

---

---

ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

---

---

ГОРИЗОНТЫ ГЕПАРИНОТЕРАПИИ ПРИ COVID-19 И ЗАБОЛЕВАНИЯХ,  
СВЯЗАННЫХ С ПАНДЕМИЕЙ

© 2022 г. М. В. Кондашевская\*

*Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына,  
Москва, Россия*

*\*E-mail: marivladiko@mail.ru*

Поступила в редакцию 27.12.2021 г.

После доработки 08.02.2022 г.

Принята к публикации 09.02.2022 г.

Заболевание, распространившееся по всему миру, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 и названное COVID-19, первоначально считалось острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Затем было установлено, что это заболевание характеризуется несвойственными для многих остальных ОРДС тромбозами кровеносных сосудов. Применение в качестве антикоагулянта препаратов нефракционированного и/или низкомолекулярного гепарина значительно снизило смертность и тяжесть течения заболевания, так как гепарин является полифункциональным средством. В представленном обзоре обобщены сведения литературы о механизмах патогенеза SARS-CoV-2, охарактеризованы свойства гепарина, позволяющие ингибировать эти механизмы на любой стадии патологического процесса. Предложена гипотеза формирования порочного патогенетического круга при COVID-19, а также авторский подход к использованию гепарина в малых дозах, за рамками его антикоагулянтных свойств. Проведенный анализ большого спектра эффектов и механизмов действия гепарина поможет создать у заинтересованного читателя представление о современных возможностях применения этого лекарственного препарата.

*Ключевые слова:* COVID-19, гепарин, комплексообразование, системы крови, противовоспалительные свойства, посттравматическое стрессовое расстройство

**DOI:** 10.31857/S0869813922040045

Вирусы обширного семейства Coronaviridae – это респираторные РНК-вирусы, антропозоонозные инфекционные патогены, имеющие природные резервуары инфекции и образующие единые динамичные генофонды. Название “Coronaviridae” (коронавирусы) семейство этих вирусов получило благодаря крупным пепломерам (отросткам оболочки, окружающей вирион), напоминающим корону. Причиной современной пандемии является коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Corona Virus 2), а вызываемое им заболевание, характеризующееся широким спектром проявлений: от малосимптомного до катастрофического, сопровождающегося полиорганной недостаточностью, было названо COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19).

Первоначально заболевание было признано острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), для лечения которого начали применять противовирусные и противовоспалительные препараты. Однако вскоре стало ясно, что эффективность используемых лекарственных средств недостаточна, так как при COVID-19 у паци-

ентов часто встречается большое число тромботических событий в различных органах и именно эти осложнения определяют катастрофические последствия заболевания [1]. По данным, опубликованным исследователями из г. Ухань (Китай), основными маркерами, ассоциированными с развитием тяжелого течения заболевания и возможным летальным исходом, является высокий, непрерывно увеличивающийся в динамике наблюдения уровень D-димера, и продуктов деградации фибриногена [2].

Гиперкоагуляция – это достаточно необычное явление для симптомов, сопряженных с респираторными вирусными заболеваниями. В связи с появлением множества публикаций о тромбозах при COVID-19 в настоящее время многие клиницисты и исследователи рассматривают это заболевание как протромботическое. Однако до настоящего времени нет конкретной единой стратегии и эффективного целевого лечения COVID-19. Фактически в мире ведется эмпирический отбор национальных и международных протоколов лечения с комбинацией неспецифических посиндромных лекарств. Тем не менее, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), использование гепаринов у госпитализированных пациентов в критическом состоянии предпочтительнее других антикоагулянтов [3, 4]. Гепарин является одним из старейших натуральных терапевтических средств, хорошо зарекомендовавших себя в качестве антикоагулянта при тромбоемболиях, острых инфарктах миокарда, в области гематологии, трансфузионной медицины, кардиохирургии и др. Несмотря на длительную историю изучения и применения в медицине, многие свойства гепарина еще малоизвестны и мало используются в клинической практике. Наблюдаемая у пациентов с COVID-19 гиперкоагуляция вызвала дебаты в сообществе врачей разных специальностей о терапевтической пригодности гепарина. Это объясняется тем, что многим врачам в основном хорошо известны побочные эффекты препаратов гепарина и малоизвестен весь спектр их терапевтических свойств, а также дозы и способы введения. Тем не менее, в разных странах клиницистам пришлось применять препараты гепарина, что снизило показатели D-димера, улучшило выживаемость пациентов и обусловило переход от патологического воспаления в эффективный иммунный ответ.

Цель данного обзора – ознакомить читателей с диапазоном обширных свойств гепарина, продемонстрировать его сильные стороны и ситуации, когда рамки его применения следовало бы расширить, особенно это касается современной ситуации пандемии COVID-19. В статье подчеркивается роль российских исследователей в изучении структуры молекулы гепарина и эффектов действия этого уникального биологически активного вещества.

#### СВОЙСТВА ЭНДОГЕННОГО ГЕПАРИНА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Эра профилактики венозных тромбозов и эмболий гепарином началась в 1916 г. с открытия вещества, выделенного из клеток печени, обладающего антикоагулянтной активностью. Автором открытия был студент-медик Джей Маклин (Jay McLean), работавший на кафедре физиологии Университета Джона Хопкинса в Балтиморе, под руководством знаменитого американского ученого – профессора Уильяма Хауэлла (William Howell) [5]. Впоследствии антикоагулянтное вещество было названо “гепарином”. Активное исследование и использование в клинике коммерческих препаратов началось после разработки натриевых и кальциевых солей гепарина [6]. В настоящее время коммерческие препараты гепарина получают из тканей легких крупного рогатого скота и из кишечника свиней.

Гепарин – гликозаминогликан, один из медиаторов тучных клеток, присутствующих во всех тканях и органах, но особенно богаты ими легкие и кишечник млеко-

питающих. Гепарин, выделяемый во внеклеточное пространство тучными клетками, в физиологических условиях не поступает в кровь, но используется локально, где выполняет в основном функции неспецифического адаптогена, защищая организм от токсинов, паразитов различной природы (в том числе от вирусов и бактерий), провоспалительных веществ, являясь активным полианионом и регулятором межклеточных взаимодействий [7]. Антикоагулянтные свойства гепарина становятся значимыми под воздействием любых внешних или внутренних факторов, приводящих к угрозе нарушения микроциркуляции, стаза, тромбоза и др. Уже на ранних стадиях этих процессов гепарин поступает в кровь, где предотвращает повреждение эндотелия сосудов путем связывания (комплексообразования) и инактивации биологически активных веществ, уменьшая адгезивность эндотелия, восстанавливая измененный электроотрицательный потенциал мембран эндотелиоцитов, тормозя активацию клеточных и плазменных факторов свертывания крови [7, 8]. Таким образом, эндогенный гепарин является полифункциональным биологически активным медиатором тучных клеток, тогда как антикоагулянтное действие является лишь одним из механизмов, с помощью которых гепарин предупреждает тромбоз и способствует восстановлению среды обитания окружающих клеток, обеспечивая им полноценную доставку трофических и энергетических веществ [7, 8].

Молекулярная масса молекул коммерческого нефракционированного гепарина, (НФГ) выделяемого из тканей, колеблется от 3000 до 60000 Дальтон. Как и в тучных клетках, молекулы НФГ – естественного биополимера полисахаридной природы, представляют собой линейную неразветвленную цепь, состоящую из повторяющихся дисахаридных звеньев уроновой кислоты GlcA или IdoA и глюкозамина GlcN,  $\alpha$ -1-4-гликозидных связей. Высокая степень сульфатирования молекулы обеспечивает высокий отрицательный заряд и высокую степень связывания с другими биологически активными веществами, изменяя их свойства. В связи с большим сходством с эндогенным гепарином, НФГ обнаруживает полифункциональные качества [7, 8].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) представляют собой класс деполимеризованных различными способами производных НФГ, служащих для снижения побочных эффектов НФГ. Каждый тип НМГ обладает четко выраженным кумулятивным эффектом и фармакологическим профилем, поэтому сведения, полученные при изучении свойств одного НМГ, нельзя экстраполировать на другие [7–9].

Антикоагулянтные свойства НФГ и НМГ различны. НФГ способен связываться (образовывать комплекс) с антитромбином III (АТIII) и одновременно с тромбином (АТIII–НФГ–тромбин), ингибируя активность тромбина [10]. Как известно, тромбин катализирует превращение фибриногена в фибрин, трансформирующийся сначала в фибрин-мономер, затем фибрин-полимер, а после стабилизации, вместе с тромбоцитами превращается в тромб. Комплекс АТIII–НФГ–тромбин дезактивирует такие факторы свертывания, как IXa, Xa, XIa, XIIa. Одновременно НФГ способен связываться с кофактором гепарина II, что также нейтрализует тромбин. Однако эффект НФГ ослабляется (снижается биодоступность) из-за высокой способности связываться с биологически активными веществами разной природы: ферментами, гормонами, нуклеиновыми кислотами, алкалоидами и др. Кроме того, у НФГ имеется ряд побочных действий, которые частично нивелируются при укорочении молекулы [8, 9]. Считается, что преимуществами НМГ являются: более выраженная направленность анти-Xa эффекта, бóльшая биодоступность, и по ряду сведений меньшее число осложнений [9]. Преимуществами НФГ являются: относительно низкая стоимость препарата, отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия, а также наличие антидота (протамина сульфат). Протамина сульфат (ПС) является основанием и, связываясь с кислотными остатками гепарина,

образует стабильный комплекс с НФГ. Одновременно ПС индуцирует разрушение комплекса АТIII–НФГ–тромбин, что приводит к снижению антикоагулянтной активности гепарина. Нейтрализация НФГ происходит в течение нескольких минут. Продолжительность действия ПС составляет около 2 ч (в зависимости от температуры тела). Сам ПС обладает незначительной антикоагулянтной активностью [9]. НМГ и НФГ наиболее часто вводятся внутримышечно и подкожно, однако доказана эффективность действия гепарина при интраназальном, интаректальном, ингаляционном введениях и наружно в виде мазей. Используется гепарин и в медицинских устройствах, например, для экстракорпоральной очистки крови [7–9, 11].

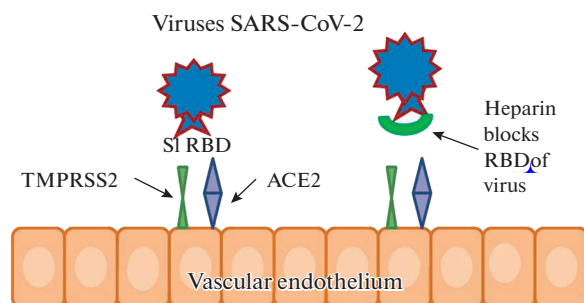
### ИНГИБИРОВАНИЕ ГЕПАРИНОМ МЕХАНИЗМОВ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ ВИРУСА SARS-COV-2 В КЛЕТКИ ХОЗЯЕВ

В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 использует тот же рецептор входа в клетку, что и многие другие вирусы – ангиотензин-превращающий фермент II (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2). Человеческая карбоксипептидаза ACE2 кодируется геном *ACE2*, расположенным на 22-й хромосоме [12]. ACE2 представляет собой трансмембранный белок I типа, имеющий внеклеточный N-гликозилированный N-концевой участок, на котором находится карбоксипептидазный сайт, а также короткий внутриклеточный C-концевой цитоплазматический хвост. N-концевой пептидазный домен является местом связи ACE2 с SARS-CoV. Также выделяют две формы белка ACE2: клеточную (связанную с мембраной) и циркулирующую (растворимую). Клеточная форма – это полноценный белок, синтезируемый в больших количествах пневмоцитами, энтероцитами тонкой кишки и другими клетками. Циркулирующая форма (у нее сохраняется N-концевой пептидазный участок) возникает после расщепления клеточной формы ACE2 металлопротеазой ADAM17, после чего она попадает в межклеточное пространство [12].

Установлено, что рецептор-опосредованное проникновение вируса зависит от наличия мембрано-связанной сериновой протеазы, продукта гена *TMPRSS2*. Определено, что для успешного входа в клетки хозяина вирусам SARS-CoV-2 необходимо наличие одновременно ACE2 и *TMPRSS2*. Показано, что вирус использует для связывания с ACE2 поверхностный спайковый гликопротеин (S), имеющий две субъединицы (S1 и S2). Субъединица S1 имеет N-концевой (NTD) и C-концевые домены (CTD1, CTD2 и CTD3). У вируса SARS-CoV-2 на CTD1 располагается рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain, RBD), который взаимодействует с ACE2 на клеточной поверхности. Субъединица S2 запускает слияние вируса с мембраной клетки, что приводит к проникновению вируса внутрь (рис. 1). Расщепление S белка на стыке S1 и S2 осуществляется благодаря протеазам хозяина, таким как *TMPRSS2* (рис. 1) [13, 14].

Такой путь интернализации характерен для многих вирусов. Достаточно давно известно, что противовирусные эффекты гепарина в отношении герпесвирусов (HSV-1), вирусов Зика (ZIKV) и других вирусов основаны именно на его способности к образованию комплексных соединений [15, 16]. Совсем недавно Partridge и соавт. (2021) установили, что НФГ способен на 80% ингибировать проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки хозяина, образуя конкурентное связывание, а именно, комплексные соединения с RBD доменами (рис. 1). Так же, как и во многих других случаях, противовирусное действие более выражено у НФГ, чем у НМГ [17].

Вирус SARS-CoV2, проникая в клетки хозяина, разрушает гликокаликс – сложный комплекс мембранно-прикреплённых протеогликанов, гликозаминогликановых цепей, гликопротеинов и адгезивных белков плазмы, выполняющих защитные функции в отношении клеточной мембраны. Гликокаликс обеспечивает избирательность транспорта веществ, принимает участие в образовании контактов между

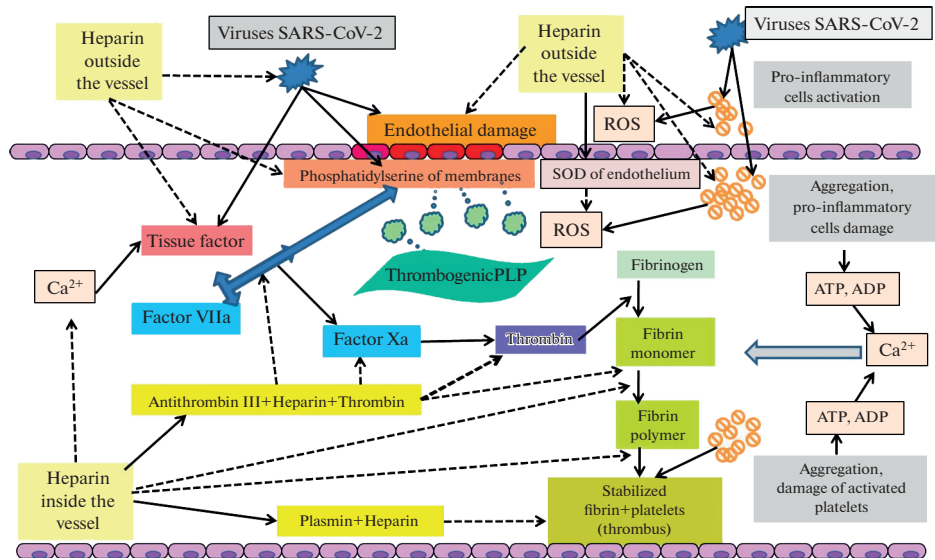



**Рис. 1.** Схема соединения вируса SARS-CoV2 с клетками хозяина, используя рецепторы хозяина. Блокирование рецептор-связывающего домена (РСД) вируса гепарином.

клетками, выполняет рецепторную и маркерную функции. В кровеносных сосудах гликокаликс располагается на внутренней поверхности эндотелия, отделяя его от крови и соседних клеток [7, 8]. У пациентов с COVID-19 нарушение слоя гликокаликса обуславливает разрушение клеточных мембран, что приводит к разрушительному нарастанию плотности скопления в циркуляции фосфолипидопротеиновых частиц, обладающих значительной тромботической активностью (рис. 2). В доклинических исследованиях сообщалось, что нарушение слоя гликокаликса в микрососудах легких индуцируется активацией TNF- $\alpha$ -зависимой гепариназы, разрушающей гепарансульфат. Применение НФГ или НМГ защищает гликокаликс от деградации путем ингибирования активности гепариназы [18]. Поскольку активация гепариназы может повышать уровень экспрессии металлопротеиназ (в частности, MMP-2 и MMP-9), гепарин одновременно способен ослаблять нарастание концентрации этих эндопептидаз при COVID-19 [19].

#### КОАГУЛОПАТИЯ ПРИ COVID-19, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЕПАРИНА

Проникновение вирусов SARS-CoV2 и их токсинов вызывает грубые повреждения эндотелия кровеносных сосудов и других клеток хозяина (рис. 2) [19]. Общеизвестно, что большую роль в сохранении антикоагулянтных свойств крови играет бислоидная липидная мембрана эндотелия, при помощи которой поддерживается различие концентрации веществ в цитоплазме клетки и окружающей среде. Во всех случаях повреждения мембраны эндотелия, в том числе и при COVID-19, большое значение имеет пуринергическая передача тромботических сигналов, начинающаяся с высвобождения АТФ и АДФ из поврежденных, активированных клеток (рис. 2). Во внеклеточном пространстве происходит активация внеклеточных рецепторов АТФ и АДФ (таких как P2X7), что индуцирует сигнальные механизмы поступления ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в цитоплазму эндотелия сосудов из внеклеточных и внутриклеточных источников (рис. 2) [20]. Значительное повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в эндотелиальных клетках вызывает блокирование ферментных систем трансмембранных белков-переносчиков, транслоказ, участвующих в переносе фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина с наружной стороны мембраны на внутреннюю. В результате происходит цепь событий, ведущая к разрыхлению мембраны и изменению структуры каркаса белков цитоскелета. При этом в кровотоке могут отторгаться фосфолипидопротеиновые частицы, обладающие тромботической активностью (рис. 2). На трансформированной клеточной поверхности отрицательно заряженные кислотные остатки фосфолипидов, при участии АТФ,



**Рис. 2.** Схема тромботического действия вируса SARS-CoV2 и антитромботических эффектов гепарина. АФК – активные формы кислорода, СОД – супероксиддисмутаза, пунктирные стрелки – ингибирующее действие, сплошные стрелки – активация,  – провоспалительные клетки

АДФ и  $\text{Ca}^{2+}$ , активируют и образуют связь с витамин К-зависимыми факторами, постоянно находящимися в плазме крови. Ключевой фазой этих эффектов является усиление экспрессии тканевого фактора – белкового компонента, присутствующего на поверхности практически всех клеток организма млекопитающих и обладающего большой тромботической активностью при воздействии патогенных факторов (рис. 2) [20, 21].

Далеко не всем известно, что НФГ является регулятором эффектов АТФ, образуя с этим источником энергии комплексные соединения, обладающие антикоагулянтными и антитромботическими свойствами [22]. Вместе с тем гепарин является селективным ингибитором рецепторов инозитол-1,4,5-трифосфата, участвующего в процессе АТФ-зависимого потока  $\text{Ca}^{2+}$  в клетки, и способен уже на начальной стадии активации ингибировать факторы свертывания, снижая уровень внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  [23]. Следовательно, гепарин нормализует проницаемость и функции клеточных мембран. Возможность влияния гепарина на концентрацию ионов кальция обуславливает также эффекты его действия на иммунные процессы [7–9].

Наиболее известное всем свойство НФГ – это антикоагулянтная функция в качестве ингибитора факторов свертывания крови, осуществляемая через посредство естественных антикоагулянтов, присутствующих в организме животных и человека. Чрезвычайно важный и известный антикоагулянт – это серпин, антитромбин III, важнейший физиологический ингибитор тромбина. Его долгое время называли основным антикоагулянтом, так как антитромбин III способен ингибировать практически все протеазы свертывания крови, плазмин, трипсин, а также C1s компонент комплемента. Преобладает у антитромбина III антикоагулянтная активность в отношении тромбина, факторов Xa и XIa. Образование комплекса антитромбин III–гепарин–тромбин существенно увеличивает антикоагулянтное действие антитромбина III (в 1000–100000 раз, рис. 2). Частично это объясняется тем, что по-

сле образования комплекса, гепарин диссоциирует из него и связывается с другой молекулой антитромбина III, генерируя множественные циклы инактивации фермента тромбина [10]. Это взаимодействие реализуется лишь в том случае, если молекула гепарина содержит не менее 18 сахаридных остатков. Важно отметить, что свойство НФГ и НМГ образовывать комплексы со многими биологически активными веществами было подробно изучено и охарактеризовано в 50–70-х гг. XX-го века российскими учеными под руководством профессора Б.А. Кудряшова. В частности, Кудряшовым и его сотрудниками был выделен и подробно изучен комплекс антитромбин III-гепарин-тромбин [10], тогда как за рубежом этот комплекс научились выделять и изучать позже [24, 25].

Остальные антикоагулянты, такие как: кофактор гепарина II, протеин z-зависимый протеазный ингибитор, ингибитор протеина C, нексин-1, ингибитор активатора плазминогена-1, ингибитор пути тканевого фактора, ингибитор внешнего пути образования протромбиназы (аннексин V), так же, как и антитромбин III, образуют комплексы с НФГ, что многократно усиливает их действие [9, 25].

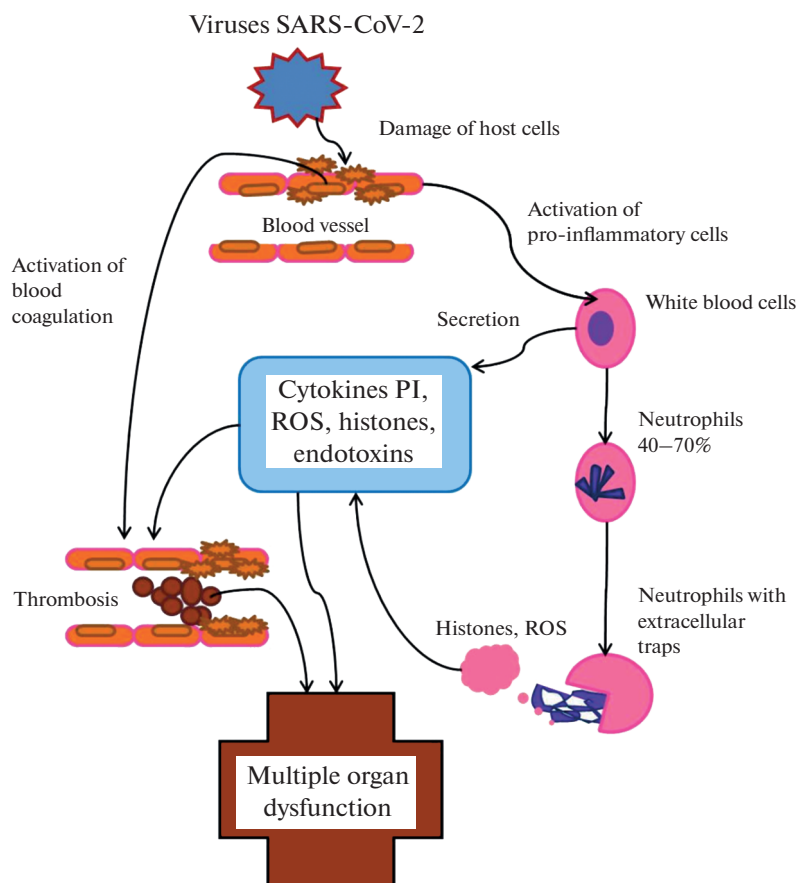
Стоит отметить, что помимо образования фибрина, тромбин действует за пределами механизмов свертывания крови. В норме, при достижении в циркулирующей крови пороговой концентрации, тромбин взаимодействует с мембранным белком, рецептором неповрежденного эндотелия – тромбомодулином (CD141 или BDCA-3), комплекс тромбин-тромбомодулин активирует рефлекторную дугу противосвертывающей системы [26]. В результате этого, в норме тромбин индуцирует выброс тканевого активатора плазминогена из эндотелия, что стимулирует фибринолиз, предупреждающий возникновение в сосудистом русле стабилизированного фибрина. В системе фибринолиза определяются компоненты ферментативной и неферментативной природы. Последний, главным компонентом которого является гепарин, был открыт и изучен Б.А. Кудряшовым и его сотрудниками [10, 26].

В отличие от нормального состояния у пациентов с COVID-19, на фоне гиперкоагуляции наблюдается развитие глубокой депрессии системы фибринолиза. Интересно отметить, что далеко не все исследователи и клиницисты рассматривают возможность использования гепарина для нормализации системы фибринолиза, несмотря на то, что достаточно давно известна способность гепарина стимулировать генерацию плазмينا путем связывания гепарина (НФГ и НМГ) с сайтами активаторов плазминогена как урокиназного (u-PA), так и тканевого (t-PA) типа. Эти эффекты гепарина способствуют уравниванию свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови [9, 27, 28].

Кроме активизации ферментативного фибринолиза, гепарин, являясь основным компонентом неферментативной фибринолитической системы, обладает ярко выраженной антиполимеризационной и фибринолитической активностями в отношении фибрин-мономеров и нестабилизированных фибрин-полимеров (НФГ в большей мере, чем НМГ) (рис. 2) [9, 10, 26].

### ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ COVID-19 И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНА

В настоящее время хорошо известно, что свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы крови совместно с иммунной системой составляют единую защитную функциональную систему организма. Нарушение одной из них незамедлительно сказывается на состоянии других. Так, например, взаимодействие между опухолевой тканью, системой гемостаза и иммунной системой происходит по типу каскада взаимной активации, тем самым приводя к формированию порочного круга, результатом чего являются повреждение эндотелия, провоспалительный статус и тромбозы в сосудистом русле, т.е. развитие тромботической мик-



**Рис. 3.** Схема изменений свертывающей системы крови при COVID-19. АФК — активные формы кислорода, ПК — провоспалительные клетки, ПВ — провоспалительные цитокины.

роангиопатии. Показано, что посредниками в этом взаимодействии выступают цитокины [29].

Вероятно, аналогичные механизмы формируются при COVID-19, которые, индуцируя воспалительную реакцию, в тяжелых случаях, цитокиновый шторм, оказывают влияние на весь организм, а также прямое и опосредованное воздействие на центральную нервную систему [30, 31].

Традиционно, инициация воспалительной реакции приводит к неспецифической активации таких провоспалительных форменных элементов крови, как лейкоциты и тромбоциты, повышая их способность к миграции, адгезии и инфильтрации тканей. У человека большую часть лейкоцитов составляют нейтрофилы (40–70%). Помимо дегрануляции и фагоцитоза, активированные нейтрофилы высвобождают внеклеточные ловушки (сети), состоящие из внеклеточной ДНК, гистонов, биологически активных белков и активных форм кислорода. Появляется все больше свидетельств того, что нейтрофильные внеклеточные сети, образующиеся в большом количестве, играют решающую роль в патогенезе внутрисосудистого тромбоза и полиорганной недостаточности при COVID-19 (рис. 3) [32].



Важным аспектом воспалительного процесса при COVID-19 является оксидативный стресс, характеризующийся дисбалансом в генерации активных форм кислорода и ответных реакциях антиоксидантных систем [33]. Оксидативный стресс, проявляющийся значительным повышением концентрации активных форм кислорода, нарушает проницаемость гемато-тканевых барьеров, вносит решающий вклад в развитие патогенетических механизмов, так как при этом происходит разрушение окружающих клеток, повреждение ДНК, липидов, белков, нарушение функций различных факторов роста (рис. 3). Все это может быть причиной стимуляции секреции большого количества провоспалительных цитокинов, вплоть до цитокинового шторма. Так же, как и при сепсисе, при COVID-19, наряду с легкими, кишечник является мишенью вирусной инфекции. В результате нарушается проницаемость кишечной стенки и провоспалительный эндотоксин, продуцируемый резидентными грамотрицательными бактериями, попадает в системный кровоток. Бактериальная ДНК и эндотоксины были обнаружены практически у всех тяжелобольных COVID-19 [34, 35]. Эти триггеры воспалительного ответа еще сильнее активируют механизмы каскада коагуляции, задействуя путь тканевого фактора (рис. 3). Как было показано в экспериментах на мышах, посредством этого пути эндотоксин и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) индуцируют выработку интерлейкина (IL-6) и других провоспалительных цитокинов, что сопровождается увеличением образования тромбина и фибрина (рис. 3). При этом введение НМГ нормализует состояние кишечного барьера и состояние противосвертывающей системы крови [36].

Основываясь на данных, приведенных выше, кратко можно охарактеризовать, каким образом могут помочь препараты гепарина при воспалительном ответе, связанном с COVID-19. Существует, по крайней мере, пять возможностей:

1) экспериментально и клинически доказано, что коммерческий гепарин НФГ и селективно десульфатированный гепарин (НФГ со сниженной антикоагулянтной активностью) способны ингибировать экспрессию основных провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ , тканевого фактора и компонента комплемента C3A [7–9];

2) показано, что НФГ и НМГ снижают концентрацию токсичных гистонов, появляющихся во внеклеточном пространстве в результате выброса нейтрофилами сетей (рис. 3). Для проявления этих свойств гепарину необходимо наличие сульфатированных групп, хотя бы в небольшом количестве [7–9, 32];

3) введение НФГ и НМГ ингибирует активацию провоспалительных клеток, снижает их способность к миграции, агрегации, адгезии, подавляет лейкоцитарную инфильтрацию тканей (рис. 2, 3) [7–9, 15];

4) НФГ проявляет антиоксидантные свойства, стимулируя экспрессию супероксиддисмутазы (СОД) различными клетками. СОД играет основную роль в антиоксидантной защите от активных форм кислорода (рис. 2, 3) [7–9];

5) НФГ и НМГ обуславливают уменьшение эндотоксин-стимулированной экспрессии генов, что способствует восстановлению эндотелиального барьера кишечника [34, 35].

#### СТРЕССОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19, АНТИСТРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ ГЕПАРИНА

Эпидемии, подобные COVID-19, всегда имеют массу негативных последствий. Психологические эффекты социальной изоляции, влияние постоянного эмоционального напряжения, сопряженного с необходимостью соблюдения непрерывной повышенной бдительности в отношении соблюдения правил профилактической медицины, связаны с неблагоприятным влиянием на психическое здоровье насе-

ления. Все это обусловило появление в 2020 г. многочисленных данных, свидетельствующих о том, что при пандемии COVID-19 у населения многих стран значительно повысилась частота развития симптомов выраженного стресса, тревоги и депрессии даже у не переболевших людей [37]. Поэтому во многих странах у населения обнаружился высокий процент симптоматики посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Таким образом, существует необходимость психологического и медикаментозного вмешательства для противодействия краткосрочным и долгосрочным психопатологическим последствиям пандемии COVID-19.

ПТСР расценивается как серьезное мультисистемное заболевание, характеризующееся нарушением психологической адаптации, сопровождающееся соматическими заболеваниями. В наших экспериментальных работах было зарегистрировано индуцированное ПТСР снижение уровня циркулирующего кортикостерона, дистрофические изменения в печени и надпочечниках, нарушение состояния гематологического гомеостаза (гиперкоагуляция). Установлено, что курсовое внутримышечное введение НФГ в очень малых дозах (ниже терапевтических, 64 МЕ/кг) после формирования ПТСР, обусловило успешную адаптацию, нормализацию поведенческих и морфофункциональных нарушений надпочечников и печени [38]. Последнее играет большую роль, так как восстановление структуры печени, в которой синтезируется большинство факторов систем крови, коррелировало с нормализацией состояния свертывающей и противосвертывающей систем. Восстановление морфофункционального состояния надпочечников способствовало возвращению к норме уровня кортикостерона. Оптимизация поведенческого и психоэмоционального состояния после введения гепарина, вероятнее всего, объясняется его способностью проходить через гематоэнцефалический барьер, улучшать текучесть крови, участвовать в регуляции рецепторов нейромедиаторов. Как установлено ранее, НФГ и НМГ образуют комплексы с нейромедиаторами (АКТГ) и гормонами стресса (адреналин, кортизол у людей, кортикостерон у лабораторных грызунов), изменяя их уровень в крови и внося вклад в адаптационные процессы [38, 39]. Полученные результаты могут послужить обоснованием для расширения клинического применения гепарина в малых дозах с целью предупреждения и лечения психосоматической патологии при ПТСР, обусловленной различными причинами, в том числе и COVID-19.

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНОТЕРАПИИ

Подобно многим другим препаратам, гепарин (НФГ и НМГ) обладает побочными действиями. При этом, многие клиницисты не обнаруживают различия по частоте осложнений между НФГ и НМГ. Поскольку клинические преимущества и проблемы безопасности существуют бок о бок, следует сосредоточить усилия на максимальном терапевтическом эффекте при минимизации побочных эффектов гепарина.

Наиболее частым и очевидным потенциальным осложнением гепаринотерапии (особенно НФГ) является кровотечение. На втором месте по частоте возникновения потенциальных осложнений стоит гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Остальные потенциальные осложнения, такие как остеопороз, кожные реакции, эозинофилия, алопеция, дисфункция печени, острая гепариновая “анафилаксия” и гипоальдостеронизм возникают довольно редко. Частота возникновения осложнений гепаринотерапии одинакова у мужчин и у женщин, возраст не является фактором риска [9].

Наиболее важными причинами осложнений гепаринотерапии являются следующие: 1) большая доза вводимого гепарина (более 500 МЕ/сутки); 2) значительная продолжительность введения (более 2-х недель); 3) сочетание лекарственных пре-

паратом и сопутствующих заболеваний; 4) индивидуальные особенности. Наиболее часто кровотечения наблюдаются у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, а также при совместном назначении гепарина и аспирина [7–9].

#### РАЗРАБОТКА НОВЫХ ГЕПАРИНОПОДОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время коммерческие препараты НФГ для клинического применения получают из биологического сырья. Такой способ получения гепарина не исключает возможности вирусной контаминации, контаминации прионами и др. В связи с этим, а также с целью минимизации побочных эффектов гепарина, перспективным направлением является разработка способов получения гепарина в промышленных масштабах из растительных источников. Предварительные результаты, полученные российскими учеными – учениками Б.А. Кудряшова, указывают на высокую эффективность гепариноподобных антикоагулянтов растительного происхождения. Из корней пиона *Paeonia anotala* был выделен антикоагулянт, сходный по действию с НФГ, но лишенный его побочных эффектов. Установлено, что при введении в кровоток лабораторным грызунам, этот гепариноид оказывает действие на все фазы процесса свертывания крови, вызывает гуморальную реакцию выделения из сосудистого эндотелия тканевого активатора плазминогена, обладает фибриндеполимеризационным эффектом. Обнаружено, что растительный гепариноид, аналогично НФГ, способен образовывать комплексы с биологически активными веществами. Полученные данные обосновывают целесообразность и необходимость дальнейшего исследования полученного растительного гепариноида [40].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве антикоагулянтов в клинике применяют как нефракционированные (НФГ), так и низкомолекулярные (НМГ) разновидности гепарина. Наиболее часто используются внутримышечный и подкожный пути введения гепарина. Наименьшее число нежелательных побочных эффектов обнаруживается при введении малых доз гепарина и ингаляционном способе применения. Лечение препаратами НФГ и НМГ следует проводить под контролем показателей гемостаза. Как и все лекарственные препараты, гепарин обладает рядом отрицательных побочных действий, число которых снижается с уменьшением вводимой дозы, длительности лечения, длины и степени сульфатирования молекулы.

В связи с пандемией COVID-19, гепарин привлекает внимание клиницистов, фармакологов, физиологов и биологов как полифункциональное средство, регулирующее многие биохимические и физиологические процессы в организме человека за счет образования комплексных соединений со многими биологически активными веществами. Как и эндогенный гепарин, экзогенный гепарин может покидать одни комплексные соединения и образовывать другие, изменяя свойства и содержание большинства ростовых факторов, цитокинов, хемокинов, АТФ, АДФ, уровня ионов кальция и др. Степень изменения веществ под действием гепарина зависит от его сродства, свойств молекулы гепарина, концентрации обоих компонентов и состояния окружающей среды. В конечном счете, эффекты гепарина создают условия для нормализации функции тканей и органов, обуславливают антистрессорный эффект при остром стрессе и посттравматическом стрессовом расстройстве.

Согласно современным методическим рекомендациям, назначение НФГ или НМГ показано всем госпитализированным пациентам с COVID-19. Доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими выявлено не было. Применение гепарина во многих клиниках мира способствует росту выживае-

мости и улучшению состояния больных, у которых при гепаринотерапии происходит переход патологического воспаления в эффективный иммунный ответ.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ “НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына”.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

М.В.К.: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY* (2020) Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow’s triad. *Clin Rheumatol* 39(9): 2529–2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>
2. *Huang H, Zhang M, Chen C, Zhang H, Wei Y, Tian J, Shang J, Deng Y, Du A, Dai H* (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel corona-virus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223): 497–506. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
3. *Sholzberg M, Tang GH, Negri E, Rahhal H, Kreuziger LB, Pompilio CE, James P, Fralick M, Al-Hamzah M, Alomran F, Tseng E, Lim G, Lillicrap D, Carrier M, Ainle FN, Beckett A, da Costa BR, Thorpe K, Middeldorp S, Lee A, Cushman M, Jüni P* (2021) Coagulopathy of hospitalised COVID-19: A Pragmatic Randomised Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation versus Standard Care as a Rapid Response to the COVID-19 Pandemic (RAPID COVID COAG – RAPID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 22(1): 202. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05076-0>
4. World Health Organization (2020) Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-COVID-19>
5. *McLean J* (1959) The discovery of heparin. *Circulation* 19(1): 75–78. <https://doi.org/10.1161/01.cir.19.1.75>
6. *Handin RI* (2016) The history of antithrombotic therapy: the discovery of heparin, the vitamin K antagonists, and the utility of aspirin. *Hematol Oncol Clin North Am* 30(5): 987–993. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.06.002>
7. *Кондашевская МВ* (2019) Экосистема тучных клеток – ключевой полифункциональный компонент организма животных и человека. Обзор. М. Группа МДВ. ISBN 978-5906748-08-9 К 64. [*Kondashevskaya MV* (2019) The ecosystem of mast cells is a key multifunctional component of the body of animals and humans. Review. M. Group MDV. ISBN 978-5906748-08-9 К 64. (In Russ)].
8. *Кондашевская МВ* (2021) Гепарин тучных клеток – новые сведения о старом компоненте (обзор). *Вестник РАМН* 76(2): 149–158. [*Kondashevskaya MV* (2021) Mast cell heparin – new information on the old component. Review. *Bull Russ Acad Med Sci* 76 (2): 149–158. (In Russ)]. <https://doi.org/10.15690/vramn1284>
9. *Кондашевская МВ* (2010) Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности (обзор). *Вестник РАМН* 7: 35–43. [*Kondashevskaya MV* (2010) Modern ideas about the role of heparin in hemostasis and regulation of enzymatic and hormonal activity (review). *Bull Russ Acad Med Sci* 76 (2): 149–158. (In Russ)].
10. *Kudrjashov VA, Pastorova VE, Lyapina LA* (1983) Anticoagulating and non-enzymatic fibrinolytic activities of heparin-antithrombin III and antithrombin III-heparin-thrombin complexes in vitro and in vivo. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 110(5): 731–742.

11. *Alález-Versón CR, Lantero E, Fernández-Busquets X* (2017) Heparin: new life for an old drug. *Nanomedicine (Lond)* 12(14): 1727–1744.  
<https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0127>
12. *Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ* (2000) A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 275(43): 33238–3243.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
13. *Шатунова ПО, Быков АС, Свитич ОА, Зверев ВВ* (2020) Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журн микробиол эпидемиол и иммунобиол* 97(4): 339–345. [*Shatunova PO, AS Bykov, OA Svitich, VV Zverev* (2020) Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *J Microbiol Epidemiol and Immunobiol* 97(4): 339–349. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-6>
14. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S* (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181: 271–280.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
15. *Belen-Apak FB, Sarialioglu F* (2020) The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses* 20(142): 109743.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
16. *Tan CW, Sam IC, Chong WL, Lee VS, Chan YF* (2017) Polysulfonatesuramin inhibits Zika virus infection. *Antiviral Res* 143: 186–194.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.04.017>
17. *Partridge LJ, Urwin L, Nicklin MJH, James DC, Green LR, Monk PN* (2021) ACE2-independent interaction of SARS-CoV-2 spike protein with human epithelial cells is inhibited by unfractionated heparin. *Cells* 10(6): 1419.  
<https://doi.org/10.3390/cells10061419>
18. *Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L, Zemans RL, Bowman JC, Koyanagi DE, Yunt ZX, Smith LP, Cheng SS, Overdier KH, Thompson KR, Geraci MW, Douglas IS, Pearse DB, Tudor RM* (2012) The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med* 18: 1217–1223.  
<https://doi.org/10.1038/nm.2843>
19. *Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D* (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383(2): 120–128.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
20. *Kanthi Y, Knight JS, Zuo Y, Pinsky DJ* (2020) New (re)purpose for an old drug: purinergic modulation may extinguish the COVID-19 thromboinflammatory firestorm. *JCI Insight* 5(14): e140971.  
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.140971>
21. *Vojacek JF* (2017) Should we replace the terms intrinsic and extrinsic coagulation pathways with tissue factor pathway? *Clin Appl Thromb Hemost* 23(8): 922–927.  
<https://doi.org/10.1177/1076029616673733>
22. *Obergan TYu, Lyapina LA, Pastorova VE* (2007) Antithrombotic activity of heparin-ATP complex. *Bull Exp Biol Med.* 143(3): 299–301.  
<https://doi.org/10.1007/s10517-007-0094-y>
23. *Ghosh TK, Eis PS, Mullaney JM, Ebert CL, Gill DL* (1988) Competitive, reversible, and potent antagonism of inositol 1,4,5-trisphosphate-activated calcium release by heparin. *J Biol Chem* 263(23): 11075–11079.
24. *Pletcher CH, Cunningham MT, Nelsestuen GL* (1986) Molecular weight analysis of antithrombin III-heparin and antithrombin III-thrombin-heparin complexes. *J Biol Chem* 261(9): 4143–4147.
25. *Meyer D, Tsakiris DA, Marbet GA* (1989) Thrombin-antithrombin III complexes as a measure of effective heparin treatment? *Schweiz Med Wochenschr* 119(39): 1352–1354.
26. *Kudrjashov BA, Liapina LA, Uljanov AM* (1978) Complex fibrinogen-heparin (FH) and fibrinogen degradation products (FDP) in blood of rats after intravenous injection of thrombin. *Thromb Res* 13(3): 397–407.
27. *Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA* (2020) Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility *Physiol Rev* 100(3): 1065–1075.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2020>
28. *Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ* (2020) Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat

- COVID-19. *J Thromb Haemost* 18(7): 1548–1555.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14872>
29. *Antoniak S* (2018) The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost* 2(3): 549–557.  
<https://doi.org/10.1002/rth2.12109>
  30. *Ong WY, Go ML, Wang DY, Cheah IK, Halliwell B* (2021) Effects of antimalarial drugs on neuroinflammation-potential use for treatment of COVID-19-related neurologic complications. *Mol Neurobiol* 58(1): 106–117.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-020-02093-z>
  31. *Сомова ЛМ, Коцюрбий ЕА, Дробот ЕИ, Ляпун ИН, Щелканов МЮ* (2021) Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клин эксп морфол* 10(1):11–20. [*Somova LM, Kotsyurbiy EA, Drobot EI, Lyapun IN, Shchelkanov MYu* (2021) Clinical and morphological manifestations of immune system dysfunction in new coronavirus infection (COVID-19). *Clin Exp Morphology* 10(1):11–20 (In Russ.)]  
<https://doi.org/10.31088/CEM2021.10.1.11-20>
  32. *Hogwood J, Pitchford S, Mulloy B, Page C, Gray E* (2020) Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood. *PLoS One* 15(5): e0233644.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233644>
  33. *Fernandes IG, de Brito CA, Dos Reis VMS, Sato MN, Pereira NZ* (2020) SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: what does oxidative stress have to do with it? *Oxid Med Cell Longev* 2020: 8844280.  
<https://doi.org/10.1155/2020/8844280>
  34. *Onishi JC, Häggblom MM, Shapses SA* (2020) Can dietary fatty acids affect the COVID-19 infection outcome in vulnerable populations? *mBio* 11(4e): 01723–20.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.01723-20>
  35. *Assimakopoulos SF, Mastronikolis S, DE Lastic AL, Aretha D, Papageorgiou D, Chalkidi T, Oikonomou I, Triantos C, Mouzaki A, Marangos M* (2021) Intestinal Barrier Biomarker ZO1 and Endotoxin Are Increased in Blood of Patients With COVID-19-associated Pneumonia. *In Vivo* 35(4): 2483–2488.  
<https://doi.org/10.21873/invivo.12528>
  36. *Li LF, Liu YY, Lin SW, Chang CH, Chen NH, Hung CY, Lee CS* (2020) Low-Molecular-Weight Heparin Reduces Ventilation-Induced Lung Injury through Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  in a Murine Endotoxemia Model. *Int J Mol Sci* 21(9): 3097.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21093097>
  37. *Dominguez-Salas S, Gómez-Salgado J, Andrés-Villas M, Díaz-Milanés D, Romero-Martín M, Ruiz-Frutos C* (2020) Psycho-Emotional Approach to the Psychological Distress Related to the COVID-19 Pandemic in Spain: A Cross-Sectional Observational Study. *Healthcare (Basel)* 8(3): E190.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare8030190>
  38. *Kondashevskaya MV* (2018) Experimental evaluation of the effects of low-dose heparin on the behavior and morphofunctional status of the liver in Wistar rats with posttraumatic stress disorders. *Bull Exp Biol Med* 164(10): 490–494.  
<https://doi.org/10.1007/s10517-018-4018-9>
  39. *Kudriashov BA, Shapiro FB, Lomovskaia EG, Liapina LA* (1975) The role of adrenaline and ACTH in the process of complex heparin compound formation in the blood during immobilization stress. *Probl Endokrinol (Mosk)* 21(5): 54–59.
  40. *Lyapina LA, Kondashevskaya MV, Ziadetdinova GA, Uspenskaya MS* (2000) Comparative study of anticoagulants from various extracts of *Paeonia anomala*. *Izv Akad Nauk Ser Biol* (3): 345–349.

### Horizons of Heparin Therapy in COVID-19 and Pandemic-Related Diseases

M. V. Kondashevskaya\*

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia*

\*e-mail: marivladiko@mail.ru

The disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2, named COVID-19, has been spread around the world with high transmission rate. It was initially considered to be a severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). Recent clinical data has highlighted that COVID-19 is characterized by breakdown of central vascular functions, and throm-

---

basis, which are uncommon for many other ARDS. The applying of unfractionated and/or low molecular weight heparins as anticoagulant medications significantly reduced severity of the disease and virus caused mortality, since heparin is a multifunctional agent. The goal of this review is to summarize the literature on SARS-CoV-2 pathogenesis mechanisms, and characterizes the heparin properties, which allow to inhibit these mechanisms at any stage of the process. We proposed the hypothesis of the vicious pathogenetic circle formation induced by COVID-19 infection, as well as the author's approach to the small doses heparin application, beyond the scope of its anticoagulant properties. The analysis of a wide ranges of heparin's effects and action mechanisms will help to give the interested reader an idea of the current possibilities for implication this drug.

*Keywords:* COVID-19, heparin, complex formation, blood systems, anti-inflammatory properties, post-traumatic stress disorder