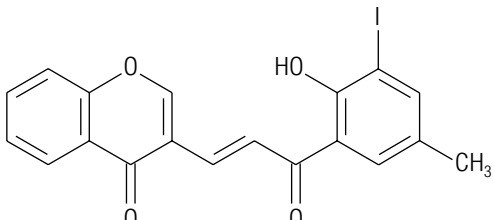
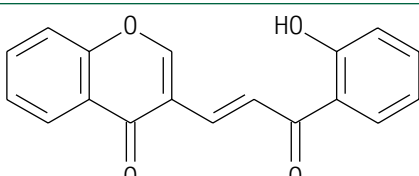
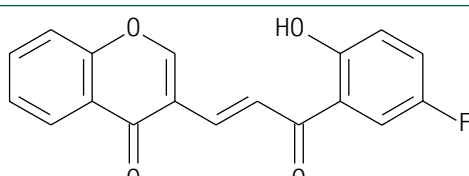
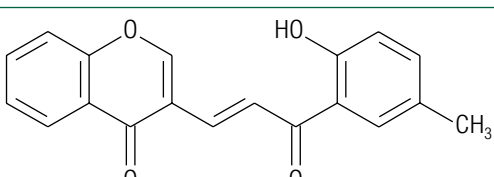
Стратегии лечения «цитокинового шторма» включают системное введение средств антицитокинового действия, представленных прежде всего глюкокортикоидами, антагонистами рецепторов ИЛ-1 (Анакинра), блокаторами ИЛ-6 опосредованной клеточной сигнализации (сарилумаб, тоцилизумаб), обладающих, как правило, неблагоприятным профилем токсикологической безопасности [5]. В то же время соединения, содержащие скаффолд халкона, характеризуются высокой антиаллергической и противовоспалительной активностью, а также антицитокиновыми свойствами [6]. В связи с этим были синтезированы пять новых аналогов халкона, которые изучены в данной работе в качестве возможных средств коррекции «цитокинового шторма» в эксперименте.

Цель работы — оценить антицитокиновые свойства пяти новых аналогов халкона в условиях «цитокинового шторма» у крыс в эксперименте.

Объект и методы исследования

Объектами исследования в данной работе выступали пять аналогов халкона, полученных на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института под руководством проф., д-ра фарм. наук

Структуры изучаемых соединений
Structure of test-compounds

	Структурная формула	Лабораторный шифр
1		X3A2OH4OCH3
2		X3A2OH3I5CH3
3		X3AphenOH
4		X3A2OH5F
5		X3A2OH5CH3

Э.Т. Оганесяна. Структуры исследуемых соединений были подтверждены методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса и приведены в табл. 1.

«Цитокиновый шторм» моделировали у крыс линии Wistar путем внутрибрюшинного введения липополисахарида (ЛПС) (Sigma-Aldrich, Германия) в дозе 10 мг/кг [7]. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область) и перед включением в исследование находились в карантинных условиях. Содержание и манипуляции, проводимые с животными, соответствовали требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета по защите животных, используемых для научных целей. В ходе исследования было сформировано восемь равных групп крыс ($n = 10$ каждая группа): ИН — интактные животные; НК — группа негативного контроля

(не получала фармакологическую коррекцию); группа крыс, получавших препарат сравнения — дексаметазон (KRKA, Словения) в дозе 3 мг/кг внутрибрюшинно [8]; группы животных, которым вводили исследуемые вещества в дозе 20 мг/кг интраперитонеально в виде тонкой водной суспензии. Выбор доз изучаемых соединений основывался на ранее проведенных исследованиях [9]. Референтный препарат и исследуемые объекты вводили однократно через 60 мин после инъекции ЛПС. Через 24 ч у животных измеряли температуру тела, которую оценивали ректальным термометром. Затем у крыс из брюшной части аорты осуществляли забор крови, которую центрифугировали в режиме 1000 g 20 мин с получением сыворотки. У животных также отделяли легкие. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа оценивали изменение концентрации

цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . В работе использовали стандартные наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа производства Cloud clone (США). Степень выраженности отека легких определяли методом потери массы при высушивании с расчетом коэффициента гидратации, как рекомендовано Niu et al. (2019) [10]. Полученные результаты выражали в виде M (среднее значение) $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего). Группы средних значений сравнивали методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена – Кейлса при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения STATISTICA 6.0 (Statsoft, США).

Результаты

В ходе исследования было установлено, что в условиях экспериментального «цитокинового шторма» у крыс группы НК спустя 24 ч с момента введения ЛПС повышалась температура тела (рис. 1) до 38,9 °C ($p < 0,05$ относительно крыс ИН). У группы животных НК в сравнении с животными ИН наблюдалось повышение сыровороточной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β в 3,3 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 — в 4,2 раза ($p < 0,05$) и ФНО- α — в 3,9 раза ($p < 0,05$) при уменьшении содержания ИЛ-10 на 72,3 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Стоит отметить, что гиперцитокинемия у крыс группы НК

сопровождалась развитием выраженного отека легких с увеличением коэффициента гидратации (рис. 2) на 40,5 % ($p < 0,05$).

При применении дексаметазона температура тела снижалась до 37,8 °C ($p < 0,05$ относительно группы НК), концентрация ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α уменьшалась на 25,0 % ($p < 0,05$), 44,1 % ($p < 0,05$) и 33,3 % ($p < 0,05$), а также повышалось содержание ИЛ-10 (см. табл. 2) на 60,0 % ($p < 0,05$). Величина гидратации легочной ткани у крыс (см. рис. 2), которым вводили дексаметазон, была ниже аналогичной у животных НК на 22,0 % ($p < 0,05$).

На фоне введения крысам всех исследуемых соединений уменьшалась выраженность гиперцитокинемии. При этом концентрация ИЛ-6 уменьшилась (в сравнении с группой НК) на 37,0 % ($p < 0,05$), 31,5 % ($p < 0,05$), 23,9 % ($p < 0,05$), 22,8 % ($p < 0,05$) и 42,4 % ($p < 0,05$) при применении соединений Х3А2ОН4ОСН₃, Х3А2ОН3И5СН₃, Х3АphenОН, Х3А2ОН5F и Х3А2ОН5СН₃ соответственно (см. табл. 2). Наблюдалось также снижение (по отношению к группе НК) сыровороточного содержания ИЛ-1 β на 31,6 % ($p < 0,05$) на фоне введения животным соединения Х3А2ОН4ОСН₃, на 48,5 % ($p < 0,05$) — Х3А2ОН3И5СН₃, на 43,4 % ($p < 0,05$) — Х3АphenОН, на 30,9 % ($p < 0,05$) — Х3А2ОН5F и на 52,9 % ($p < 0,05$) — Х3А2ОН5СН₃. Концентрация ФНО- α у животных, которые получали Х3А2ОН4ОСН₃, Х3А2ОН3И5СН₃, Х3АphenОН, Х3А2ОН5F

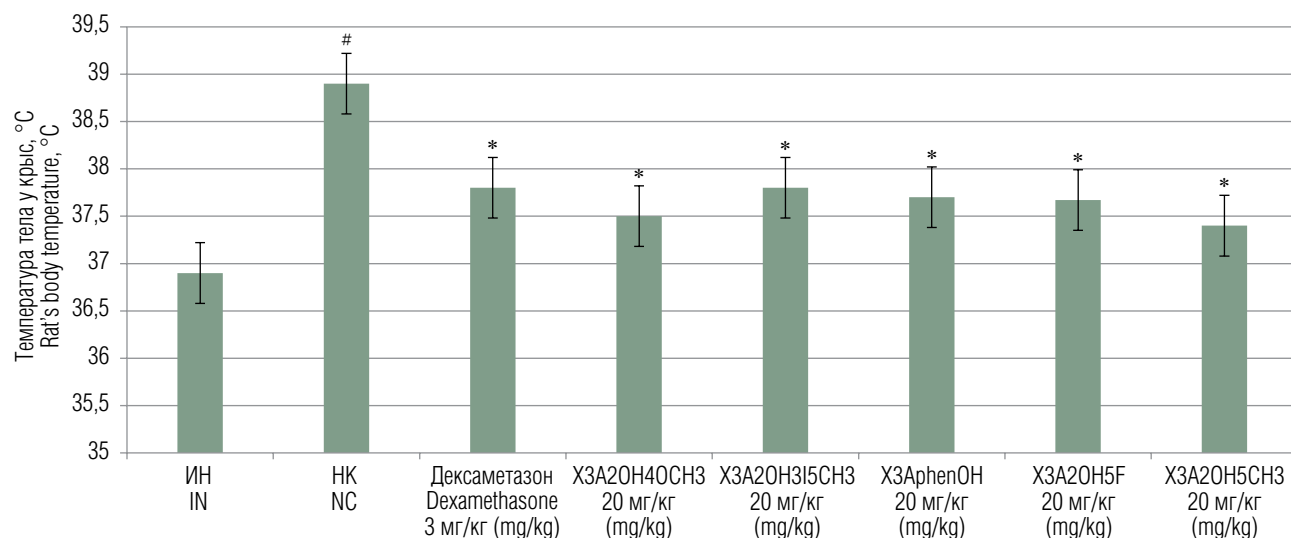


Рис. 1. Влияние исследуемых соединений и дексаметазона на изменение температуры тела у крыс в условиях экспериментального «цитокинового шторма». ИН — интактные животные; НК — группа негативного контроля. # статистически достоверно относительно интактных животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * статистически достоверно относительно группы негативного контроля (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$)

Fig. 1. Effect of the test-compounds and dexamethasone on changes in rat's body temperature under experimental "cytokine storm" conditions. IN — intact animals; NC — Negative control group; # statistically significant relative to intact animals (Newman-Keuls test, $p < 0.05$); * statistically significant relative to the negative control group (Newman – Keuls test, $p < 0.05$)

Таблица 2 / Table 2

Влияние исследуемых соединений и дексаметазона на изменение концентрации цитокинов в сыворотке крови у крыс в условиях экспериментального «цитокинового шторма»
The effect of the test-compounds and dexamethasone on the change in the concentration of cytokines in the blood serum in rats under the conditions of an experimental “cytokine storm”

Группа	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО-α, пг/мл
ИН	2,2 ± 0,2	4,1 ± 0,7	9,4 ± 0,8	3,7 ± 0,1
НК	9,2 ± 0,3#	13,6 ± 0,5#	2,6 ± 0,8#	14,4 ± 0,2#
Дексаметазон, 3 мг/кг	6,9 ± 0,4*	7,6 ± 0,3*	4,2 ± 0,7*	9,6 ± 0,2*
Х3А2ОН4ОСН3, 20 мг/кг	5,8 ± 0,4*	9,3 ± 0,5*	7,2 ± 0,6*	7,1 ± 0,6*
Х3А2ОН3И5СН3, 20 мг/кг	6,3 ± 0,3*	7,0 ± 0,3*	5 ± 0,8*	8,8 ± 0,5*
Х3АphenОН, 20 мг/кг	7 ± 0,2*	7,7 ± 0,7*	5,4 ± 0,8*	9,4 ± 0,9*
Х3А2ОН5F, 20 мг/кг	7,1 ± 0,8*	9,4 ± 0,9*	4,3 ± 0,9*	8,7 ± 0,7*
Х3А2ОН5СН3, 20 мг/кг	5,3 ± 0,7*	6,4 ± 0,5*	6,8 ± 0,4*	7,3 ± 0,7*

Примечание. ИН — интактные животные; НК — группа негативного контроля. # статистически достоверно относительно интактных животных (критерий Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$); * статистически достоверно относительно группы негативного контроля (критерий Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$).

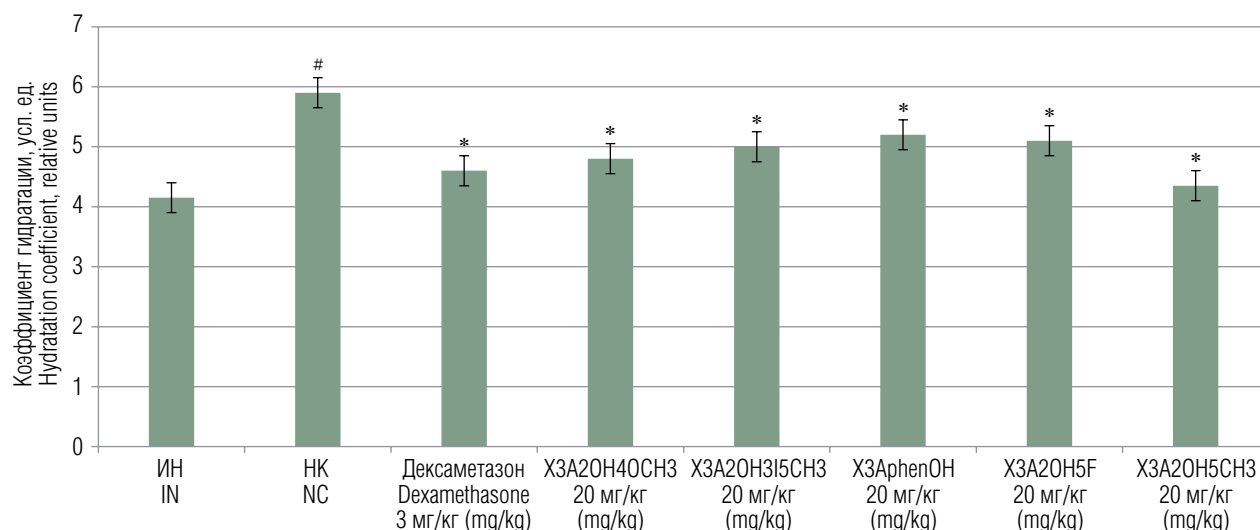


Рис. 2. Влияние исследуемых соединений и дексаметазона на изменение выраженности отека легких у крыс в условиях экспериментального «цитокинового шторма». ИН — интактные животные; НК — группа негативного контроля. # статистически достоверно относительно группы интактных животных (критерий Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$); * статистически достоверно относительно группы негативного контроля (критерий Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$).

Fig. 2. The effect of the test-compounds and dexamethasone on the change in the severity of pulmonary edema in rats under the conditions of an experimental “cytokine storm”. IN — intact animals; NC — Negative control group; # statistically significant relative to intact animals (Newman — Keuls test, $p < 0.05$); * statistically significant relative to the negative control group (Newman — Keuls test, $p < 0.05$).

и Х3А2ОН5СН3, была ниже таковой у группы крыс, лишенных фармакологической поддержки, на 50,7 % ($p < 0,05$), 38,9 % ($p < 0,05$), 34,7 % ($p < 0,05$), 39,6 % ($p < 0,05$) и 49,3 % ($p < 0,05$) соответственно, при увеличении содержания противовоспалительного ИЛ-10 в 2,8; 1,9; 2,1; 1,7 и 2,6 раза соответственно (все показатели $p < 0,05$ относительно группы НК).

Следует отметить, что температура тела у животных, получавших изучаемые соединения,

была статистически значимо ниже аналогичной у группы НК (см. рис. 1). Кроме того, применение исследуемых аналогов халкона способствовало снижению отека легких в сравнении с группой НК на 18,9 % ($p < 0,05$), 15,3 % ($p < 0,05$), 11,9 % ($p < 0,05$), 13,6 % ($p < 0,05$) и 27,1 % ($p < 0,05$) на фоне введения соединений Х3А2ОН4ОСН3, Х3А2ОН3И5СН3, Х3АphenОН, Х3А2ОН5F и Х3А2ОН5СН3 соответственно (см. рис. 2).

Обсуждение

«Цитокиновый шторм» представляет собой неконтролируемую иммунопатологическую реакцию, сопровождающуюся гиперцитокинемией, полиорганной недостаточностью и респираторным дистресс-синдромом, которые могут быть летальны. На сегодняшний день «цитокиновый шторм» является ведущим патогенетическим звеном вирус-опосредованных заболеваний, включая респираторные инфекции MERS и SARS, лихорадку денге, лихорадку Эбола. Не вызывает сомнений, что при данном состоянии необходимо проводить целенаправленную, рациональную фармакотерапию [11]. При этом лечение «цитокинового шторма», как правило, ограничивается применением глюкокортикоидов, имеющих неопределенный доказательный уровень [12]. В этой связи были изучены пять новых аналогов халкона с целью оценки фармакологической эффективности данных соединений в условиях экспериментального «цитокинового шторма», вызванного внутрибрюшинным введением ЛПС. Известно, что ЛПС при внутрибрюшинном введении вызывает активацию основных провоспалительных сигнальных путей, включая $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ — Akt и TLR-4-опосредованную сигнализацию. Это приводит к быстрому повышению уровня цитокинов в крови, развитию окислительного стресса, гиперкоагуляции, отеков и повышению температуры тела, что отражает течение данного патологического процесса в клинической практике [13]. В итоге было установлено, что применение всех изучаемых соединений способно уменьшить явления гиперцитокинемии со снижением сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и увеличением содержания противовоспалительного ИЛ-10. На фоне введения исследуемых соединений отмечено уменьшение отека легких и температуры тела по сравнению с животными, не получавшими фармакологическую поддержку. Стоит отметить, что статистически значимых отличий между группами крыс, которым вводили референтный препарат — дексаметазон в дозе 3 мг/кг и изучаемые вещества, не установлено, что может свидетельствовать о высоком терапевтическом потенциале исследуемых аналогов халкона. При этом, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, соединения, содержащие гидроксил во втором положении и метокси-группу в третьем или метильную группу в пятом положении, проявляли несколько больший уровень фармакологической активности нежели халконы, в состав которых входят атомы галогенов (I и F).

Антицитокиновые эффекты соединений, содержащих халконовый скаффолд, могут быть связаны с влиянием на активность $\text{I}\kappa\text{B}$ -киназы. Известно, что $\text{I}\kappa\text{B}$ -киназа является регулятором $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ -зависимой клеточной трансдукции, которая в свою очередь представляет одно из ключевых звеньев иммунного ответа [14]. Наличие в структуре производных халкона кетогруппы, сопряженной с π -связью, опосредует высокое сродство к цистеину β -цепи $\text{I}\kappa\text{B}$ -киназы, которая инактивируется в реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю, в результате чего фермент теряет свою активность. В то же время уменьшение каталитических свойств $\text{I}\kappa\text{B}$ -киназы препятствует транслокации $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ в ядро, подавляя тем самым воспалительную реакцию [15]. Кроме того, как указывает Y. Zhang и соавт. (2017), халконы способны ингибировать TLR-4-зависимую трансдукцию, что предотвращает пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы с последующим снижением продукции провоспалительных цитокинов [16].

Заключение

Исследование показало, что однократное интраперитонеальное введение новых аналогов халкона в дозе 20 мг/кг способствовало устранению гиперцитокинемии при уменьшении температуры тела и отека легких у животных при ЛПС-индуцированном «цитокиновом шторме». При этом показатели, полученные на фоне применения изучаемых соединений, были сопоставимы с референтным препаратом — дексаметазоном в дозе 3 мг/кг. Таким образом, можно предполагать актуальность дальнейшего изучения представленных в данной работе производных халкона как средств коррекции «цитокинового шторма» негормональной структуры.

Дополнительная информация

Финансирование. Данное исследование не имело сторонней финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment // Clin. Rheumatol. 2020. Vol. 39, No. 7. P. 2085–2094. DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5
2. Lee D.W., Santomasso B.D., Locke F.L. et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells // Biol.

- Blood Marrow. Transplant. 2019. No. 25. P. 625–638. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
3. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? // *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, No. 9. P. 1152–1154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
 4. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic // *Immunity*. 2019. Vol. 50, No. 4. P. 1007–1023. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
 5. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S. et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19 // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72, No. 7. P. 1059–1063. DOI: 10.1002/art.41285
 6. Daikonya A., Katsuki S., Kitanaka S. Antiallergic agents from natural sources 9. Inhibition of nitric oxide production by novel chalcone derivatives from *Mallotus philippinensis* (Euphorbiaceae) // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2004. Vol. 52, No. 11. P. 1326–1329. DOI: 10.1248/cpb.52.1326
 7. Zhang H., Sha J., Feng X. et al. Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3 β /STAT3-NF- κ B signaling pathway in rats // *Int. Immunopharmacol.* 2019, No. 74. P. 105717. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105717
 8. Xiao J., Lin F., Pan L. et al. Dexamethasone on alleviating lung ischemia/reperfusion injury in rats by regulating PI3K/AKT pathway // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020. Vol. 32, No. 2. P. 188–193. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190723-00035
 9. Pozdnyakov D.I., Voronkov A.V., Rukovitsyna V.M. Chromon-3-aldehyde derivatives restore mitochondrial function in rat cerebral ischemia // *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2020. Vol. 23, No. 9. P. 1172–1183. DOI: 10.22038/ijbms.2020.46369.10710
 10. Niu F., Xu X., Zhang R. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway // *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234, No. 11. P. 20057–20065. DOI: 10.1002/jcp.28602
 11. Kim J.S., Lee J.Y., Yang J.W. et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Theranostics*. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 316–329. DOI: 10.7150/thno.49713
 12. Lansbury L.E., Rodrigo C., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* 2020. Vol. 48, No. 2. P. e98–e106. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004093
 13. Wu H., Wang Y., Zhang Y. et al. Breaking the vicious loop between inflammation, oxidative stress and coagulation, a novel anti-thrombus insight of nattokinase by inhibiting LPS-induced inflammation and oxidative stress // *Redox Biol.* 2020. No. 32. P. 101500. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101500
 14. Baldwin A.S. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF- κ B: critical mechanisms in immune function and cancer // *Immunol. Rev.* 2012. No. 246. P. 327–345. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01095.x
 15. Zhuang C., Zhang W., Sheng C. et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry // *Chem. Rev.* 2017. Vol. 117, No. 12. P. 7762–7810. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00020
 16. Zhang Y., Xu T., Wu B. et al. Targeting myeloid differentiation protein 2 by the new chalcone L2H21 protects LPS-induced acute lung injury // *J. Cell. Mol. Med.* 2017. Vol. 21, No. 4. P. 746–757. DOI: 10.1111/jcmm.13017

References

1. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085–2094. DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5
2. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:625–638. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
3. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152–1154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
4. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019;50(4):1007–1023. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
5. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059–1063. DOI: 10.1002/art.41285
6. Daikonya A, Katsuki S, Kitanaka S. Antiallergic agents from natural sources 9. Inhibition of nitric oxide production by novel chalcone derivatives from *Mallotus philippinensis* (Euphorbiaceae). *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004;52(11):1326–1329. DOI: 10.1248/cpb.52.1326
7. Zhang H, Sha J, Feng X, et al. Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3 β /STAT3-NF- κ B signaling pathway in rats. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105717. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105717
8. Xiao J, Lin F, Pan L, et al. Dexamethasone on alleviating lung ischemia/reperfusion injury in rats by regulating PI3K/AKT pathway. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020;32(2):188–193. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190723-00035
9. Pozdnyakov DI, Voronkov AV, Rukovitsyna VM. Chromon-3-aldehyde derivatives restore mitochondrial function in rat cerebral ischemia. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(9):1172–1183. DOI: 10.22038/ijbms.2020.46369.10710
10. Niu F, Xu X, Zhang R, et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20057–20065. DOI: 10.1002/jcp.28602
11. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316–329. DOI: 10.7150/thno.49713
12. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020;48(2):e98–e106. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004093
13. Wu H, Wang Y, Zhang Y, et al. Breaking the vicious loop between inflammation, oxidative stress and coagulation, a novel anti-thrombus insight of nattokinase by inhibiting LPS-induced inflammation and oxidative stress. *Redox Biol.* 2020;32:101500. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101500
14. Baldwin AS. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF- κ B: critical mechanisms in immune

- function and cancer. *Immunol Rev.* 2012;246:327–345. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01095.x
15. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chem Rev.* 2017;117(12):7762–7810. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00020
16. Zhang Y, Xu T, Wu B, et al. Targeting myeloid differentiation protein 2 by the new chalcone L2H21 protects LPS-induced acute lung injury. *J Cell Mol Med.* 2017;21(4):746–757. DOI: 10.1111/jcmm.13017

Информация об авторах / Information about the authors

Максим Валентинович Черников — д-р. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии. Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия. E-mail: pharmax@list.ru.

Дмитрий Игоревич Поздняков — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Виктория Михайловна Руковицина — аспирант кафедры органической химии. Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия. E-mail: v.m.rucovitsina@mail.ru.

Эдуард Тоникович Оганесян — д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии. Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия. E-mail: edwardow@mail.ru.

Maksim V. Chernikov — MD, PhD, DSc (Medicine), Associate Professor, Chair of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology. Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute — branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: pharmax@list.ru.

Dmitriy I. Pozdnyakov — MD, PhD (Pharmacology), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology. Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute — branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Victoria M. Rukovitsina — Post-Graduate student of the Department of Organic Chemistry. Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute — branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: v.m.rucovitsina@mail.ru.

Eduard T. Oganesyan — MD, PhD, DSc (Pharmacology), Professor, Head of the Department of Organic Chemistry. Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute — branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: edwardow@mail.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Дмитрий Игоревич Поздняков / Dmitriy I. Pozdnyakov
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru