

15. Du W. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province / W. Du, J. Yu, H. Wang, et al. // China infection. – 2020. – 48. – 445-52 p.
16. Du H. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status / H. Du, X. Dong, J.J. Zhang, et al. // Allergy. – 2021. – 76. – 510-32 p.
17. Emami A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, et al. // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2020. – 8. – 35 p.
18. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // Zhonghua Liu Xing Za Zhi. – 2020. – 41. – 145-51 p.
19. Fu L. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan, et al. // J. Infect. – 2020. – 80. – 656-65 p.
20. Fang F. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives / F. Fang, X.P. Luo // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. – 58. – E007.
21. Feng K. Analysis of CT features of 15 children with 2019 novel coronavirus infection / K. Feng, Y.X. Yun, X.F. Wang, et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. – 58. – E007.
22. Guan W.J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, et al. // N Engl J Med. – 2020. – 382. – 1708-20 p.
23. Han M.S. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea / M.S. Han, E.N. Choi, S.H. Chang, et al. // JAMA Pediatr. – 2021. – 175. – 73-80 p.
24. Hu Tuo F.L. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection in children and family prevention and control (in Chinese) / F.L. Hu Tuo, Wang Junling, Ye Jingping // Med J Wuhan Univ. – 2020. – 41. – 357 – 61 p.
25. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // Lancet. – 2020. – 395. – 497-506 p.
26. Li Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, et al. // N Engl J Med. – 2020 Mar 26. – 382 (13). – 1199-1207 p.
27. Kumar A. A review of modern technologies for tackling COVID-19 pandemic / A. Kumar, PK Gupta, A. Srivastava // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – 14 (4). – 569-573 p.
28. Ponti G. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini et al. // Grit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2020. – 57 (6). – 389-399 p.
29. Sorayaa G.V. Crucial Laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated metaanalysis / G.V. Sorayaa, Z.S. Ulhaq // Med. Clin. (Barc). – 2020. – 155 (4). – 143-151 p.
30. Tan C. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early / C. Tan, Y. Huang, F. Shi et al. // J. Med. Virol. – 2020. – 92 (7). – 856-862 p.
31. Wu H. Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. JAMA Netw Open. – 2020. – 3 p.
32. Zhou Y. Clinical features and chest CT findings of coronavirus disease 2019 in infants and young children / Y. Zhou, G.D. Yang, K. Feng, et al. // Chin. J. Contemp. Pediatr. – 2020. – 22. – 215 – 20 p.

И.А. Синякин, Т.А. Баталова

НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИОНОВ И ЖИДКОСТИ В ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.29

УДК 612.1/8: 612.25:616.24-002:577.29:578.23

В статье рассмотрены научные данные, основанные на современной литературе о нарушении транспорта ионов и жидкости в легких при COVID-19. Авторы исследования считают, что ингибирование TRPV4 (осмотически активируемого канала, связанного с ваниллоидным рецептором 4) имеет важное терапевтическое значение у пациентов с COVID-19, в частности мощные перспективы для защиты альвеоларно-капиллярного барьера и даже для регенерации поврежденного барьера. Клиническое испытание I фазы с использованием селективного ингибитора TRPV4 продемонстрировало благоприятный профиль безопасности у здоровых добровольцев группы контроля и у пациентов, страдающих кардиогенным отеком легких. Защита альвеоларно-капиллярного барьера селективным ингибитором TRPV4 также была бы полезна для устранения возможного легочного фиброза как позднего последствия COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ENaC, GPCR, SARS-CoV-2, TRPV4.

The article discusses scientific data on impaired transport of ions and fluids in the lungs with COVID-19. The authors of the study believe that inhibition of TRPV4 has important therapeutic benefits in COVID-19 patients in particular, powerful prospects for the protection of the alveolar-capillary barrier and even for the regeneration of a damaged barrier. A phase I of the clinical trial using a selective TRPV4 inhibitor demonstrated a favorable safety profile in healthy control volunteers and in patients with cardiogenic pulmonary edema. The protection of the alveolar-capillary barrier with a selective TRPV4 inhibitor would also be useful in eliminating possible pulmonary fibrosis as a late consequence of COVID-19.

Keywords: COVID-19, ENaC, GPCR, SARS-CoV-2, TRPV4.

Введение. Глобальная пандемия COVID-19 продолжает набирать обороты и инфицировать все больше населения Земли. Клиническая картина новой коронавирусной инфекции очень разнообразна: от расстройств обонятельной дисфункции (аносмии и гипосмии) [1] до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС), требующего искусственной вентиляции легких [4,16,26,35,46]. У некоторых пациентов заболевание протекает в очень тяжелой форме, связанной с гиперактивацией провоспалительных цитокинов, называемой “цитокиновым штормом” из-за нарушения регуляции иммунного ответа, что в конечном итоге может привести к полиорганной недостаточности и смерти [27,36]. Говоря о тяжести заболевания, в первую очередь необходимо помнить о людях в группе риска. В группу риска тяжелого течения COVID-19 попадают пациенты, у которых наблюдаются высокая экс-

прессия ангиотензинпревращающего фермента-2 в различных тканях (сахарный диабет (СД), заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)) [2].

Отек легких является главным клиническим симптомом ОРДС, характеризующимся нарушением альвеоларно-капиллярного барьера, белковой экссудацией и миграцией в очаг воспалительных клеток [18]. Верхний и нижний дыхательный эпителий выстлан тонким слоем жидкости, называемой жидкостью на поверхности дыхательных путей и жидкостью вы-

стилки альвеол соответственно [32]. Их состав поддерживается за счет регулируемых процессов секреции и реабсорбции, опосредованных ионными каналами и насосами клеток дыхательного эпителия. Повреждение легких вызывает изменения в альвеоларно-капиллярном барьере, нарушение регуляции эпителиальной Na^+ , K^+ -АТФазы, эпителиального натриевого канала (ENaC) и регулятора проводимости мембраны муковисцидоза (CFTR), что приводит к накоплению альвеоларной жидкости и нарушению ее клиренса [5,6,28,32,33,43]. В данной статье мы критически обсуждаем имеющиеся данные о роли трансэпителиального транспорта ионов при инфекции дыхательных путей SARS-CoV-2.

Авторы публикации Abdel Hameid R. и др. [3] предполагают, что SARS-CoV-2 может изменять эволюционно сложившиеся сигнальные каскады мессенджера посредством активации рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), или прямой модуляции передачи сигналов G-белка. Основываясь на хорошо известной взаимосвязи между ENaC и CFTR [29,37], ученые предполагают, что стимуляция передачи сигналов GPCR приводит к активации CFTR-опосредованного транспорта ионов хлора, который может подавлять абсорбционные пути, такие как ENaC-зависимое Na^+ поглощение. Этот процесс, возможно, запустил бы патофизиологический каскад реакций, приводящих к развитию отека легких, который наблюдается в тяжелых случаях у пациентов с COVID-19 и ОРДС. CFTR регулируется с помощью активации цАМФ/протеинкиназа А [30], которые, как известно, могут быть вовлечены в процесс патогенеза при инфицировании холерным вибрионом, активируя аденилатциклазу и запуская секрецию ионов хлора через CFTR [7]. Авторы также предлагают роль кандидата белка (обменный фактор непосредственно активированного цАМФ 1) - EPAC1, который является альтернативным эффектором цАМФ, взаимодействующим с CFTR через Na^+/H^+ антипортер 3-регулятор-1 (NHERF1) [25]. Ранее сообщалось, что путь EPAC1 играет определенную роль в инфекциях БВРС-КоВ (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) и ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром) [41]. Однако хорошо известно, что вирусные инфекции вызывают ингибирование ENaC механизмами, не включающими

ми активацию GPCR. Например, белок M2 гриппа, который функционирует как протонный ионный канал, снижает активность ENaC и CFTR, вызывая деградацию этих транспортных белков [24]. В этом случае только ENaC будет способствовать нарушению гомеостаза жидкости. Главным существенным недостатком данной работы является отсутствие доказательств авторами какой-либо связи между инфекцией SARS-CoV-2 и уровнями функции и/или экспрессии CFTR.

В исследовании Kryvenko V. и Vadász [21] основное внимание уделяется влиянию Na^+/K^+ -АТФазы на повреждение легких, включая инфекцию COVID-19. Имеются значительные доказательства того, что снижение регуляции Na^+/K^+ -АТФазы связано с нарушением альвеоларного барьера в экспериментальных моделях повреждения легких, поскольку этот переносчик ионов и необходим для нормальной функции альвеоларного эпителия [5,13,33,42-44]. Поэтому авторы предполагают, что снижение содержания концентрации Na^+/K^+ -АТФазы на плазматической мембране клеток альвеоларного эпителия способствует нарушению функции альвеоларного эпителия вследствие инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, ученые предполагают, что нарушение альвеоларно-капиллярного барьера приводит к стойкому повреждению легких, что коррелирует с внелегочными проявлениями COVID-19. В нескольких зарубежных публикациях сообщается о снижении уровня мРНК и белковых субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы в клетках, инфицированных SARS-CoV-2, и в посмертных аутопсийных образцах легочной ткани у пациентов с COVID-19 [8,9,12,19]. Эти данные свидетельствуют о снижении транскрипции и трансляции Na^+/K^+ -АТФазы при инфицировании SARS-CoV-2. Кроме того, убедительный анализ клеточных процессов, на которые влияет инфекция SARS-CoV-2, показал, что может происходить нарушение созревания молекул Na^+/K^+ -АТФазы и их доставка к плазматической мембране клетки. В частности имеются данные о том, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает стресс эндоплазматического ретикула (ЭР) [10,19,22,38] и нарушает фолдинг трансмембранных белков с помощью шаперона, включая ключевую молекулу Na^+/K^+ -АТФазы, в просвете ЭР. Кроме того, молекулярный докинг показал, что спайковый белок

SARS-CoV-2 сильно гликозилирован и нарушает механизм гликозилирования и гликан-зависимого фолдинга белков хозяина. Это может нарушить формирование Na^+/K^+ -АТФазы, которое критически зависит от гликозилирования одной из его субъединиц [45]. Кроме того, возбудитель SARS-CoV-2 нарушает сигнальные каскады, которые обычно регулируют содержание Na^+/K^+ -АТФазы в плазматической мембране, способствуя проникновению патогена по клатрин-зависимому эндоцитозу.

Роль цитокинового шторма в повреждении легочного эпителия. В статьях [31,39] авторы обсуждают потенциальный вклад белков ионного транспорта в патофизиологию острого повреждения легких и ОРДС у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Однако они не указывают, что в тяжелых случаях COVID-19 развивается так называемый цитокиновый шторм, который может привести к увеличению гибели клеток (апоптозу), вызывая состояние по типу "дырявого" эпителия [31,39]. В литературе было описано, что концентрация таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6 и TNF α (фактор некроза опухоли альфа), повышается в легких пациентов с COVID-19 и могут приводить к дестабилизации CFTR, ENaC и Na^+/K^+ -АТФазы [37].

В медицине уже на протяжении десятилетий используется глюкокортикостероид дексаметазон, который обладает множеством фармакологических эффектов: противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, противошоковое. В связи с таким широким фармакологическим спектром дексаметазон по настоящее время применяют в лечении COVID-19, так как его использование в многоцентровых исследованиях показало улучшение исхода у пациентов [20]. Известно, что дексаметазон регулирует белки ионного транспорта, включая ENaC, CFTR и Na^+/K^+ -АТФазы [11,14,34], что указывает на роль механизмов ионного транспорта в патофизиологии и исходе пациентов с ОРДС на фоне инфицирования SARS-CoV-2.

Как упоминалось выше, во время вирусного пневмонита и ОРДС происходит повреждение альвеоларного эпителиального барьера, связанное с генерализованной гибелью альвеолоцитов и эпителиоцитов, а также нарушением регуляции транспорта ионов в легких [40]. Таким образом, можно сделать вывод, что инфекция

SARS-CoV-2 изменяет клеточные процессы, которые нарушают функцию белков ионного транспорта, таких как CFTR, ENaC и Na⁺/K⁺-АТФаза. Это нарушение приводит в дальнейшем к гипоксии и гиперкапнии, что еще больше ухудшает механизмы ионного транспорта [31,39].

Перспективная роль ингибитора TRPV4 в лечении COVID-19. В исследовании [23] авторы изучали роль TRPV4 (осмотически активируемого канала, связанного с ваниллоидным рецептором 4) в патогенезе развития COVID-19. Исследователи указывают, что ингибирование TRPV4 является защитным в различных доклинических моделях отека легких и что гиперактивация TRPV4 потенциально повреждает альвеоло-капиллярный барьер с летальным исходом. TRPV4 - это активированные мультимодальные Ca²⁺ чувствительные ионные каналы, которые были идентифицированы как важные регуляторы альвеоларно-капиллярного барьера. Эти каналы находятся в тесной связи с альвеолоцитами I и II типов, а также альвеоларными капиллярными эндотелиоцитами [47]. Кроме того, TRPV4 экспрессируются и регулируют активацию клеток врожденного иммунитета, таких как альвеоларные макрофаги и нейтрофильные гранулоциты, которые способствуют разрушению альвеоларно-капиллярного барьера за счет высвобождения протеаз, цитокинов и активных форм кислорода [15].

Таким образом, ингибирование TRPV4 имеет мощные перспективы для защиты альвеоларно-капиллярного барьера у пациентов с COVID-19 и даже для регенерации поврежденного барьера. Клиническое испытание I фазы с использованием селективного ингибитора TRPV4 продемонстрировало благоприятный профиль безопасности у здоровых добровольцев группы контроля и у пациентов, страдающих кардиогенным отеком легких [23]. Также в клинической практике известно о поздних последствиях COVID-19 в виде развития легочного фиброза, который, как предполагается, зависит от усиления функции TRPV4 в легочных фибробластах [17]. Таким образом, защита альвеоларно-капиллярного барьера селективным ингибитором TRPV4 также была бы полезна для устранения возможного легочного фиброза как позднего последствия COVID-19.

Выводы. В настоящее время все приведенные данные носят исклю-

чительно гипотетический характер. В отсутствие соответствующих методов для измерения трансэпителиального транспорта ионов и жидкости у пациентов с диагнозом COVID-19 и экспериментальных моделей на животных функциональные последствия инфекции SARS-CoV-2 для гомеостаза эпителиальной жидкости в дыхательных путях и альвеоларном пространстве остаются нерешенными. Несмотря на это, клиническая картина тяжелого течения других респираторных вирусов, включая SARS-CoV и MERS, которые могут изменять сигнальные пути GPCR и нарушать регуляцию ENaC и CFTR, указывают на вполне реальную возможность аналогичной молекулярной перестройки при инфекции SARS-CoV-2. Возникающий в результате дисбаланс между абсорбционными и секреторными путями может соответствующим образом способствовать образованию альвеоларного отека. Функциональное значение приведенных в данной статье молекулярных мишеней и их значение в патофизиологии COVID-19 требуют дальнейшего изучения, в том числе для лечения респираторной патологии COVID-19.

Литература

1. Синякин И.А. Обонятельная дисфункция как ключевой симптом COVID-19: обзор, основанный на современных исследованиях / И.А. Синякин, А.А. Панова, Т.А. Баталова // Якутский медицинский журнал. - 2021. - № 2(74). - С. 104-108. doi: 10.25789/YMJ.2021.74.27.
2. Синякин И.А. Оlfactory dysfunction as a key symptom of COVID-19: a review based on modern research / I. A. Sinyakin, A. A. Panova, T. A. Batalova. Yakut Medical Journal. - 2021. - No. 2 (74). - Pp. 104-108. - doi: 10.25789 / YMJ.2021.74.27.
3. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при Covid-19 / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. - 2021. - N1. - С. 11-17. doi:10.24412/2311-5068-2021-1-11-17.
4. Павленко В.И., Кулик Е.Г., Нарышкина С.В. Chronic obstructive pulmonary disease as a comorbid state in Covid-19. Amur Medical Journal, 2021; No 1, pp.11-17. doi:10.24412/2311-5068-2021-1-11-17.
5. Abdel Hameid R, Cornet-Boyaka E, Kuebler WM, Uddin M, Berdiev BK. SARS-CoV-2 may hijack GPCR signaling pathways to dysregulate lung ion and fluid transport. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 320: L430-L435, 2021. doi:10.1152/ajplung.00499.2020.
6. Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, Manerikar A, Shilatifard A, Tomic R, Politanska Y, Abdala-Valencia H, Yeldandi AV, Lomasney JW, Misharin AV, Budinger GRS. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. Sci Transl Med 12: eabe4282, 2020. doi:10.1126/scitranslmed.abe4282.
7. Brazee PL, Morales-Nebreda L, Magnani ND, Garcia JG, Misharin AV, Ridge KM, Budinger GRS, Iwai K, Dada LA, Sznajder JI. Linear ubiquitin assembly complex regulates lung epithelial-driven responses during influenza infection. J Clin Invest 130: 1301-1314, 2020. doi:10.1172/JCI128368.
8. Brazee PL, Soni PN, Tokhtaeva E, Magnani N, Yemelyanov A, Perlman HR, Ridge KM, Sznajder JI, Vagin O, Dada LA. FXR5 is an essential mediator of the inflammatory response during. Front Immunol 8: 623, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00623.
9. Barrett KE. Rethinking cholera pathogenesis: no longer all in the same "camp". Virulence 7: 751-753, 2016. doi:10.1080/21505594.2016.1212156.
10. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell 181: 1036-1045.e9, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
11. Bojkova D, Klann K, Koch B, Wiedera M, Krause D, Ciesek S, Cinatl J, Münch C. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature 583: 469-472, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2332-7.
12. Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, Honson DD, Chen LM, Chow A, Bhat P, Ollikainen N, Quinodoz SA, Loney C, Thai J, Miller ZD, Lin AE, Schmidt MM, Stewart DG, Goldfarb D, De Lorenzo G, Rihn SJ, Voorhees RM, Botten JW, Majumdar D, Guttman M. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. Cell 183: 1325-1339.e21, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.10.004.
13. Barquin N, Ciccolella DE, Ridge KM, Sznajder JI. Dexamethasone upregulates the Na-K-ATPase in rat alveolar epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 273: L825-L830, 1997. doi:10.1152/ajplung.1997.273.4.L825.
14. Chen F, Zhang Y, Sugang R, Ramani S, Corry D, Kheradmand F, Creighton CJ. Meta-analysis of host transcriptional responses to SARS-CoV-2 infection reveals their manifestation in human tumors. Sci Rep 11: 2459, 2021. doi:10.1038/s41598-021-82221-4.
15. Dada LA, Chandel NS, Ridge KM, Pedemonte C, Bertorello AM, Sznajder JI. Hypoxia-induced endocytosis of Na,K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC-zeta. J Clin Invest 111: 1057-1064, 2003. doi:10.1172/JCI16826.
16. Dagenais A, Fréchette R, Clermont ME, Massé C, Privé A, Brochiero E, Berthiaume Y. Dexamethasone inhibits the action of TNF on ENaC expression and activity. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291: L1220-L1231, 2006. doi:10.1152/ajplung.00511.2005.
17. Dutta B, Arya RK, Goswami R, Alharbi MO, Sharma S, Rahaman SO. Role of macrophage TRPV4 in inflammation. Lab Invest 100: 178-185, 2020. doi:10.1038/s41374-019-0334-6.
18. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, The NU SCRIPT Study Investigators, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature 590: 635-641, 2021. doi:10.1038/s41586-020-03148-w.
19. Grove LM, Mohan ML, Abraham S, Scheraga RG, Southern BD, Crish JF, Naga Prasad SV, Olman MA. Translocation of TRPV4-PI3K complexes to the plasma membrane drives myofibroblast transdifferentiation. Sci Signal 12: eaau1533, 2019. doi:10.1126/scisignal.aau1533.
20. Herrero R, Sanchez G, Lorente JA. New

insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med* 6: 32–32, 2018. doi:10.21037/atm.2017.12.18.

19. Jha PK, Vijay A, Halu A, Uchida S, Aikawa M. Gene expression profiling reveals the shared and distinct transcriptional signatures in human lung epithelial cells infected with SARS-CoV-2, MERS-CoV, or SARS-CoV: potential implications in cardiovascular complications of COVID-19. *Front Cardiovasc Med* 7: 623012, 2021. doi:10.3389/fcvm.2020.623012.

20. Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of COVID-19. *BMJ* 370: m2648, 2020. doi:10.1136/bmj.m2648.

21. Kryvenko V, Vadász I. Molecular mechanisms of Na,K-ATPase dysregulation driving alveolar epithelial barrier failure in severe COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. In press. doi:10.1152/ajplung.00056.2021.

22. Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzaska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1 α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10430–10435, 2000. doi:10.1073/pnas.190332597.

23. Kuebler WM, Jorcht SE, Liedtke WB. Urgent reconsideration of lung edema as a preventable outcome in COVID-19: inhibition of TRPV4 represents a promising and feasible approach. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(6):L1239–L1243. doi:10.1152/ajplung.00161.2020

24. Lazrak A, Iles KE, Liu G, Noah DL, Noah JW, Matalon S. Influenza virus M2 protein inhibits epithelial sodium channels by increasing reactive oxygen species. *FASEB J* 23: 3829–3842, 2009. doi:10.1096/fj.09-135590.

25. Lobo MJ, Amaral MD, Zaccolo M, Farinha CM. EPAC1 activation by cAMP stabilizes CFTR at the membrane by promoting its interaction with NHERF1. *J Cell Sci* 129: 2599–2612, 2016. doi:10.1242/jcs.185629.

26. Mangalmurti NS, Reilly JP, Cines DB, Meyer NJ, Hunter CA, Vaughan AE. COVID-19–associated acute respiratory distress syndrome clarified: a vascular endotype? *Am J Respir Crit Care Med* 202: 750–753, 2020. doi:10.1164/rccm.202006-2598LE.

27. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID. *Immunity* 53: 19–25, 2020. doi:10.1016/j.immuni.2020.06.017.

28. Mutlu GM, Adir Y, Jameel M, Akhmedov AT, Welch L, Dumasius V, Meng FJ, Zabner J, Koenig C, Lewis ER, Balagani R, Traver G, Sznajder JI, Factor P. Interdependency of beta-adrenergic receptors and CFTR in regulation of alveolar active Na⁺ transport. *Circ Res* 96: 999–1005, 2005. doi:10.1161/01.RES.0000164554.21993.AC.

29. Matalon S, Bartoszewski R, Collawn JF. Role of epithelial sodium channels in the reg-

ulation of lung fluid homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 309: L1229–L1238, 2015. doi:10.1152/ajplung.00319.2015.

30. Monterisi S, Casavola V, Zaccolo M. Local modulation of cystic fibrosis conductance regulator: cytoskeleton and compartmentalized cAMP signalling. *Br J Pharmacol* 169: 1–9, 2013. doi:10.1111/bph.12017.

31. Olbei M, Hautefort I, Modos D, Treveil A, Poletti M, Gul L, Shannon-Lowe CD, Korcsmaros T. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front Immunol* 12: 629193, 2021. doi:10.3389/fimmu.2021.629193.

32. Peteranderl C, Sznajder JI, Herold S, Lecuona E. Inflammatory responses regulating alveolar ion transport during pulmonary infections. *Front Immunol* 8: 446, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00446.

33. Peteranderl C, Morales-Nebreda L, Selvakumar B, Lecuona E, Vadasz I, Morty RE, Schmoldt C, Bernalow J, Wolff T, Pleschka S, Mayer K, Gattenloehner S, Fink L, Lohmeyer J, Seeger W, Sznajder JI, Mutlu GM, Budinger GR, Herold S. Macrophage-epithelial paracrine cross-talk inhibits lung edema clearance during influenza infection. *J Clin Invest* 126: 1566–1580, 2016. doi:10.1172/JCI83931.

34. Prota LFM, Cebotaru L, Cheng J, Wright J, Vij N, Morales MM, Guggino WB. Dexamethasone regulates CFTR expression in Calu-3 cells with the involvement of chaperones HSP70 and HSP90. *PLoS One* 7: e47405, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0047405.

35. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gittlin J, Hajjzadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP; 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* 323: 2052–2059, 2020. [Erratum in *JAMA* 323: 2098, 2020]. doi:10.1001/jama.2020.6775.

36. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol* 39: 2085–2094, 2020. doi:10.1007/s10067-020-05190-5

37. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier BC, Boucher RC. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 269: 847–850, 1995. doi:10.1126/science.7543698.

38. Siu KL, Chan CP, Kok KH, Woo PC, Jin DY. Comparative analysis of the activation of unfolded protein response by spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus HKU1. *Cell Biosci* 4: 3, 2014. doi:10.1186/2045-3701-4-3.

39. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 509: 280–287, 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.06.017.

40. Short KR, Kroeze EJ, Fouchier RA, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis* 14: 57–69, 2014. doi:10.1016/S1473-3099(13)70286-X.

41. Tao X, Mei F, Agrawal A, Peters CJ, Ksiazek TG, Cheng X, Tseng CT. Blocking of exchange proteins directly activated by cAMP leads to reduced replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 88: 3902–3910, 2014. doi:10.1128/JVI.03001-13.

42. Tokhtaeva E, Sun H, Deiss-Yehiely N, Wen Y, Soni PN, Gabrielli NM, Marcus EA, Ridge KM, Sachs G, Vazquez-Levin M, Sznajder JI, Vagin O, Dada LA. The O-glycosylated ectodomain of FXR5 impairs adhesion by disrupting cell-cell trans-dimerization of Na,K-ATPase β 1 subunits. *J Cell Sci* 129: 2394–2406, 2016. doi:10.1242/jcs.186148.

43. Vadasz I, Sznajder JI. Gas exchange disturbances regulate alveolar fluid clearance during acute lung injury. *Front Immunol* 8: 757, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00757.

44. Vagin O, Dada LA, Tokhtaeva E, Sachs G. The Na,K-ATPase α 1 β 1 heterodimer as a cell adhesion molecule in epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 302: C1271–C1281, 2012. doi:10.1152/ajpcell.00456.2011.

45. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science* 369: 330–333, 2020. doi:10.1126/science.abb9983.

46. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8: 475–481, 2020. [Erratum in *Lancet Respir Med* 8: e26, 2020]. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

47. Yin J, Michalick L, Tang C, Tabuchi A, Goldenberg N, Dan Q, Awwad K, Wang L, Erfinanda L, Nouailles G, Witzenth M, Vogelzang A, Lv L, Lee WL, Zhang H, Rotstein O, Kapus A, Szaszi K, Fleming I, Liedtke WB, Kuppe H, Kuebler WM. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in neutrophil activation and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 54: 370–383, 2016. doi:10.1165/rcmb.2014-0225OC