

РУБРИКА: ТЕРАПИЯ И ОРИТ-ПРЕПАРАТЫ



Предварительная журнальная статья

Редакционная статья: Никотин и SARS-CoV-2: COVID-19 может являться заболеванием, затрагивающим никотиновые рецепторы холинергической системы

PII: S2214-7500(20)30292-4

Идентификатор цифрового объекта (DOI):

<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.04.012>

Ссылка: TOXREP 884

Для публикации в: *Toxicology Reports*

Это PDF-файл статьи после подписания в печать, т.е. с добавлением титульной страницы и метаданных, а также форматированием для удобства чтения, но этот вариант статьи не является окончательным.

Данная редакция будет подвергнута дополнительной корректуре, верстке и пересмотру до публикации в своем окончательном виде, но мы предоставляем данный вариант для возможности оперативного ознакомления с информацией. Обратите внимание на то, что во время производственного процесса могут быть обнаружены ошибки, которые могут повлиять на содержание, и все юридические оговорки, применимые к журналу.

© 2020 Опубликовано Elsevier.

Редакционная статья: Никотин и SARS-CoV-2: COVID-19 может вызывать заболевание, затрагивающее никотиновые рецепторы холинергической системы

Konstantinos Farsalinos^{1,2*}kfarsalinos@gmail.com, Raymond Niaura³, Jacques Le Houezec¹,

Anastasia Barbouni², Aristidis Tsatsakis⁴, Dimitrios Kouretas⁵, Apostolos Vantarakis⁶, Konstantinos Poulas¹

¹ Laboratory of Mol. Biology and Immunology, Department of Pharmacy, University of Patras, Panepistimiopolis, 26500, Greece

² School of Public Health, Department of Public and Community Health, University of West Attica, 11521, Greece

³ Departments of Social and Behavioral Science and Epidemiology, College of Global Public Health, New York University, USA

⁴ Department Medicine, University of Crete, Greece

⁵ Department of Biochemistry and Biotechnology, University of Thessaly, Larisa, 41500, Greece

⁶ School of Medicine, University of Patras, Panepistimiopolis, 26500, Greece

Ответственный автор:

Konstantinos Farsalinos, Leoforos Alexandras 196A, Athens, 11521, Greece.

E-mail: kfarsalinos@gmail.com Номер телефона: +306977454837

Количество слов: 3639 слов

Аннотация Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) – это заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. 23 марта 2020 года мы представили подтверждающие документы, свидетельствующие о низкой распространенности табакокурения среди пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 в Китае. Мы также и впервые выдвинули гипотезу о том, что никотин может быть полезен для пациентов с COVID-19 и необходимо провести клинические исследования на предмет оценки его противовоспалительных свойств. В то время как во многих случаях заболевание протекает в легкой форме, тяжелая форма COVID-19 включает в себя возникновение гипервоспалительной ответной реакции, обычно называемой «цитокиновым штормом», характеризующейся выделением провоспалительных цитокинов, что может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и смерти пациента. Холинергический противовоспалительный путь является важной иммуно-регулирующей системой, которая через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) может контролировать

воспалительный процесс и функционировать в качестве иммуномодулятора через двунаправленную физиологическую связь между иммунной и нервной системами. Клинические проявления «цитокинового шторма», наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут быть связаны с дисфункцией холинергического противовоспалительного пути. В то же время у некоторых пациентов проявляются неврологические симптомы, которые можно объяснить внедрением вируса в зону окончания афферентных волокон в составе блуждающего нерва или в области, откуда исходят эфферентные волокна в составе блуждающего нерва, и это может вызывать нарушения регуляции ответной воспалительной реакции. Несколько пациентов испытывали аносмию (утрату обоняния) – явление, которое ранее наблюдалось у пациентов с болезнью Паркинсона и было вызвано нарушением холинергической трансмиссии. Появление тромбоэмболических осложнений, активация тромбоцитов и повреждение эндотелия, сопровождающееся повышенной проницаемостью сосудов, свидетельствуют о неэффективном контроле со стороны никотиновых рецепторов холинергической системы. Принимая во внимание тот факт, что большинство клинических проявлений COVID-19 связаны с нарушением функционирования nAChR, мы выдвигаем гипотезу о том, что COVID-19 может являться заболеванием, затрагивающим никотиновые рецепторы холинергической системы. Нами представлены области гомологии четырех или пяти аминокислот между SARS-CoV-2 и некоторых нейротоксинов, конкурентных антагонистов nAChR. Мы предполагаем, что никотин можно использовать как терапевтически активное средство, и необходимо как можно быстрее провести клинические исследования по оценке эффективности и безопасности его применения.

Ключевые слова. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2); коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19); ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2 (ACE2)); воспалительный процесс; табакокурение; никотин; госпитализация.

Введение

По состоянию на 20 апреля (2020 года) у почти 1,7 миллиона человек во всем мире была диагностирована коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) – пандемия, которая возникла в результате появления в Китае нового штамма коронавируса, – коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). Поступили сообщения о более чем 170 000 летальных исходах. В то же время нет никаких сомнений в том, что существует гораздо больше случаев заболевания, при которых симптомы были выражены слабее, но эти случаи не были диагностированы и официально подтверждены из-за ограниченных возможностей тестирования в большинстве стран. Эта пандемия представляет собой чрезвычайную ситуацию мирового масштаба, обусловленную быстрой передачей заболевания, которая может нарушить устойчивую работу систем общественного здравоохранения из-за резкого увеличения числа пациентов, и, как ожидается, будет иметь значительные экономические последствия и окажет негативное воздействие на здоровье населения. Недавно были проведены исследования по изучению возможных сопутствующих факторов, их вероятной роли в относительно высокой частоте инфицирования, сравнительных показателей смертности в разных странах и возникновения заболевания (Goumenou et al., 2020a, Goumenou et al., 2020b). Также была выполнена дополнительная оценка этой новой вспышки заболевания с позиции современного знания о коронавирусах, основанного на недавних данных по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям заболевания, а также стратегий его лечения и профилактики (Dosea et al 2020). Поиск возможных стратегий для профилактического и терапевтического применения противовирусных препаратов заслуживает особого внимания и требует скорейшего осуществления (Skalny et al., 2020).

Хотя ожидается, что заболевание в большинстве случаев будет протекать в относительно легкой форме, особенно у молодых людей без сопутствующих патологий, существует значительная доля пациентов, у которых разовьются осложнения, и им потребуются перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и механическая вентиляция легких (ИВЛ). Анализ 1099 случаев, проведенный в Китае (Guan et al., 2020), показал, что 6,1% госпитализированных пациентов были переведены в ОРИТ, либо на ИВЛ, либо скончались. У пациентов, находившихся в тяжелом состоянии, как правило, вскоре после начала заболевания наблюдалась одышка и гипоксемия, и заболевание могло быстро прогрессировать с появлением дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС) и полиорганной недостаточности (Chen et al., 2020). Предикторы неблагоприятных клинических исходов включали повышенный уровень маркеров воспалительного процесса и провоспалительных цитокинов. По результатам исследования 150 случаев заболевания COVID-19 сообщалось, что при летальных исходах были выявлены повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), ферритина и интерлейкина-6 (ИЛ-6 (IL-6)) (Ruan et al., 2020). В другом исследовании, проведенном с участием 191 пациента с COVID-19, отмечалось, что в случаях с летальным исходом уровень ИЛ-6 – важного провоспалительного цитокина – был повышен (Zhou et al., 2020). По результатам еще одного исследования, проведенного с участием 452 пациентов, было показано, что у пациентов с тяжелой формой заболевания были выявлены лимфоцитопения, увеличение количества нейтрофилов, низкие уровни содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов, а также повышенные уровни связанных с инфекцией биомаркеров и воспалительных цитокинов (Qin et al., 2020).

При патологоанатомическом исследовании случая заболевания в Китае были обнаружены:

двустороннее диффузное альвеолярное повреждение легких, десквамация пневмоцитов, образование гиалиновой мембраны и интерстициальные воспалительные инфильтраты моноядерных клеток (Xu et al., 2020). Анализ периферической крови методом проточной цитометрии выявил снижение уровня CD4+ и CD8+ Т-клеток, которые, однако, были гиперактивированы, и увеличенную концентрацию провоспалительных CCR6+Th17 среди CD4+ Т-клеток. Такие данные результатов исследований являются признаками острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и напоминают признаки, наблюдаемые при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) и ближневосточном респираторном синдроме (Ng et al., 2016; Ding et al., 2003). Также наблюдался системный васкулит (Xu et al., 2020). Таким образом, кажется вероятным предположение о том, что патофизиологической характеристикой тяжелой формы COVID-19 является иммунная дисрегуляция.

«Цитокиновый шторм»

В то время как в течение десятилетий в основе общепринятой концепции лежало предположение о том, что каждый иммунный ответ на внедрение антигена полезен для предотвращения возможного ущерба, исследования 1980-х годов выявили, что иммунные клетки синтезируют белки с плейотропными свойствами, способные оказывать либо полезное, либо вредное воздействие (Tracey, 2007). Было установлено, что белки-цитокины

вызывают клинические проявления заболеваний, аналогичные сепсису, такие как гемодинамическая нестабильность, лихорадка и локализованное воспаление (Tracey et al., 1986; Dinarello et al., 1986). Цитокины играют важную роль как в развитии клеточно-опосредованных иммунологических реакций, так и в сложных механизмах контроля внутриклеточной сигнализации, которые характеризуют воспалительный процесс и инфекционный контроль. В этих процессах задействованы многочисленные клетки, включая макрофаги, моноциты, В-клетки и Т-клетки, которые способствуют дифференциации Т-хелперов и стимулируют клетки CD4+ (Turner et al., 2014). Хотя активация иммунной системы важна для борьбы с патогенами, нарушение регуляции при синтезе цитокинов может привести к неконтролируемым эффектам, которые в конечном итоге могут нанести вред здоровью (Dinarello, 2007; Turner et al., 2014).

«Цитокиновый шторм» (также называемый синдромом активации макрофагов) представляет собой системную воспалительную ответную реакцию, которая может быть вызвана различными факторами, такими как инфекции и воздействие лекарственных препаратов (Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018). В данном случае в ходе воспалительной ответной реакции происходит сбой при запуске сигналов возвращения к гомеостазу. В результате нерегулируемая иммунная активность может быстро и эффективно привести к катастрофическому повреждению тканей. Этот термин впервые появился в 1993 году в статье, в которой описывалась реакция «трансплантат против хозяина» (Ferrara et al., 1993). Впоследствии было подтверждено, что развитие такого явления, как «цитокиновый шторм», происходит как при вирусных, так и при бактериальных инфекциях. Оно было подробно изучено при вирусных инфекциях, таких как цитомегаловирусный пневмонит, инфекциях, вызываемых вирусом гриппа и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) (Barry et al., 2000; Bermejo-Martin et al., 2009; Huang et al., 2005; Tisoncik et al., 2012). В исследование, проведенное Bermejo-Martin et al. (2009 год) во время первой волны инфекции, вызванной новым вариантом вируса пандемического гриппа А/Н1N1 (nvH1N1) в 2009 году, были включены как госпитализированные пациенты, так и проходящие лечение амбулаторно. Авторы изучали влияние иммунных ответных реакций «хозяина» на развитие легкой или тяжелой формы заболевания путем измерения уровней содержания некоторых хемокинов и цитокинов в сыворотке крови. У пациентов, госпитализированных с тяжелой формой заболевания во время пандемического гриппа А/Н1N1 (nvH1N1 2009), было обнаружено резкое

увеличение количества медиаторов, стимулирующих ответ Th-1- и Th-17-лимфоцитов, которые отвечают за «атаку» внутриклеточных патогенов и элиминацию патогенов в процессе защитной реакции со стороны «хозяина», по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания. «Цитокиновый шторм» может привести к острому повреждению легких и последующему развитию ОРДС. Для данного процесса была характерна локальная инфильтрация воспалительных клеток, повышенная проницаемость сосудов и системный избыток медиаторов воспалительных процессов, которые могут вызвать появление симптомов, сходных с системным сепсисом (Tisoncik et al., 2012). В то время как основное внимание при обнаружении «цитокинового шторма» уделялось измерению уровня цитокинов в системном кровообращении, было высказано предположение о том, что при измерении уровня системных воспалительных медиаторов можно недооценить степень интенсивности локального каскада иммунологических реакций в тканях, например в дыхательных путях (Tisoncik et al., 2012). Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что эффективным способом предотвращения сопутствующих повреждений, вызванных чрезмерной активацией иммунной системы для элиминации патогена, может являться контроль воспалительной ответной реакции.

Холинергический противовоспалительный путь

С начала 2000-х годов холинергическая нервная система была определена как важный путь, с помощью которого происходит изменение и контроль воспалительной реакции. Хирургическое иссечение блуждающего нерва у мышей привело к увеличению продуцирования фактора некроза опухоли (ФНО (TNF)) и чрезмерной ответной реакции на введение эндотоксина, в то время как электрическая стимуляция блуждающего нерва тормозит синтез ФНО и предотвращает возникновение острой воспалительной ответной реакции (Vogovikova et al., 2000; Tracey, 2002; Blalock, 2002). В результате некоторых экспериментов, проведенных с моделями на животных, моделирующих индукцию провоспалительных цитокинов, таких как сепсис, ишемически-реперфузионное повреждение и панкреатит, было показано, что стимуляция блуждающего нерва улучшает клинические результаты. Данный эффект опосредован субъединицей никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR) $\alpha 7$ типа на макрофагах (Wang et al., 2003). У мышей, испытывающих дефицит субъединицы $\alpha 7$, было выявлено увеличение продуцирования ФНО, индуцированное эндотоксином, а электрическая иннервация блуждающего нерва не приводила к снижению уровня ФНО в сыворотке крови (Wang et al., 2003). В-лимфоциты также

экспрессировали а7 nAХР. Макрофаги, как представляется, очень чувствительны к воздействию ацетилхолина, что предполагает, что любой источник поступления ацетилхолина, даже не относящийся к нервным клеткам, таким как эпителиальные и эндотелиальные клетки, может также модулировать активность соседних макрофагов (Tracey, 2002). Кроме ФНО, ацетилхолин ингибирует и другие провоспалительные цитокины, такие как белок группы с высокой подвижностью В1 (HMGB1), интерлейкин-1 (ИЛ-1 (IL-1)) и интерлейкин-6 (ИЛ-6 (IL-6)) (Ulloa, 2005).

Модуляция воспалительного и иммунного ответа центральной нервной системой (ЦНС) через блуждающий нерв основана на наличии двунаправленной физиологической связи между иммунной и нервной системами. Афферентные волокна в составе блуждающего нерва, расположенные в ядре одиночного пучка (tractus solitarius), обеспечивают ввод сенсорных импульсов в ЦНС, сигнализирующих о воспалительном статусе, которые могут привести к передаче эфферентных сигналов, исходящих из дорсальных двигательных ядер блуждающего нерва, с целью контроля воспалительной реакции (Pavlov et al., 2003).

Такая ответная реакция протекает достаточно быстро и локализовано, в отличие от реагирования противовоспалительной сети растворимых медиаторов, которая функционирует медленно, распределённо, неинтегрировано, и зависит от градиентов концентраций (Tracey, 2002).

Никотин, никотиновые рецепторы холинергической системы и COVID-19

Известно, что табакокурение повышает риск восприимчивости дыхательных путей к респираторным инфекциям, и заболевания протекают в более тяжелой форме (Cohen et al., 1993; Millett et al., 2015). Принимая во внимание тот факт, что ВОЗ объявила COVID-19 пандемией, разумно ожидать значительное возрастание степени тяжести заболевания среди приблизительно 1,1 миллиарда курильщиков, особенно в странах с высоким уровнем распространенности табакокурения. Поэтому вполне объяснимо беспокойство по поводу этой подгруппы населения (Berlin et al., 2020).

Кроме того, установлено, что факторами риска для неблагоприятных клинических исходов при COVID-19 являются связанные с табакокурением заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (Wu & McGoogan, 2020). Китай был первой страной, затронутой этой пандемией, и в этой стране распространенность табакокурения сравнительно высока. В 2018 году распространенность табакокурения среди населения составила 26,6% при гораздо более высокой распространенности среди мужчин (50,5%), чем у

женщин (2,1%) (ВОЗ, 2018 год). Таким образом, можно было бы ожидать высокую распространенность табакокурящих среди пациентов с COVID-19, даже если табакокурение не оказывало негативного влияния на восприимчивость к заболеванию и степень тяжести.

23 марта (2020 года) в ходе предварительного анализа, проведенного некоторыми сотрудниками нашей группы, были изучены данные, полученные по результатам 5 исследований серии случаев пациентов из Китая, госпитализированных с COVID-19, и рассчитана распространенность табакокурения, которая составила 10,2% (95%-ный доверительный интервал (ДИ (CI)): 8,7–11,8%), при том, что расчетная предполагаемая распространенность составила 31,3% (95% ДИ: 8,7–11,8%) (Farsalinos et al., 2020a). Выборка для анализа была дополнительно расширена 3 апреля (2020 года) при изучении 13 исследований, проведенных в Китае, и 5960 пациентов, госпитализированных с COVID-19 с общей распространенностью табакокурения 6,5% (95% ДИ: 4,9–8,2%) (Farsalinos et al., 2020b). В этот день нами впервые была представлена гипотеза о возможном благоприятном воздействии никотина, которая впоследствии была дополнена (Farsalinos et al., 2020c). Несмотря на наличие ограничений при анализе исследования (главным образом из-за неспособности отрегулировать факторы, искажающие результаты), выводы о низкой распространенности табакокурения среди пациентов в Китае, госпитализированных с COVID-19, совпали во всех исследованиях и в соответствии с исследованием серии случаев в США (Центр борьбы с заболеваниями и их профилактики (США), 2020; Richardson et al., 2020). Первоначальная гипотеза была основана на противовоспалительных свойствах никотина, воздействующего на холинергическую противовоспалительную систему, и согласовывалась с тем фактом, что развитие заболевания вызывает нарушение регуляции ответа иммунной системы на внедрение вируса.

Очевидно, что неуместно было бы предполагать, что кто-то должен начать курить или продолжать курить из-за хорошо известных осложнений, связанных с курением, и значительного количества потенциально токсичных химических веществ, присутствующих в сигаретном дыме. К тому же маловероятно, что любое другое соединение, являющееся компонентом табачного сигаретного дыма, кроме никотина, будет иметь отношение к возможной пользе, наблюдаемой у курильщиков. Кроме того, в связи с побочным действием курения и тем фактом, что многие курильщики будут страдать от сопутствующих заболеваний (таких как сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ и т.д.), ожидается, что у

курильщиков возможная польза, достигнутая воздействием никотина, может быть нейтрализована. Никотин представляет собой холинергический агонист, поэтому он является важным ингибитором провоспалительных цитокинов, действующим при реализации холинергического противовоспалительного пути через $\alpha 7$ -nAХР. Никотин ингибирует образование ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и HMGB1, в то же время не ингибируя образование противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (ИЛ-10 (IL-10) (Li et al., 2011; Ulloa, 2005)). Исследования *in vivo* на животных моделях показали, что никотин проявляет защитные свойства при лечении липополисахарид – индуцированного ОРДС за счет снижения инфильтрации лейкоцитов и концентрации провоспалительных медиаторов в смывах бронхоальвеолярного лаважа (Ni et al., 2011; Mabley et al., 2011). Такие последствия имеют отношение к COVID-19, поскольку «цитокиновый шторм», как представляется, является отличительной особенностью при тяжелых формах этого заболевания (Mehta et al., 2020; Huang et al., 2020). Уровень некоторых провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1Р (IL-1P), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8, ФНО и СС-хемокина CCL2, у пациентов с COVID-19 был повышен (McGonagle et al., 2020). Была предложена терапия с использованием препаратов, подавляющих активность ИЛ-6 и ФНО, и клинические испытания уже проводятся (Feldmann et al., 2020; Georgiev et al., 2020). Тем не менее, возможно более эффективным было бы ингибирование группы цитокинов вместо селективного ингибирования, поскольку применения некоторых ингибиторов цитокинов связаны с повышенным риском возникновения инфекций, вызываемых условнопатогенными микроорганизмами (Rutherford et al., 2018). Кроме того, возможно, что определение уровня воспалительных цитокинов в крови не позволит верно оценить степень иммунного дисбаланса, который существует локально в легких. В любом случае, холинергическая противовоспалительная система обеспечивает лучший контроль и модуляцию цитокиновой ответной реакции по сравнению с блокировкой одного медиатора, а никотин может эффективно способствовать поддержанию сбалансированной ответной реакции иммунной системы против вирусной инфекции. Поэтому не исключено, что клинические проявления «цитокинового шторма», наблюдаемые у пациентов с COVID-19, являются результатом дисфункции холинергического противовоспалительного пути.

Известно, что для проникновения в клетки человека SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2) в качестве рецептора (Zhang et al., 2020). Хорошо известно, что АПФ-2 обладает

сосудорасширяющими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Результаты исследований табакокурения и АПФ-2 являются противоречивыми. По результатам исследований, опубликованных до пандемии COVID-19, было показано, что табакокурение и никотин подавляют регуляцию АПФ-2 (Oakes et al., 2018; Yue et al., 2018). Однако самые последние исследования показали, что они активируют АПФ-2 (Cai et al., 2020; Leung et al., 2020; Blake et al., 2020). В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие предположить, что повышение экспрессии АПФ-2 связана с повышенной чувствительностью к SARS-CoV-2 или со степенью тяжести заболевания. Фактически оказалось, что активация АПФ-2 защищает ткани от повреждений, вызванных SARS-CoV-2. Было установлено, что АПФ-2 защищает мышей от развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (Hung et al., 2016; Imai et al., 2008; Imai et al., 2005). Данные экспериментальных исследований SARS свидетельствуют о том, что длительная инфекция и репликация SARS-CoV-2 индуцируют немедленное снижение экспрессии АПФ-2, что может быть сопряжено с повреждением органов и степенью тяжести заболевания (Vaduganathan et al., 2020). Дальнейшее подтверждение гипотезы о благоприятном воздействии АПФ-2 базируется на данных о том, что под действием эстрогенов, как оказалось, происходит повышение экспрессии АПФ-2, при этом у детей и молодых людей наблюдаются более высокие уровни АПФ-2 по сравнению с пожилыми (Christiani et al., 2020; Ciaglia et al., 2020). В то же время у женщин, детей и молодежи симптомы COVID-19 были выражены слабее. Если данные являются достоверными и подтвержденными, то недавно наблюдаемая активация АПФ-2 у курильщиков, вероятно, индуцировалась как «защитный механизм» для противодействия воздействию ангиотензина II. Вероятно, существует некое состояние динамического равновесия между АПФ и АПФ-2, которое постоянно меняется в зависимости от воздействия факторов, вызывающих стресс, и других стимулов. Таким образом, существует некоторая неопределенность в отношении того, оказывает ли никотин влияние на прогрессирование COVID-19 по оси регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при том, что не известно о существовании взаимодействия между рецепторами ACE2 и nAHR. Важно, что АПФ-2 экспрессируется в нескольких областях головного мозга. В зонах, где оканчиваются афферентные волокна блуждающего нерва и начинаются его эфферентные пути, описана экспрессия АПФ-2 (Xia & Lazartigues, 2010; Dubay et al., 2006). Нейроинвазия является распространенной особенностью коронавирусов (Desforges et al., 2020). У пациентов с COVID-19 отмечена anosmia и ageusia (Giacomelli et al., 2020).

Вирус SARS- CoV-2 может проникнуть в ЦНС либо через систему кровообращения, либо через обонятельный нерв, проходящий через решетчатую пластинку решетчатой кости (Manji et al., 2020; Baig et al., 2020). В исследовании серии случаев, проведенном с участием 214 пациентов, сообщалось, что у 36,4% наблюдались неврологические проявления (Mao et al., 2020). Таким образом, возможно, что вирус может инфицировать зоны окончания афферентных волокон в составе блуждающего нерва или зоны начала его эфферентных волокон, вызывая подавление регуляции АПФ-2, что приводит к локальному воспалению, нарушающему холинергический противовоспалительный путь и дальнейшее нарушение регуляции воспалительной ответной реакции. Никотин может обладать защитными свойствами, опосредованными его взаимодействием с $\alpha 7$ -ацетилхолиновыми рецепторами (A₇XP (AChRs)), что предотвращает возможное воспаление головного мозга, вызванного SARS-CoV-2, (Bencherif et al., 2011).

Заслуживающим внимания параметром относительно anosмии и агевзии, наблюдаемых среди пациентов с COVID-19, является то, что эти явления представляют собой характерные признаки и немоторные проявления, которые предшествуют появлению классических симптомов болезни Паркинсона (Orpo et al., 2020; Haehner et al., 2011). Если агевзия не была тщательно изучена, то нарушение обоняния является очень распространенной особенностью, наблюдаемой у пациентов с болезнью Паркинсона до 95% включительно (Haehner et al., 2011), и этот симптом может появиться за несколько лет до появления моторных симптомов. Улучшения обоняния при лечении с использованием агонистов дофамина не наблюдается (Doty et al., 1988; Muller et al., 2002). В отличие от общей популяции, где табакокурение связано с нарушением обонятельной функции, курильщики с болезнью Паркинсона испытывают меньшее снижение остроты обонятельных ощущений по сравнению с некурящими пациентами, что предполагает наличие защитного эффекта табакокурения (Sharer et al., 2015). Это можно было бы объяснить связью данного явления с нарушением холинергической трансмиссии (Bohnen et al., 2010), поскольку при воздействии никотина на мышей с моделированием болезни Паркинсона наблюдалось улучшение функции обоняния ((Yang et al., 2019). В обонятельной луковице имеется разветвленная сеть nA₇XP, но $\alpha 7$ -nA₇XP могут также экспрессироваться на концевых ветвях аксонов нейронов обонятельных рецепторов (D'Souza & Vijayaraghavan, 2014). Хотя это может предполагать облегчение инфекции головного мозга посредством anterogradного транспорта вдоль обонятельного нерва, возможно, что

нейроны обонятельных рецепторов могут выступать в качестве вирусных сенсоров первой линии и инициировать быстрое формирование иммунного ответа (Butowt & Bilinska, 2020). Это могло бы объяснить наличие слабо выраженных симптомов у пациентов с COVID-19 с потерей обоняния. В любом случае anosmia может представлять собой еще одно клиническое проявление дисфункции никотиновых рецепторов холинергической системы при COVID-19.

Характерным клиническим признаком COVID-19 является коагулопатия, которая приводит к тромбоэмболическим осложнениям. Сообщалось о том, что у 25% пациентов, которым не была проведена профилактика тромбоза, наблюдалась венозная тромбоэмболия, что связывали с более высоким показателем смертности (Cui et al., 2020). Аномальные параметры коагуляции также связывали с низкими показателями выживаемости (Tang et al., 2020). Хотя венозная тромбоэмболия является хорошо известным фактором риска при любой тяжелой форме инфекции, при COVID-19 могут быть задействованы такие дополнительные механизмы, как повреждение эндотелия, увеличение проницаемости сосудов и микрососудистая окклюзия (Kollias et al., 2020). Важно отметить, что тромбоциты экспрессируют функциональные $\alpha 7$ -nAChR (Schedel et al., 2011), а дефицит $\alpha 7$ -nAChR на клетках крови приводит к усилению воспалительного процесса и увеличению активности тромбоцитов (Kooijman et al., 2015). Недавно было установлено, что ацетилхолин является эндогенным ингибитором активации тромбоцитов (Bennett et al., 2019). Таким образом, дисфункция никотиновых рецепторов холинергической системы может являться причиной тромботических и сосудистых осложнений при COVID-19.

COVID-19 может являться заболеванием, затрагивающим никотиновые рецепторы холинергической системы

Наблюдение за низким уровнем распространенности заболевания (среди курильщиков) у пациентов в Китае, госпитализированных с COVID-19, позволило нам выдвинуть гипотезу о том, что никотин может оказывать защитное воздействие за счет активации холинергического противовоспалительного пути (Farsalinos et al., 2020b). По мере того, как по результатам исследований накапливалось все больше данных о клинических проявлениях, результатах лабораторных исследований и о прогрессировании заболевания у пациентов с COVID-19, стало очевидно, что, анализируя функции никотиновых рецепторов холинергической системы, можно объяснить большинство (если не все) проявления данного заболевания. Маловероятно, чтобы единая «защитная система»

способствовала бы улучшению состояния при всех разнообразных и сложных клинических проявлениях COVID-19, если только этот «защитный механизм» не является мишенью вируса-«хозяина». Существует ли такая возможность?

Вероятно, что SARS-CoV-2 происходит от коронавируса летучих мышей. Ji et al. (2020) выполнили полный анализ генома вируса в сочетании с анализом вариаций синонимических кодонов и сообщили, что вирус, возможно, является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом (Ji et al., 2020). Одним из возможных промежуточных «хозяев» может быть коронавирус змеи. Принимая во внимание тот факт, что токсины змеиного яда являются конкурентными антагонистами ацетилхолина на рецепторе α -nACh с высоким сродством, мы решили изучить гипотезу о том, что в структуре SARS-CoV-2 могут присутствовать последовательности, приобретенные при воздействии любого из возможных, но еще не установленных интермедиатов в процессе геномной рекомбинации. Мы сравнили белковые последовательности между SARS-CoV-2 и нейротоксинами змеиного яда. Мы смогли идентифицировать области с гомологией четырех или пяти аминокислот между коронавирусом и некоторыми молекулами нейротоксина (например, SARS-CoV-2 в сопоставлении с альфа-бунгаротоксином, Рис. 1А; SARS-CoV-2 в сопоставлении с альфа-кобротоксином, Рис. 1В).

Рисунок 1. Результаты выравнивания последовательностей белка SARS-CoV-2, проведенного с использованием алгоритма поиска основного локального выравнивания (BLAST-P) в сопоставлении с альфа-бунгаротоксином (А) и альфа-кобротоксином (В),

224	TKRGVYCCREHE	235	6338	GCDGG	6342
	T + VYCCR +		16	GC GG	20
72	TGKYVYCCRRDK	83		GCSGG	
1444	TLVTMPLGYVTHGLN	1458	4325	SCCLYCRCH	4333
	T+V M LGY T N		53	+CC RC+	61
12	TNVCMDLGYTTTCYN	26		NCCTTDRCN	

А

В

указывающего на области с высокой гомологией.

В связи с этим нами была выдвинута гипотеза о том, что заданные последовательности в белках SARS-CoV-2, будучи аналогичными активным участкам нейротоксина, могут привести к связыванию с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR) и нежелательному воздействию на их функцию, предотвращая действие ацетилхолина.

Использование никотина как возможная методика лечения

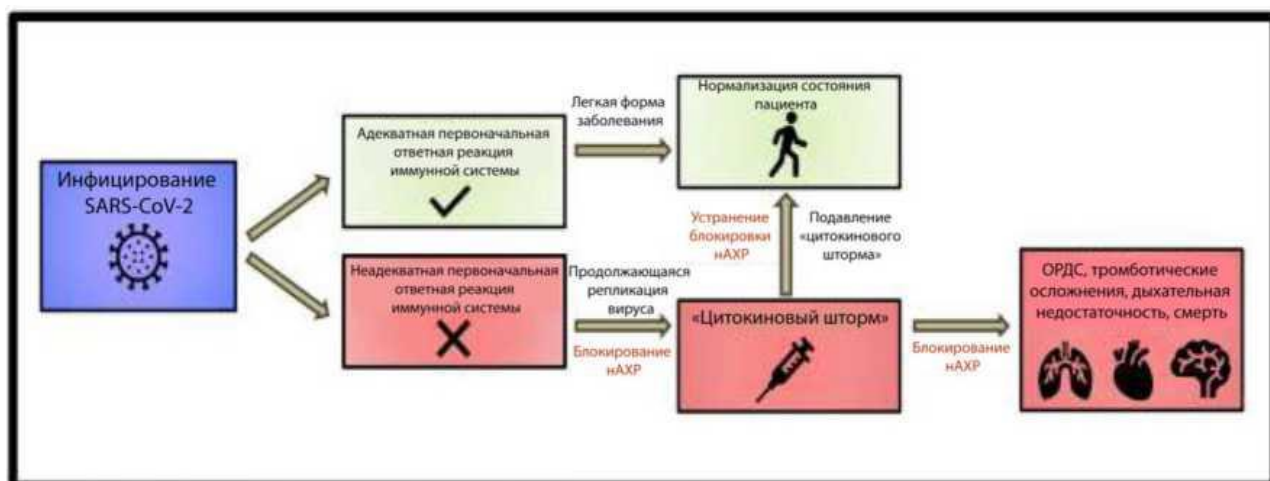
COVID-19 Никотин может выступать в качестве конкурентного агониста для nAChR, который мог бы восстановить угнетенную функцию никотиновых рецепторов холинергической системы. Это можно осуществить практически путем изменения назначения уже утвержденных (для других показаний к применению) фармацевтических препаратов, содержащих никотин, таких как никотиновые трансдермальные пластыри для бросающих курить пациентов, или даже путем использования этих лекарственных препаратов, как уже указано (например, в качестве заменителей курения) среди курильщиков. В большинстве стран эти продукты доступны для продажи без рецепта. Их назначают для терапевтического применения некурящим пациентам при неврологических состояниях и воспалительных заболеваниях кишечника в течение более продолжительных периодов, чем это было бы необходимо при лечении COVID-19 (Pullan et al., 1994; Villafane et al., 2007; Newhouse et al., 2012). У некурящих пациентов развитие эффектов привыкания и зависимости не наблюдалось, несмотря на то, что им было назначено применение таких препаратов в течение нескольких недель (Villafane et al., 2007; Newhouse et al., 2012). Поступление никотина в организм может осуществляться при использовании жевательных резинок, трансдермальных пластырей, а также при ингаляции через небулайзер или другие аэрозольные системы, если это необходимо. Назначение никотина можно проводить в дополнение к противовирусной терапии и при использовании других возможных методов лечения COVID-19. Путем восстановления и повторной активации холинергического противовоспалительного пути, вероятно, может быть достигнуто более универсальное подавление «цитокинового шторма», по сравнению с введением ингибиторов лишь одного цитокина. Также необходимо изучить возможность предоставления фармацевтических лекарственных препаратов, содержащих никотин, курильщикам и пользователям других продуктов, содержащих никотин, которые испытывают абстинентный синдром при отказе от никотина в условиях госпитализации с COVID-19, или стремятся соблюдать медицинские рекомендации, чтобы бросить курить. Кроме того, если гипотеза о благоприятном воздействии никотина получит подтверждение, курильщики, которые прекратили употребление никотина во время госпитализации, будут лишены этой пользы. Во Франции Сеть профилактики наркомании (RESPADD) официально рекомендует использовать никотиновую заместительную терапию для курильщиков при любых заболеваниях, требующих госпитализации (RESPADD, 2019). Клинические исследования определяют поиск перспективных подходов и установление роли никотина при лечении

COVID-19, в то время как при проведении дальнейших экспериментальных исследования необходимо изучить сродство вируса к нАХР.

Выводы

В заключение нам хотелось бы отметить, что большинство клинических состояний при тяжелой форме COVID-19 можно объяснить нарушением регуляции холинергической противовоспалительной системы. Наблюдение о том, что у пациентов в конечном итоге развивается «цитокиновый шторм», который приводит к быстрому ухудшению клинического состояния пациента, позволило нам выдвинуть гипотезу о серии явлений, связанных с неблагоприятными клиническими исходами при COVID-19 (Рис. 2).

Рисунок 2. Прогрессирование COVID-19 после инфицирования SARS-CoV-2.



При инфицировании SARS-CoV-2 происходит мобилизация иммунной системы. В процессе репликации вируса нерастворимые частицы, представляющие собой клетки, клеточные или вирусные обломки, или вирионы, могут взаимодействовать с нАХР, блокируя действие холинергического противовоспалительного пути. Если первоначального иммунного ответа недостаточно для борьбы с внедрением вируса на ранней стадии заболевания, то обширная и длительная репликация вируса в конечном итоге блокирует большую часть холинергического противовоспалительного пути, серьезно ограничивая его способность контролировать и регулировать иммунный ответ. В результате неконтролируемое действие провоспалительных цитокинов приведет к развитию «цитокинового шторма» с последующим острым повреждением легких и к таким основным осложнениям, как ОРДС, нарушение

свертываемости крови и полиорганная недостаточность. Если исходить из данной гипотезы, COVID-19 в конечном итоге становится заболеванием, затрагивающим никотиновые рецепторы холинергической системы. Никотин может поддерживать или восстанавливать функцию холинергической противовоспалительной системы и, таким образом, контролировать высвобождение и активность провоспалительных цитокинов. Это могло бы предотвратить или подавить «цитокиновый шторм». Проверку данной гипотезы необходимо выполнить в лаборатории и в клинической ситуации.

Утверждение со стороны Комитета по этике (научных исследований) и согласие на участие. Не предусмотрено.

Согласие на публикацию. Не предусмотрено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов за последние 36 месяцев.

Финансирование. Средства из дополнительных источников финансирования при проведении данного исследования не привлекались.

Благодарности. Отсутствуют.

Библиография

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
3. Barry SM, Johnson MA, Janossy G. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis revisited. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Sep; 26(6):591-7.
4. Bencherif M, Lippiello PM, Lucas R, Marrero MB. Alpha7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2011 Mar;68(6):931-49. doi: 10.1007/s00018-010-0525-1.
5. Bennett JA, Ture SK, Schmidt RA, Mastrangelo MA, Cameron SJ, Terry LE, Yule DI, Morrell CN, Lowenstein CJ. Acetylcholine Inhibits Platelet Activation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019 May;369(2):182-187. doi:

10.1124/jpet.118.253583.

6. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res.* 2020 Apr 3. pii: ntaa059. doi: 10.1093/ntr/ntaa059.
7. Bermejo-Martin JF¹, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, Martin-Loeches I, Varillas D, Gallegos MC, Seron C, Micheloud D, Gomez JM, Tenorio-Abreu A, Ramos MJ, Molina ML, Huidobro S, Sanchez E, Gordon M, Fernandez V, Del Castillo A, Marcos MA, Villanueva B, Lopez CJ, Rodriguez-Dominguez M, Galan JC, Canton R, Lietor A, Rojo S, Eiros JM, Hinojosa C, Gonzalez I, Torner N, Banner D, Leon A, Cuesta P, Rowe T, Kelvin DJ. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care.* 2009;13(6):R201. doi: 10.1186/cc8208.
8. Blake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med* 2020; 9(3):841. doi: 10.3390/jcm9030841.
9. Blalock JE. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock. *J Exp Med* 2002; 195:F25-8.
10. Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, Frey KA. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1747-54. doi: 10.1093/brain/awq079.
11. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000 May 25;405(6785):458-62.
12. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 13. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00172.
13. Cai G. Bulk and Single-Cell Transcriptomics Identify Tobacco-Use Disparity in Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCov. Preprints 2020, 2020020051 doi: 10.20944/preprints202002.0051.v3 (prepublication).
14. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

16. Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and the predictive ACE2 soluble levels: the favourable protection of children and women. *Front. Pediatr* 2020. doi: 10.3389/fped.2020.00206.
17. Cohen S, Tyrrell DA, Russell MA, Jarvis MJ, Smith AP. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *Am J Public Health*. 1993 Sep;83(9):1277-83.
18. Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C, Midulla F. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020 Apr 2. pii: 2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
19. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. 10.1111/jth.14830.
20. D'Elia RV, Harrison K, Oyston PC, Lukaszewski RA, Clark GC. Targeting the «cytokine storm» for therapeutic benefit. *Clin Vaccine Immunol*. 2013 Mar;20(3):319-27. doi: 10.1128/CVI.00636-12.
21. D'Souza RD, Vijayaraghavan S. Paying attention to smell: cholinergic signaling in the olfactory bulb. *Front Synaptic Neurosci*. 2014 Sep 25;6:21. doi: 10.3389/fnsyn.2014.00021. eCollection 2014.
22. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020;12:14.
23. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, Bernheim HA, Beutler B, Cerami A, Figari IS, Palladino MA Jr, O'Connor JV. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med*. 1986 Jun 1;163(6):1433-50.
24. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007 Nov;37 Suppl 1 :S34- 45.
25. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res*. 2004;10(4):201-22.
26. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, Cai J, Li X, Kang W, Weng D, Lu Y, Wu D, He L, Yao K. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003 Jul;200(3):282-9.
27. Docea, A. O., Tsatsakis, A., Albulescu, D., Cristea, O., Zlatian, O., Vinceti, M., Moschos, S. A., Tsoukalas, D., Goumenou, M., Drakoulis, N., Dumanov, J. M., Tutelyan, V. A., Onischenko, G. G., Aschner, M., Spandidos, D. A., Calina, D. "A new threat from an old enemy: Re emergence of coronavirus (Review)". *International Journal of Molecular Medicine* 45.6 (2020): 1631-1643.
28. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression

of the brain reninangiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Jan;292(1):R373-81.

29. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988 Aug;38(8):1237-44.

30. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. Qeios ID: Z69O8A.2. 2020a. doi. 10.32388/Z69O8A.2.

31. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. Qeios ID: Z69O8A.11. 2020b. doi. 10.32388/Z69O8A.11.

32. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med* 2020c (in press).

33. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, Richards D, Hussell

T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020. doi. 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.

34. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993 Feb;25(1 Pt 2):1216-7.

35. Georgiev T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anti-rheumatic drugs. *Rheumatol Int*. 2020 Mar 30. doi: 10.1007/s00296-020-04570-z.

36. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS- CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26. pii: ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330.

37. Goumenou, M., Sarigiannis, D., Tsatsakis, A., Anesti, O., Docea, A. O., Petrakis, D., Tsoukalas, D., Kostoff, R., Rakitskii, V., Spandidos, D. A., Aschner, M., Calina, D. "COVID 19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak (Review)". *Molecular Medicine Reports* (2020a), 0.0 (1899): 0-0.

38. Goumenou, M., Spandidos, D. A., Tsatsakis, A. "[Editorial] Possibility of transmission through dogs being a contributing factor to the extreme Covid 19 outbreak in North Italy". *Molecular Medicine Reports* 21.6 (2020b): 2293-2295.

39. Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:450939. doi: 10.4061/2011/450939.

40. Hofer S, Eisenbach C, Lukic IK, Schneider L, Bode K, Brueckmann M, Mautner S, Wenthe MN, Encke J, Werner J, Dalpke AH, Stremmel W, Nawroth PP, Martin E, Krammer PH, Bierhaus A, Weigand MA. Pharmacologic cholinesterase inhibition improves survival in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 2008 Feb;36(2):404-8.

41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
42. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, Lei HY. An interferon-gammarelated cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005 Feb; 75(2):185-94.
43. Hung YH, Hsieh WY, Hsieh JS, Liu FC, Tsai CH, Lu LC, Huang CY, Wu CL, Lin CS3. Alternative Roles of STAT3 and MAPK Signaling Pathways in the MMPs Activation and Progression of Lung Injury Induced by Cigarette Smoke Exposure in ACE2 Knockout Mice. *Int J Biol Sci* 2016;12:454-465. doi:10.7150/ijbs.13379.
44. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008 May;93(5):543-8. doi: 10.1113/expphysiol.2007.040048.
45. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112-6.
46. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
47. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Apr 18. doi: 10.1111/bjh.16727.
48. Kooijman S, Meurs I, van der Stoep M, Habets KL, Lammers B, Berbee JF, Havekes LM, van Eck M, Romijn JA, Korporaal SJ, Rensen PC. Hematopoietic a7 nicotinic acetylcholine receptor deficiency increases inflammation and platelet activation status, but does not aggravate atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2015 Jan;13(1):126-35. doi: 10.1111/jth.12765.
49. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, Dorscheid DR, Sin DD. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. medRxiv 2020.03.18.20038455. doi: 10.1101/2020.03.18.20038455. (prepublication).
50. Manji H, Carr AS, Brownlee WJ, Lunn MP. Neurology in the time of covid-19. *BMJ* 2020. doi. 0.1136/jnnp-2020-323414.
51. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Apr 10.

doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

52. 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 Apr 3;102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
53. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
54. Millett ER, De Stavola BL, Quint JK, Smeeth L, Thomas SL. Risk factors for hospital admission in the 28 days following a community-acquired pneumonia diagnosis in older adults, and their contribution to increasing hospitalisation rates over time: a cohort study. *BMJ Open.* 2015 Dec 1;5(12):e008737. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008737.
55. Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci.* 2002 Sep; 9(5):521-4.
56. Newhouse P, Kellar K, Aisen P, White H, Wesnes K, Coderre E, Pfaff A, Wilkins H, Howard D, Levin ED. Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology.* 2012 Jan 10;78(2):91-101. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823efcbb.
57. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, Gerber SI, Jones TL, Metcalfe MG, Tong S, Tao Y, Alami NN, Haynes LM, Mutei MA, Abdel-Wareth L, Uyeki TM, Swerdlow DL, Barakat M, Zaki SR. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of a Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol.* 2016 Mar;186(3):652-8. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.10.024.
58. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the reninangiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(5):R895-R906. doi: 10.1152/ajpregu.00099.2018.
59. Oppo V, Melis M, Melis M, Tomassini Barbarossa I, Cossu G. "Smelling and Tasting" Parkinson's Disease: Using Senses to Improve the Knowledge of the Disease. *Front Aging Neurosci.* 2020 Feb 25;12:43. doi: 10.3389/fnagi.2020.00043. eCollection 2020.
60. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med.* 2003 May-Aug;9(5-8):125-34. Review.
61. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, Newcombe RG, Russell MA, Feyerabend C, Thomas GA, Sawe U. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1994 Mar 24;330(12):811-5.
62. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang

- W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.3.
63. RESPADD. Prendre en charge les fumeurs dans les lieux de sante. Un livret d'aide a la pratique pour les professionnels. 2020. Available at: <https://www.respadd.org/wpcontent/uploads/2019/09/Livret-Prise-en-charge-LSST-09-2019-BAT3.pdf> (accessed on April 18, 2020).
64. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan MN, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020. Doi.10.1001/jama.2020.6775.
65. Ruan Q, Yang K, Wanq W, Jianq L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID- 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
66. Rutherford AI, Subessinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic- treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:905-910.
67. Schedel A, Thornton S, Schloss P, Kluter H, Bugert P. Human platelets express functional alpha7-nicotinic acetylcholine receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Apr;31(4):928-34. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.218297.
68. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, SchloBer HA, Schlaak M, Kochanek M, Boll B, von Bergwelt-Baildon MS. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018 Jun 15;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
69. Skalny, A. V., Rink, L., Ajsuvakova, O. P., Aschner, M., Gritsenko, V. A., Alekseenko, S. ., Svistunov, A. A., Petrakis, D., Spandidos, D. A., Aaseth, J., Tsatsakis, A., Tinkov, A. A."Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19 (Review)". *International Journal of Molecular Medicine* (2020), 0.0 (1899): 0-0.
70. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-847.
71. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
72. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, Hariri RJ, Fahey TJ 3rd, Zentella A, Albert JD, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986 Oct

24;234(4775):470-4.

73. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007 Feb;117(2):289-96.
74. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420:853-9.
75. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Nov;1843(11):2563-2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
76. Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Aug;4(8):673-84.
77. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin- Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
78. Villafane G, Cesaro P, Rialland A, Baloul S, Azimi S, Bourdet C, Le Houezec J, Macquin- Mavier I, Maison P. Chronic high dose transdermal nicotine in Parkinson's disease: an open trial. *Eur J Neurol*. 2007 Dec;14(12):1313-6. Epub 2007 Oct 17.
79. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003 Jan 23;421(6921):384-8.
80. World Health Organization (WHO). Global Adult Tobacco Survey (GATS). Fact sheet China 2018. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/countries/china/2018-gats-china-factsheet-cn-en.pdf?sfvrsn=3f4e2da9_2 (accessed on March 30, 2020).
81. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
82. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep*. 2010 Jun;12(3):170-5. doi: 10.1007/s11906-010- 0105-7.
83. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
84. Yang J, Lv DJ, Li LX, Wang YL, Qi D, Chen J, Mao CJ, Wang F, Liu Y, Hu

LF, Liu CF. Nicotine improved the olfactory impairment in MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2019 Jul;73:175-182. doi: 10.1016/j.neuro.2019.02.008.

85. Yue X, Basting TM, Flanagan TW, Xu J, Lobell TD, Gilpin NW, Gardner JD, Lazartigues E. Nicotine Downregulates the Compensatory Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiotensin Type 2 Receptor of the Renin-Angiotensin System. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Apr; 15(Suppl 2): S126-S127. doi: 10.1513/AnnalsATS.201706-464MG.

86. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.

87. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.