

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-119-125>

Механизмы нарушения зрения при COVID-19 и постковидном синдроме: TRP-каналы как патогенетические мишени и объекты терапии

Э.М. Миронова¹ ✉, О.П. Балезина²

¹ Научно-исследовательский центр «ФИРН М», ул. Октябрьская, д. 6, Москва, 127018, Россия

² МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, 119234, Россия

Представлен обзор литературы, посвященный нарушениям функций органа зрения при COVID-19 и постковидном синдроме и возможном патогенезе этих нарушений. Приведены данные о вероятных клеточных мишенях вируса SARS-CoV-2 при повреждении различных структур глаза. Рассмотрены предлагаемые подходы к терапии глазных нарушений при заболевании COVID-19. Основное внимание сосредоточено на недавно открытом семействе катионных каналов — «каналов с транзиторным рецепторным потенциалом» (Transient Receptor Potential), или TRP-каналов, как возможных мишеней воздействия SARS-CoV-2 на клетки глаза. Изучена структура TRP-каналов и их способность играть роль рецепторов температуры, боли, воспаления и участвовать в фототрансдукции. Показано присутствие TRP-каналов на уровне переднего и заднего отделов глаза. Представлены данные о взаимосвязи подвидов TRP, в частности TRPV1-каналов, с такими патологиями, как синдром сухого глаза, глаукома, глазная травма, ретинопатия и др. Приведены свидетельства прямого участия TRP-каналов в патогенезе легочной патологии при COVID-19, данные о роли TRP в патогенезе многих других заболеваний, включая невропатическую и воспалительную боль, инсульт, мигрень, нейродегенеративные расстройства. Обсуждаются известные на сегодня фармакологические средства воздействия на TRP-каналы. Обосновывается целесообразность и необходимость пристального внимания к активности TRP, в частности TRPV1-каналов, при оценке различных проявлений заболевания COVID-19, включая инфицирование глаз.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; глаз и COVID-19; TRP-каналы; TRPV1 и COVID-19; TRPV1 и заболевания глаз

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Миронова Э.М., Балезина О.П. Механизмы нарушения зрения при COVID-19 и постковидном синдроме: TRP-каналы как патогенетические мишени и объекты терапии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 119-25. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-119-125>

Mechanisms of visual impairment in COVID-19 and post-COVID syndrome: TRP channels as pathogenetic targets and objects of therapy

Emiliya M. Mironova¹ ✉, Olga P. Balezina²

¹ FIRN M Scientific Research Center, 6, Oktyabrskaya St., Moscow, 127018, Russia

² Lomonosov Moscow State University, 1, Bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia
mironovamntk@mail.ru

This article presents a literature review on visual impairments in COVID-19 and post-COVID syndrome and their possible pathogenesis. The data on possible cellular targets of SARS-CoV-2 in various damaged eye structures are discussed. The proposed approaches to the treatment of eye disorders in COVID-19 are reviewed. The main attention is given to the recently discovered family of cation channels — the channels with a transient receptor potential, or TRP channels, as possible targets of SARS-CoV-2 action

on eye cells. The structure and properties of TRP channels, in particular their ability to act as receptors for temperature, pain and inflammation, and to participate in phototransduction, are examined. TRP channels are shown to be present in the anterior and posterior segments of the eye. The relationships are explored between TRP subfamilies, in particular TRPV1 channels, and various pathologies, such as dry eye syndrome, glaucoma, eye trauma, retinopathy, etc. Evidence is provided for a direct involvement of TRP channels in the pathogenesis of pulmonary pathology in COVID-19, and their role in the pathogenesis of many other diseases, including neuropathic and inflammatory pain, stroke, migraine, neurodegenerative disorders. The currently known pharmacological approaches targeting TRP channels are discussed. The paper highlights the importance of closely monitoring TRP channels activity, particularly TRPV1 ones, in assessing various COVID-19 manifestations, including eye infections.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; eye and COVID-19; TRP channels; TRPV1 and COVID-19; TRPV1 and eye diseases

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or proprietary interest in any materials or methods mentioned.

For citation: Mironova E.M., Balezina O.P. Mechanisms of visual impairment in COVID-19 and post-COVID syndrome: TRP channels as pathogenetic targets and objects of therapy. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 119-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-119-125>

Настоящая работа посвящена обзору и анализу представленных в научной литературе данных о нарушениях функций органа зрения при COVID-19 и постковидном синдроме и возможном патогенезе этих нарушений. Клинические наблюдения последствий пандемии COVID-19, собранный за это время подробный анамнез заболеваний с очевидностью показали, что наряду с острым периодом вирусного инфицирования организма имеет место и так называемый постковидный синдром (long COVID), включающий отдаленные последствия заболевания в виде нарушений самых разных систем организма — нервной, сердечно-сосудистой, легочной и других, включая орган зрения. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что структуры глаза оказались не только воротами проникновения вируса в организм (наряду с назальным путем), но и мишенью множественного действия вируса. Следовательно, нарушения структур глаза и зрительных функций, выявленные в процессе и после заболевания COVID-19, представляют в настоящий момент актуальную задачу как для клинического, так и патофизиологического рассмотрения.

Способы проникновения и мишени вируса SARS-CoV-2 в глаз. Установлено, что SARS-CoV-2, SARS-CoV и другие коронавирусы могут появляться на поверхности глаза в результате: 1) попадания на конъюнктиву, являющуюся непосредственным местом инокуляции вируса из инфицированных капель воздуха; 2) миграции через носослезный канал при инфекции верхних дыхательных путей; 3) экссудации через сосуды конъюнктивы во время заболевания [1].

В настоящее время считается, что SARS-CoV-2 заражает клетки хозяина посредством взаимодействия с находящимися на мембране клеток белками ACE2 (ангиотензинпревращающего фермента мембраны, связывающегося с S-белком вируса) и гликопротеином CD147. Оба белка (и ACE2, и CD147) в исключительно высокой степени экспрессируются в глазах человека, что говорит о значимой потенциальной роли проникновения вируса в организм человека через слизистую оболочку глаза. Получены данные, что инфицирование клеток сетчатки вирусом SARS-CoV-2 зависит от наличия ACE2 [2]. В связи с чем важно учитывать интенсивность распространенности ACE2-рецепторов в структурах глаза. ACE2-рецепторы выявлены в конъюнктиве и роговице, однако их плотность в этих структурах значительно меньше, чем, например, ACE2 в тканях легких или сосудов [3]. Стоит также отметить, что ACE2 экспрессируется в сетчатке и слизистых оболочках глазного яблока. Помимо данных об экспрессии

ACE2 в конъюнктиве, роговице, выявлена также экспрессия белка TMPRSS2 в конъюнктиве [4].

Нарушения в области глаза во время и после заболевания COVID-19. В ряде источников литературы показана способность SARS-CoV-2 инфицировать не только эпителий роговицы, но и ее нервную ткань, фоторецепторы и ганглиозные клетки сетчатки, сосуды глазного дна [2, 5, 6]. Среди наиболее типичных острых проявлений глазной патологии при заболевании COVID-19 выделяют конъюнктивит. Это заболевание встречается у 3–10 % пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией разной степени тяжести. Показано, что при обращении к офтальмологу через 1–3 мес после заболевания COVID-19 переболевшие пациенты предъявляли жалобы на ощущение сухости и дискомфорта в глазах, зуд и покраснение век. Наблюдалось развитие синдрома сухого глаза (ССГ) [7].

Оболочки глаза выступают в качестве открытых входных ворот организма. Слизистая оболочка глазного яблока привлекательна для коронавируса SARS-CoV-2, поскольку pH этих клеток представляется благоприятной кислотно-щелочной средой. Из-за этого вирус может длительное время находиться и реплицироваться в слизистой оболочке глаза, поражая его поверхность [8].

В 2022 г. появилась публикация, в которой доказывалось, что вирус SARS-CoV-2 способен не только проникать, но и реплицироваться в задних отделах глаза — как в светочувствительных клетках сетчатки глаза, фоторецепторах, так и в особенности в ганглиозных клетках сетчатки [2].

Частой мишенью COVID-19 становится сосудистая оболочка глаза, в связи с чем могут возникать нарушения микроциркуляции крови в структурах глаза с последующим нарушением их работы [9]. Нарушение кровообращения происходит прежде всего в мелких сосудах глаза, а это в свою очередь грозит повышенным риском образования тромбов и возникновением васкулитов. Установлена экспрессия вирусом факторов воспаления в клеточных структурах глаза — таких как интерлейкин-33, доказанный индуктор острых фаз заболевания COVID-19, но также и инициатор ретиальной дегенерации [2].

Наконец, коронавирусная инфекция может способствовать обострению хронических заболеваний глаз: увеитов, иридоциклитов, аллергических конъюнктивитов [10]. Уже зафиксированы факты, когда на фоне COVID-19 обостряется герпетическая инфекция, отмечается учащение случаев герпетических кератитов, конъюнктивитов и блефаритов [5]. Опыт отечественных офтальмологов показал, что воспаление глазной поверхности при инфицировании

COVID-19 может развиваться по типу острого токсико-аллергического конъюнктивита [11].

Появление пятен, помутнений, сужение поля зрения может быть офтальмологическим проявлением постковидного синдрома. По мнению клиницистов, жалобы на ощущение сухости, дискомфорта в глазах, зуд и покраснение век можно объяснить тем, что любой воспалительный процесс, протекающий на глазной поверхности, нарушает процесс слезообразования и приводит к возникновению ССГ [5, 12].

Таким образом, спектр возможных нарушений в глазах весьма широк [5–12]. Ведущее место среди глазных осложнений занимают воспалительные процессы глазных оболочек и других структур глаза. При этом первичные патогенетические механизмы воспаления, ассоциированные с вирусной атакой SARS-CoV-2 на клетки глаза, остаются неясными.

Подходы к терапии поражения глаза при COVID-19. В мире ведется интенсивный поиск способов профилактики и лечения COVID-19, включая случаи глазной патологии [4]. Выявлена роль двух типов рецепторов, участвующих в сцепке с мембранами клеток — ACE2 и CD147, в том числе в случае проникновения через оболочку глаза. Оба гликопротеина сейчас стали весьма популярными в качестве объектов для генных реконструкций их возможных структур с целью борьбы с вирусом [4].

На данный момент одним из основных методов лечения заболевания остается применение общесистемных и местных противовирусных препаратов, а также противомикробных средств для предупреждения присоединения бактериальной инфекции.

Японские офтальмологи обращают внимание на необходимость тщательного соблюдения профилактических мер с целью минимизировать вероятность передачи вирусных инфекционных частиц с глазной поверхности [13]. Это особенно актуально, поскольку было обнаружено, что слезная жидкость может быть заразной еще до появления симптомов COVID-19 [14]. В связи с чем защита глаз с помощью очков и применения противовирусных глазных капель играет важную роль и должна быть предложена клиницистам и пациентам, входящим в группу риска. Японские исследователи подчеркивают также, что существующие современные офтальмологические препараты местного действия могут быть эффективны при лечении конъюнктивита, вызванного COVID-19, в качестве перепрофилированных лекарственных средств [13]. Согласно данным отечественных офтальмологов, эффективность комплексной противовирусной и противовоспалительной терапии при подобных конъюнктивитах достаточно высокая и характеризуется быстро наступающим улучшением состояния [11].

Вместе с тем на сегодняшний день не разработаны методы лечения, позволяющие полностью нейтрализовать проникновение и распространение вируса COVID-19 и его мутаций в организм человека, в том числе через оболочки глаза с дальнейшим проникновением в роговицу или задние отделы глаза. Это не в последнюю очередь связано с отсутствием ясных представлений о первичных патогенетических механизмах активности вируса и его мишеней на уровне клеточных и субклеточных структур глаза.

Исходя из вышесказанного, чрезвычайно важно продолжать поиски новых (пока еще малоизвестных) механизмов проникновения вируса, а также возможных мишеней его патологического действия на клеточные структуры, включая ткани глаза. Претендентом на роль такой новой системы, которая потенциально может способствовать проникно-

ванию вируса и развитию нежелательных повреждающих эффектов, являются так называемые каналы с транзитным рецепторным потенциалом, или TRP-каналы (“Transient Receptor Potential” channels).

Роль TRP-каналов как возможных участников развития заболеваний, включая офтальмопатологию. TRP-каналы — это большое суперсемейство хемоактивируемых ионотропных катионселективных каналов, обладающих разной степенью избирательности и проводимости ионов кальция [15]. Обширное суперсемейство TRP-каналов включает шесть субсемейств, отличающихся избирательными агонистами для их активации и некоторыми входящими в их состав компонентами белковой цепи. Различают TRPC (канонические TRP-каналы), TRPV (ванилоидные), TRPM (меластатиновые), TRPA (анкириновые), TRPP (полицистиновые), TRPML (муколипиновые), TRPN (немеханочувствительные каналы насекомых) [16, 17].

Уникальная особенность TRP-каналов — их способность (в зависимости от подтипа) активироваться широким спектром стимулов, включая температуру, химические вещества и лиганды (ионы водорода, каннабиноиды, липиды), механическое напряжение клетки и, наконец, электрические воздействия. Соответственно, разновидности TRP-каналов активируются и непосредственно участвуют в сенсорном восприятии нейронами и другими клетками тепла, боли, вкуса, обоняния, зрения, слуха и тактильных сигналов в периферической и центральной нервной системе [18]. Выступая в качестве первичных сенсоров и датчиков разнообразных внешних сигналов, каналы TRP-типа экспрессируются в клетках по всему телу, включая ЦНС, опосредуя специфическую активность клеток при механоощущении, ноцицепции, хемоощущении, термоощущении, фототрансдукции.

Структурно TRP-каналы представляют собой гомо- или гетеротетрамёрные белковые трансмембранные каналы с принципиально сходным строением субъединиц. Каждая субъединица в составе канала имеет шесть трансмембранных доменов с порообразующей петлей в гидрофобном участке между трансмембранными сегментами 5 и 6 (S5 и S6) (рис. 1), а также специфические мотивы, которые сохраняются в некоторых изоформах (например, анкириновые (ANK) повторы, богатые пролином домены (PRD), спиральные домены и TRP-блоки) [18].

Будучи активированными, большинство подтипов TRP-каналов проводят преимущественно ток ионов кальция в клетку, избыточное поступление которого при гиперактивации (например, TRPV1-типа) играет основную роль в клеточных нарушениях, вызывая деполяризацию, выброс молекул — индукторов альгезии и воспаления клеток [16, 19–21].

В настоящее время установлено, что обширное семейство TRP-каналов обладает множеством уникальных свойств и особенностей, которые не только отличают эти каналы от других суперсемейств ионных хемоактивируемых каналов, но и обеспечивают их разнообразные и уникальные физиологические функции. Расположенные на мембране нервных терминалей сенсорных афферентов или мембранах всевозможных других клеток (включая клетки иммунной системы), а также будучи встроенными в состав мембран внутриклеточных органелл (митохондрий и других), TRP-каналы играют роль интегральных сенсоров и регуляторов полимодальных сигналов, поступающих к клеткам, для включения адекватных ответов клеток или защитных механизмов при повреждающих воздействиях. Благодаря способности воспринимать самые разные

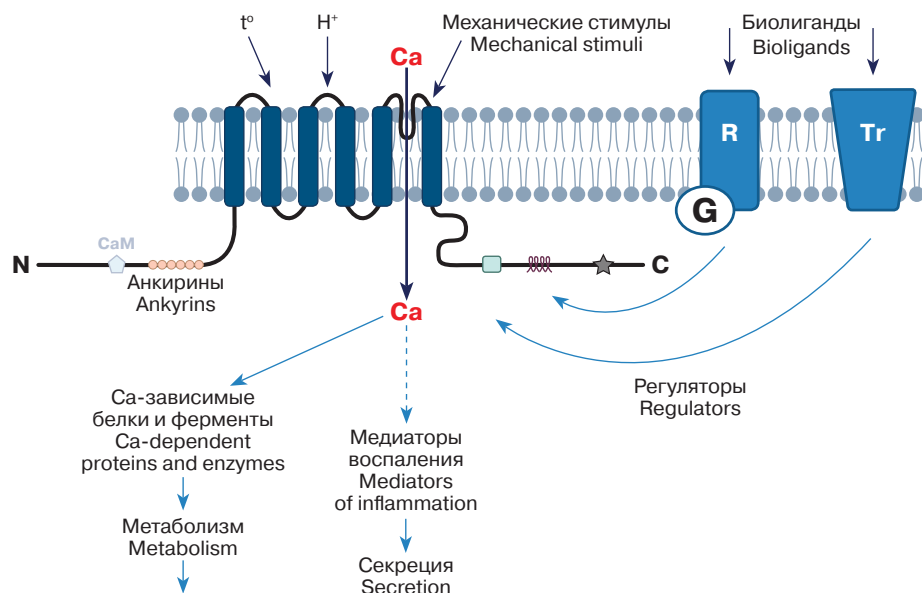


Рис. 1. Схема, обобщающая строение субъединицы тетрамера TRP-канала. Показан путь прохода ионов кальция через TRP-канал и дальнейшие возможные события в клетках. Показаны возможные внеклеточные сигналы, запускающие активность TRP-каналов (t° , H^+ , механические стимулы). Обозначены биолиганды, активирующие различные клеточные рецепторы — G-белок-сцепленные рецепторы (R) или тирозинкиназные рецепторы (Tr), регулирующие TRP-канал. На C- и N-концах цепи молекулы TRP-канала обозначены возможные сайты связывания кальмодулина, других молекул, повторы анкирина

Fig. 1. This scheme summarises the structure of the TRP channel tetramer subunit. The pathway of calcium ions through the TRP channel and further possible events in cells are shown. Possible extracellular signals triggering the activity of TRP channels (t° , H^+ , mechanical stimuli) are demonstrated. Biologands that activate various cellular receptors — G-protein-coupled receptors (R) or tyrosine kinase receptors (Tr) regulating the TRP channel. Possible binding sites are shown for calmodulin, other molecules, and ankyrin repeats at the C- and N-termini of the TRP-channel molecule chain.

клеточные стрессы, физические и химические стимулы окружающей среды, TRP-каналы переводят эту информацию в специфические реакции как на внутриклеточном уровне, так и на уровне всего организма (активируя сенсорные афференты, клетки иммунной системы и т. д.). При этом активность TRP-каналов подвержена регуляции и со стороны внутриклеточных регуляторов, запускаемых активностью других клеточных рецепторов, в частности G-белок-связанных метаболитных рецепторов, а также тирозинкиназных T α k-рецепторов, активируемых многочисленными лигандами — медиаторами, гормонами, нейротрофинами и т. д. (см. рис. 1).

В честь признания фундаментальной значимости TRP-сигналинга клеток для опосредования болевой, температурной и другой рецепции клеток Нобелевская премия по медицине в 2021 г. была присуждена американским ученым Дэвиду Джулиусу и Ардему Патепутяну за пионерские работы, представившие первые термочувствительные «капсаициновые» каналы TRPV1-, TRPV2- и TRPM8-типа [22, 23].

На настоящий момент доказано, что TRP-каналы чрезвычайно полимодальны, имеют до 16 различных сайтов связывания со всевозможными лигандами, как вне-, так и внутриклеточными, в число которых, вероятно, входят и вирусные частицы [24, 25]. Поэтому неудивительно, что избыточная модуляция TRP-каналов при действии на них самых разных факторов внешней среды (ионов водорода, температуры, механических стимулов, гиперосмотичности, вирусов и др.) либо внутриклеточных факторов (Ca , ферментов, IP_3 и др.) способна, вызывая избыточное повышение или понижение их активности, приводить к

клеточным нарушениям, вплоть до гибели клеток [24].

Присутствие и роль TRP-каналов в структурах глаза. Большинство подтипов TRP-каналов экспрессируются как на нейрональных, так и на ненейронных клетках глаза, начиная от роговицы и ее сенсорных нервных волокон и заканчивая фоторецепторами сетчатки, ганглиозными элементами и пигментным эпителием, где они влияют на различные стрессиндуцированные регуляторные реакции, необходимые для поддержания нормального зрения (рис. 2) [26].

На рисунке 2 видно, что TRP-каналы универсальны и повсеместно представлены в тканях глаза. На примере сетчатки можно с уверенностью утверждать, что едва ли не все типичные стимулы, избирательно индуцирующие активность TRP-каналов, присутствуют или встречаются в структурных элементах сетчатки. Например, липиды и продукты арахидоновой кислоты (каннабиноиды, диацилглицерол и фосфатидилинозитол-лиганды), неорганические ионы Ca и Mg , более высокая кислотность ($pH = 7,2$ в темноте в наружной части сетчатки достаточна для активации TRPV1, чувствительных к ацидозу) и т. д. Продуцирование этих сигналов для физиологической активации TRP-каналов глаза в норме не исключает, однако, вероятности их

модификаций при определенных условиях, что может в результате спровоцировать их патологическое воздействие на клетки [20].

Эксперименты с мутациями генов отдельных субъединиц изоформ TRP-белков, выполненные на моделях

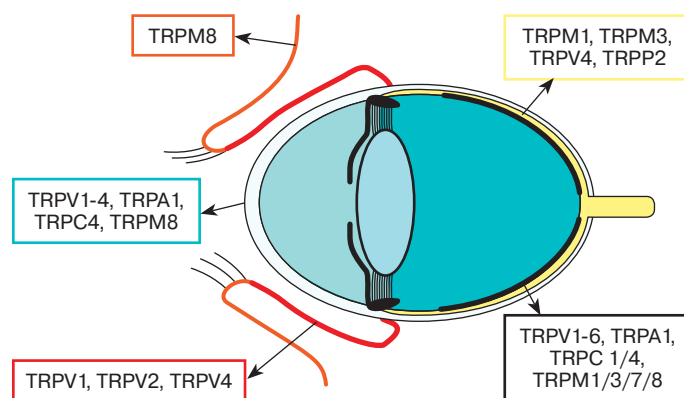


Рис. 2. На схеме обозначены основные подтипы TRP-каналов, представленные в разных структурах глаза, начиная от роговицы, конъюнктивы и заканчивая задним отделом глаза — сетчаткой (фоторецепторами, ганглиозными элементами) и пигментным эпителием (по [27] с изменениями)

Fig. 2. This diagram shows the main subtypes of TRP channels, present in different eye structures, beginning from the cornea, conjunctiva and to the posterior part of the eye — the retina (photoreceptors, ganglion elements) and pigment epithelium (according to [27] with modifications)

животных, показали, что передача сигналов с участием TRP-рецепторов предназначена для реализации незаменимых и фундаментальных функций зрительной системы позвоночных и человека [20]. Исследователи установили, что мутации TRPM1 вызывают у людей врожденную стационарную куриную слепоту 2-го типа, мутации TRPML — дегенерацию фоторецепторов; мутации TRPV4 — дегенерацию сетчатки, тогда как мутации TRPM3 оказались связаны с ранним началом катаракты и первичной открытоугольной глаукомой [20].

Таким образом, данные последнего десятилетия показали, что TRP-каналы не только присутствуют, но и участвуют в развитии многих заболеваний, включая ССГ, глаукому, глазную травму, ретинопатию, ишемию и др. [20, 27, 28].

В целом наше понимание передачи сигналов с участием TRP-каналов в зрительной системе сильно отстает от аналогичных исследований и понимания роли TRP-каналов в других органах, на примере которых показано, какие именно патологии и каким образом непосредственно связаны с гипер- или гипоактивностью TRP-каналов.

Несмотря на повсеместную экспрессию TRP-каналов в органе зрения, для подавляющего большинства их подтипов мы не знаем конкретных физиологических сигналов активации, а также модуляторных механизмов и специфической роли отдельных типов TRP-каналов в развитии глазных заболеваний. Это же можно сказать и относительно доказанности конкретного терапевтического потенциала TRP-каналов при тех или иных патологиях глаза, вызванных COVID-19. Озвученные вопросы хотя и поставлены исследователями, но недостаточно изучены и ждут своего решения.

Тем не менее в последние годы растет число свидетельств и сторонников мнения, что TRP-каналы могут быть ценными и функционально значимыми мишенями, взаимодействующими с жизненным циклом COVID-19 [17, 24, 29, 30]. Данная информация с высокой степенью вероятности может оказаться важной и применимой к случаям ковид-обусловленных патологий глазных структур [31].

Роль TRP-каналов в патогенезе COVID-19. Доступные на сегодня данные литературы об активности TRP-каналов поражают воображение с точки зрения широкой вовлеченности разных их подтипов как функционально значимых участников патогенеза многочисленных заболеваний человека, включая различные виды онкологии, астму, гипертонию, остеопороз, панкреатит, цистит, аллергию, псориаз, дисфункцию вкуса, невропатическую и воспалительную боль, инсульт, мигрень, нейродегенеративные расстройства и шизофрению [32]. Каналы TRPV1-типа наиболее известны как индукторы острых и хронических болей, соучастники мигреноидных состояний, кашля и раковых патологий. Установлено, что эти же сигнальные молекулы способны провоцировать нейрогенное воспаление в периферических афферентных структурах, а также поддерживать хроническое воспаление тканей [21]. Это напоминает полимодальность патогенетического действия вируса SARS-CoV-2 на клеточные системы человека.

Универсальность распространения семейств TRP-каналов как сигнальных комплексов не только в нейросенсорных окончаниях, но и других тканях организма, включая глазные структуры, их полимодальность, а также доказанная широта их патогенетического участия в развитии заболеваний различных органов и тканей делают эту рецепторно-канальную систему перспективной для изучения в качестве вероятного соучастника в мультипликативных эффектах вируса COVID-19. Поэтому неудивительно, что в связи с пандемией COVID-19 в последние годы

TRP-каналы вызывают растущий интерес в качестве возможных участников механизмов проникновения и потенциальных мишеней вирусов, вызывающих нарушения разных органов при COVID-19 [17, 24, 29, 33, 34].

Действительно, одним из немногих доказанных универсальных свойств патогенной активности коронавируса считается ее зависимость от повышения уровня Са в клетках. Такое повышение может обеспечиваться активацией TRPV-каналов, большинство из которых являются проводниками Са в клетку (причем в ответ на воздействие самых разных стимулов). Кроме того, обнаруженные в S-белке вируса мотивы анкиринповторяющихся доменов оказались структурно сходными с типичными анкиринповторяющимися доменами, описанными в белковой цепи TRP-каналов. По мнению Н. Maqroufi [24], это структурное сходство может означать возможность взаимодействия сайтов S-шипа вируса с TRPV. Вследствие структурного взаимодействия соответствующих сайтов S-белка вируса и участков в молекуле TRPV1-каналов коронавирус способен, связываясь с TRP на мембране клеток, дизрегулировать активность TRP, приводя к нарушениям их рецепторной функции, что в свою очередь может отражаться на передаче обонятельных, вкусовых и других сигналов. Не исключено также, что такое взаимодействие может приводить к избыточному проведению Са в клетки по каналам TRPV и кальциевой дизрегуляции клеток [29].

Наконец, известно, что для вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) характерно эндосомальное проникновение в клетку, что требует взаимодействия не только с рецепторами прикрепления к клетке, но и с сайтами эндосомальной протеазной мембраны, в составе которой присутствуют и TRP-каналы [24, 29].

Таким образом, на настоящий момент каналы TRPV1-типа представляются потенциальной мишенью при рассмотрении патогенетических механизмов действия вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) в организме человека [17, 29, 31].

В настоящее время уже показана роль TRP-каналов в развитии острого респираторного синдрома при COVID-19 [34]. Вышедшие в 2021–2022 гг. подробные обзоры суммируют накопленные данные о высокой вероятности участия разных типов TRP-каналов (TRPV1, TRPM и других) в развитии типичных патологических состояний, наблюдаемых при ковид-синдромах. В их числе ковидассоциированное нейровоспаление, anosmia, болевой синдром, лихорадка, головная боль, миалгия, сердечная аритмия, депрессии и многие другие [17, 29, 32].

Учитывая широкую распространенность разных типов TRP-каналов в структурах глаза, а также уже доказанное участие этих рецепторов в целом ряде глазных патологий [23, 26], мы не исключаем, что разные подтипы TRP-каналов могут быть вовлечены и в ССГ, в глазные воспаления и другие нарушения глазных структур при COVID-19, хотя данное предположение еще ждет своего непосредственного подтверждения.

В настоящее время не вызывает сомнения, что препараты, избирательно блокирующие активность TRP-каналов либо приводящие к их десенситизации, могут оказаться эффективным средством защиты против взаимодействий и нарушений, вызываемых COVID-19. Ведутся поиски избирательных агонистов и антагонистов разновидностей TRP-каналов для изучения возможности их применения в клинической практике с целью модуляции воспалительных и других патологий, связанных с TRP-каналами [21, 29].

Наиболее известен антагонист каналов TRPV1-типа — капсазепин, представляющий собой структурную модифи-

кацию первого выявленного агониста TRPV1 — капсаицина. В настоящее время капсазепин широко применяется в экспериментах на животных для блокады TRPV, но не получил повсеместного применения в клинике из-за нестабильности и относительно низкой селективности [16]. Однако исследователи все-таки обсуждают возможность использования капсазепина как блокатора TRPV1 для подавления ССГ у мышей при ежедневных инстилляциях им капсазепина [26]. Уже разработан синтетический антагонист TRPV4-подтипа — GSK2798745, рассматриваемый учеными как инновационный препарат для терапии легочной эдемы при COVID-19 [29].

Традиционно яды животных изучаются с целью определения их способности избирательно воздействовать на TRP-каналы, в том числе на каналы типа TRPV1. Показано, что ингредиент пчелиного яда мелиттин — избирательный блокатор TRPV1 и TRPM [16, 29].

Среди выявленных антагонистов TRPV1-канала растительного происхождения можно назвать алкалоид йохимбин из коры дерева *Pausinystalia yohimbe* или корней *Rauwolfia*, способный блокировать и натриевые, и TRPV1-каналы [16].

Заслуживают внимания и экстракты бурых водорослей, содержащие сульфатированные полисахариды [35]. Действительно, показано, что фукоиданы и другие анион-содержащие сульфатированные полисахариды, экстрагируемые из бурых водорослей, — эффективные адсорбенты вирусных частиц, включая COVID-19, так как являются «ловушкой», задерживающей его распространение при проникновении в организм [36–38]. В то же время в работах Э.М. Мироновой и соавт. было впервые установлено, что именно экстракты бурой водоросли ламинарии эффективно блокируют активность TRPV1-каналов клеток линии CHO [31, 39, 40]. Имеются данные, подтверждающие, что использование ряда натуральных пищевых продуктов уменьшает некоторые мучительные симптомы (такие, как воспаление, оксидативный стресс, кашель, головная боль, потеря аппетита и др.) у пациентов с TRPA1-зависимым проявлениями COVID-19 [29].

В настоящее время ученые склоняются к мнению, что для использования TRP-каналов и их избирательных модуляторов в качестве терапевтических мишеней для борьбы с COVID-19 и другими заболеваниями требуется детальный анализ многочисленных вариантов потенциального взаимодействия TRP-канальных белков с различными лигандами, включая возможное взаимодействие со структурами SARS-CoV-2 [24, 25, 32]. Это представляется сложной задачей, учитывая полимодальность самих молекул TRP-каналов и высокую мутагенность вируса. В любом случае уже имеются все основания утверждать, что десенситизация или блокада антителами, низкомолекулярными молекулами или токсинами TRP-каналов может стать перспективным способом предотвращения развития COVID-19 [16, 17, 21, 29].

В заключение анализа данных литературы о роли семейства TRP- и особенно TRPV1-каналов в работе органа зрения в здоровом состоянии и при офтальмопатологии можно отметить, что ведутся активные поиски эффективных средств воздействия на патологическое функционирование TRP-каналов и доказательств их роли в развитии поражений органа зрения, в частности при заболевании COVID-19 и в постковидный период. Эти рецепторные каналы, бесспорно, могут рассматриваться в качестве перспективных объектов исследования для детального изучения, заслуживающих пристального внимания при разработке новых методов лечения различных видов офтальмологических и других заболеваний.

Литература/References

1. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 99–104. [Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 99–104 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>
2. Menuchin-Lasowski Y, Schreiber A, Lecanda A, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in photoreceptor and retinal ganglion cells of human retinal organoids. *Stem Cell Reports*. April 2022; 17 (4): 789–803. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.02.015
3. Leonardi A, Rosani U, Brun P. Ocular surface expression of SARS-CoV-2 receptors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3; 28 (5): 735–8. doi: 10.1080/09273948.2020.1772314
4. Yu J, Chai P, Ge S, Fan X. Recent understandings toward coronavirus disease 2019 (COVID-19): From bench to bedside. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 476. doi: 10.3389/fcell.2020.00476
5. Курышева Н.И., Перерва О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 1: участие глаза в передаче вируса SARS-CoV-2 и осложнения со стороны переднего отрезка. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 156–65. [Kuryshcheva N.I., Pererva O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 1: Involvement of the eye in SARS-CoV-2 virus transmission and anterior segment complications. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 156–65 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-156-165>
6. Курышева Н.И., Евдокимова О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 157–67. [Kuryshcheva N.I., Evdokimova O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (1): 157–67 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>
7. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Куренков В.В. и др. Влияние пандемии COVID-19 на офтальмологическую практику. Исторические аспекты и клинические примеры. *Офтальмология*. 2021; 18 (2): 181–7. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Kurenkov V.V., et al. The influence of the COVID-19 pandemic on ophthalmological practice. Historical aspects and clinical examples. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (2): 181–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-181-187>
8. Mocanu V, Dharmesh Bhagwani D, Sharma A, et al. COVID-19 and the eye: conjunctivitis, a lone COVID-19 finding — A case-control study. *Med Princ Pract*. 2022; 31: 66–73. doi: 10.1159/000521808
9. Маркелова О.И., Петров С.Ю., Охотимская Т.Д. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на микроциркуляцию глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (2): 177–82. [Markelova O.I., Petrov S.Yu., Okhotsimskaya T.D. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the microcirculation of the eye. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (2): 177–82 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-177-182>
10. Латыпова Э.А., Загидуллина А.Ш., Мухаммадеев Т.Р. и др. Офтальмологические осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал*. 2024; 17 (1): 119–24. [Latypova E.A., Zagidullina A.Sh., Mukhamadeev T.R., et al. Ophthalmological complications of the new coronavirus infection COVID-19. Clinical cases. *Russian ophthalmological journal*. 2024; 17 (1): 119–24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-119-124>
11. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лoshкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (4): 118–23. [Maychuk D.Yu., Atlas S.N., Loshkareva A.O. Ocular manifestations of COVID-19 coronavirus infection (clinical observations). *Vestnik oftalmologii*. 2020; 136 (4): 118–23 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17116/oftalma2020136041118>
12. Teimouri H, Rasoulinejad SA. Updates on Coronavirus-related ocular manifestations: From the past to COVID-19 pandemic. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2022; 10 (3): e117176. doi: 10.5812/pedinfec-117176
13. Kitazawa K, Deinhardt-Emmer S, Inomata T, Deshpande S, Sotozono C. The transmission of SARS-CoV-2 infection on the ocular surface and prevention strategies. *Cell*. 2021; 10: 796. <https://doi.org/10.3390/cells10040796>
14. Aytogan N, Ayintap E, Ozkalay Yilmaz N. Detection of Coronavirus disease 2019 viral material on environmental surfaces of an ophthalmology examination room. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138(9):990–3. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.3154
15. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview. *Cell Calcium*. 2005 Sep-Oct; 38 (3–4): 233–52. doi: 10.1016/j.ceca.2005.06.028
16. Гладких И.Н., Синцова О.В., Лейченко Е.В., Козлов С.А. Ионный канал TRPV1: структурные особенности, модуляторы активности, терапевтический потенциал. *Успехи биол. химии*. 2021; 61: 107–54. [Gladikh I.N.,

- Sintsova O.V., Leichenko E.V., Kozlov S.A. TRPV1 ion channel: Structural features, modulators of activity, therapeutic potential. *Uspekhi Biol. Khimii*. 2021; 61: 107–54 (In Russ.).
17. Koivisto A-P, Belvisi MG, Gaudet R, Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022; 21: 41–59. doi: 10.1038/s41573-021-00268-4
 18. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*. 2003 Dec 4; 426 (6966): 517–24. doi: 10.1038/nature02196
 19. Brito R, Sheth S, Mukherjee D, Rybak LP, Ramkumar V. TRPV1: A potential drug target for treating various diseases. *Cells*. 2014 May 23; 3 (2): 517–45. doi: 10.3390/cells3020517
 20. Križaj D, Cordeiro S, Strauß O, Retinal TRP channels: Cell-type-specific regulators of retinal homeostasis and multimodal integration. *Prog Retin Eye Res*. 2023 Jan; 92: 101114. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101114
 21. Yue L, Xu H. TRP channels in health and disease at a glance. *J Cell Sci*. 2021 Jul 1; 134 (13): jcs.258372. doi: 10.1242/jcs.258372
 22. Julius D, Basbaum J. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13; 413 (6852): 203–10. doi: 10.1038/35093019
 23. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 487–517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487
 24. Maaroufi H. Interactions of SARS-CoV-2 spike protein and transient receptor potential (TRP) cation channels could explain smell, taste, and/or chemesthesis disorders. Preprint. 2021; 15 Jan 2021. <https://arxiv.org/pdf/2101.06294>
 25. Yelshanskaya MV, Nadezhdin KD, Kurnikova MG, Sobolevsky A.I. Structure and function of the calcium-selective TRP Channel TRPV6. *J Physiol*. 2021; 599: 2673–97. doi:10.1113/JP279024
 26. Fakih D, Guerrero-Moreno A, Baudouin C, et al. Capsazepine decreases corneal pain syndrome in severe dry eye disease. *J Neuroinflammation*. 2021 May 11; 18 (1): 111. doi: 10.1186/s12974-021-02162-7
 27. Yang JM, Wei ET, Kim SJ, Yoon KC. TRPM8 channels and dry eye. *Pharmaceutical*. 2018; 11: 125. <https://doi.org/10.3390/ph11040125>
 28. Yang T-J, Yu Y, Yang JY, et al. Involvement of transient receptor potential channels in ocular diseases: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022 Aug; 10 (15): 839. doi: 10.21037/atm-21-6145
 29. Jaffal SM, Abbas MA. TRP channels in COVID-19 disease: Potential targets for prevention and treatment. *Chem Biol Interact*. 2021 Aug 25; 345: 109567. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109567
 30. Bousquet J, Czarlewski W, Zuberbier T, et al. Potential Interplay between Nrf2, TRPA1, and TRPV1 in nutrients for the control of COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021; 182 (4): 324–38. doi: 10.1159/000514204
 31. Миронова Э.М., Гришин Е.В., Королькова Ю.В., Ходжаев Н.С., Балежина О.П. Новые свойства препарата Оковидит как протектора офтальмопатологии и осложнений COVID-19, развивающихся с участием TRPV1-рецепторных каналов. *Российская офтальмология онлайн*. 2021; 41. [Mironova E.M., Grishin E.V., Korolkova Yu.V., Khodjaev N.S., Balezina O.P. New properties of the drug Okovidit as a protector of ophthalmopathology and complications of COVID-19 developing with the participation of TRPV1- receptor channels. *Russian ophthalmology online*. 2021; 41 (In Russ.)]. <https://eyepress.ru/article/novye-svoystva-preparata-okovidit-kak-protektora-oftal-mopatologii-i-oslozheniy>
 32. Fallah HP, Ahuja E, Lin H, et al. A review on the role of TRP channels and their potential as drug targets an insight into the TRP channel drug discovery methodologies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 914499. doi:10.3389/phar.2022.914499
 33. Nahama A, Ramachandran R, Cisternas AF, Ji H. The role of afferent pulmonary innervation in ARDS associated with COVID-19 and potential use of resiniferatoxin to improve prognosis: A review. *Med Drug Discov*. 2020 Mar; 5: 100033. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100033
 34. Leidinger G, Flockerzi F, Hohneck J, et al. TRPC6 is altered in COVID-19 pneumonia. *Chem Biol Interact*. 2022 Aug 1; 362: 109982. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109982
 35. Andrew M, Jayaraman G. Marine sulfated polysaccharides as potential antiviral drug candidates to treat Corona Virus disease (COVID-19). *Carbohydrate Research*. 2021; 108326 <http://doi.org/10.1016/j.carres.2021/108326>
 36. Миронова Э.М. Возможности профилактики заражения коронавирусом с помощью препарата Оковидит. *Российская офтальмология онлайн*. 2020; 39. [Mironova E.M. The possibilities of preventing coronavirus infection with the help of the drug Okovidit. *Russian ophthalmology online*. 2020; 39 (In Russ.)]. <https://eyepress.ru/article/vozmozhnosti-profilaktiki-zarazheniya-koronavirusom-s-pomoshch-yu-preparata-okovidit>
 37. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ, et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 50. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00192-8>
 38. Pagarete A, Ramos AS, Puntervoll P, Allen MJ, Verdelho V. Antiviral potential of Algal metabolites -A comprehensive review. *Mar Drugs*. 2021 Feb 6; 19 (2): 94. doi: 10.3390/md19020094
 39. Mironova E, Grishin E, Pchelintseva O, Korolkova U. Suppression of TRPV1 channels activity is a possible way in treatment of ophthalmic disease. *Acta Ophthalmologica*. Special Issue: Abstracts from the EVER. 2013; 91: s252. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2013.F009.x>
 40. Mironova E, Grishin E. The TRPV 1 receptors are the target for drug therapy of ophthalmic diseases. SOE; 2017. Abstract: A-874-0003-00641.

Вклад авторов в работу: Э.М. Миронова — концепция проекта, анализ данных научной литературы, написание статьи, научное и финальное редактирование текста; О.П. Балежина — анализ данных научной литературы, написание и дизайн статьи.
Author's contribution: E.M. Mironova — review concept, literature data analysis, writing of the article, final text editing; O.P. Balezina — analysis of literature data, writing and design of the article.

Поступила: 22.04.2024. Переработана: 30.04.2024. Принята к печати: 02.05.2024
 Originally received: 22.04.2024. Final revision: 30.04.2024. Accepted: 02.05.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Научно-исследовательский центр «ФИРН М», ул. Октябрьская, д. 6, Москва, 127018, Россия

Эмилия Михайловна Миронова — д-р биол. наук, профессор МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, 119234, Россия

Ольга Петровна Балежина — д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры физиологии биологического факультета

Для контактов: Эмилия Михайловна Миронова, mironovamntk@mail.ru

FIRN M Scientific Research Center, 6, Oktyabrskaya St., Moscow, 127018, Russia

Emiliya M. Mironova — Dr. of Biol. Sci., Professor Lomonosov Moscow State University, 1, Bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

Olga P. Balezina — Dr. of Biol. Sci., Professor, Department of physiology, Faculty of biology

For contacts: Emiliya M. Mironova, mironovamntk@mail.ru