

Эндотоксемия и COVID-19 – опасный альянс

ABYSSUS ABYSSUM INVOCAT / ОДНА ПРОБЛЕМА ВЕДЕТ К ДРУГОЙ

От автора

Эта статья не касается проблем эстетической медицины или дерматологии, но затрагивает тему, представляющую всеобщий интерес во время пандемии COVID-19. Она описывает патофизиологию этого заболевания с точки зрения, которая сильно отличается от широко принятой, и предлагает другую стратегию диагностики людей, подверженных риску заболевания тяжелыми формами COVID-19, а также соответствующий выбор способов клинического вмешательства. Стратегические и политические решения при пандемии не всегда напрямую связаны с самой болезнью, а чаще с доступными управляющим органам ресурсами, но эту тему мы не будем обсуждать в данной статье. Здесь будут представлены только экспериментальные и клинические факты. Научная интерпретация представляет собой личную точку зрения автора. Чтобы сократить количество ссылок, я буду часто ссылаться на наши недавно опубликованные статьи [1–3], где подробно обсуждались соответствующие результаты.

И́жа L. Kruglikov, доктор физико-математических наук, управляющий директор компании Wellcomet GmbH, Karlsruhe, Germany

i.kruglikov@wellcomet.de, https://www.wellcomet.de/html/page.php?page_id=15

Статья печатается с любезного разрешения автора одновременно в нескольких научных медицинских журналах в разных странах.

1 | ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус-2019 (COVID-19) – заболевание, вызываемое высокопатогенным вирусом SARS-CoV-2, – демонстрирует очень неоднородное клиническое протекание, которое варьируется от бессимптомного до очень тяжелых форм, связанных с развитием острого респираторного синдрома (SARS) [1–3]. Чтобы оптимизировать профилактику и контроль этого заболевания, необходимо ответить на следующий важный вопрос: почему только у небольшой части инфицированных людей развиваются тяжелые формы COVID-19?

Широко распространенное мнение о том, что тяжесть COVID-19 в основном связана с исходной вирусной нагрузкой, не совсем корректно: в то время как одни авторы сообщали о более высокой вирусной нагрузке у госпитализированных пациентов, чем у пациентов с легкими формами этого заболевания, то другие представили доказательства того, что вирусная нагрузка в образцах, взятых из верхних дыхательных путей пациентов с COVID-19, в бессимптомных и симптоматических случаях практически не отличалась, а в некоторых случаях была даже выше у бессимптомных больных. Кроме того, было установлено, что такие дополнительные факторы, как возраст и сопутствующие заболевания в активной форме, обуславливают значительно более высокий риск тяжелого течения SARS-CoV, чем одна только вирусная нагрузка [4]. (Это утверждение также должно быть верным и для SARS-CoV-2, имеющего высокую генетическую гомологию со SARS-CoV

[1, 2].) К тому же исходная вирусная нагрузка как единственный фактор не может объяснить высокую корреляцию с некоторыми сопутствующими заболеваниями (коморбидностями) при COVID-19. И хотя такие коморбидности, как ожирение, диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а также пожилой возраст и определенная этническая принадлежность, были признаны важными факторами, способствующими ухудшению исхода заболевания [1–3], вопрос о том, какие же именно из общих критических факторов, присутствующих в этих заболеваниях, напрямую взаимодействуют с инфекцией, все еще остается предметом обсуждения.

Были предприняты попытки объяснить критическую роль коморбидностей более высокой экспрессией ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) – функционального рецептора, который SARS-CoV/CoV-2 использует для попадания в клетку. Однако эти же коморбидности были характерны и для таких вирусных инфекций, как MERS и H1N1, которые используют для попадания в клетку не тот же рецептор, который использует SARS-CoV-2. Это означает, что все установленные коморбидности должны иметь хотя бы один общий фактор, который может активно взаимодействовать с SARS-CoV-2, но не обязательно будет связан с ренин-ангиотензиновой системой (РАС), представленной ACE2. Чтобы понять причину и правильно бороться с данным заболеванием, мы должны сначала определить этот фактор.

2 | МИКРОБИОТА И ЭНДОТОКСЕМИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

Число бактерий, существующих в организме человека, оценивается более чем в 100 триллионов, что намного превышает общее количество клеток в организме. Большинство из них ведут себя комменсально (в симбиозе с организмом хозяина) и даже участвуют во врожденном и адаптивном иммунитете. Однако известно, что дисбактериоз кишечной и легочной микробиоты участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, микрофлора кишечника признана основной экологической детерминантой ожирения и СД2, а дисбактериоз кишечника участвует в патогенезе инсулинорезистентности [1, 3]. Более того, недавние работы показали, что живые бактерии и бактериальная ДНК были обнаружены в различных

жировых депо при ожирении и СД2, а такой бактериальный продукт, как липополисахарид (ЛПС, LPS), обнаружен в крови у людей, страдающих этими заболеваниями. Это означает, что у пациентов с ожирением и СД2 происходит системное распространение бактерий и/или продуктов их жизнедеятельности. Важно отметить, что сам дисбактериоз связан с экспрессией ACE2: модуляция выработки ACE2 может сильно изменить состав микробиоты кишечника, влияя на транспорт аминокислот и продукцию антимикробных пептидов.

Транслокация бактериальных LPS из кишечника в кровоток известна как эндотоксемия (эндотоксин – еще одно название ЛПС), и ее роль в развитии ожирения, СД2, ССЗ и легочных заболеваний была предметом интенсивных исследований. Значительная эндотоксемия была выявлена также у пожилых людей: содержание LPS и LPS-связывающего белка (LBP) в плазме крови людей старше 70 лет было вдвое больше, чем у молодых людей (средний возраст 25 лет), и даже у здоровых худых людей пожилого возраста [1]. Содержание эндотоксина в плазме крови также имеет выраженные этнические и гендерные различия: у женщин оно значительно ниже, чем у мужчин того же возраста, и достаточно сильно отличается в разных этнических группах, при этом самые высокие его значения отмечены у жителей Южной Азии [1]. Это может, по крайней мере, частично объяснить более тяжелое протекание COVID-19 у мужчин, чем у женщин, и среди этнических меньшинств Великобритании и США, а также в Индии.

В целом для всех основных заболеваний, сопутствующих тяжелым формам COVID-19, характерны повышенная кишечная проницаемость и значительная изначальная эндотоксемия, которые и могут быть тем общим фактором, который мы ищем. Теперь мы должны объяснить, как эндотоксемия может влиять на протекание данной вирусной инфекции и, главное, как она может вызывать ту катастрофическую гиперцитокинемию («цитокиновый шторм»), которая является известным отличительным признаком тяжелых форм COVID-19.

3 | СИНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вирусы могут связываться через LPS с грамотрицательными бактериями или напрямую со свободными LPS; такое связывание обеспечивает

усиленное прикрепление вируса к его рецептору на поверхности клетки-хозяина, может значительно усилить «заразность» вируса и таким образом способствовать развитию гиперцитокинемии. Формальная демонстрация того, что SARS-CoV-2 может напрямую взаимодействовать с LPS с помощью своего S-белка, образуя высокомолекулярные агрегаты, была дана в работе G. Petruk и соавт. [5]. Они установили, что сродство LPS к S-белку вируса аналогично его сродству к человеческому рецептору CD14, который служит основным рецептором для связывания LPS с клетками. Более того, оказалось, что применение только S-белка или только LPS не вызывало какой-либо активации ядерного фактора карраВ (NF-κB), однако комбинация S-белка даже с небольшим количеством LPS значительно увеличивала продукцию NF-κB и последующую выработку цитокинов в моноцитарных клетках *in vitro*, причем этот процесс носил дозозависимый характер [5]. Это убедительно подтверждает идею о том, что прямое взаимодействие между SARS-CoV-2 и определенными бактериальными продуктами может обладать синергетическим действием и должно быть причинно связано с тяжестью протекания COVID-19 [1].

Следует сказать, что аналогичное катастрофическое развитие гиперцитокинемии наблюдалось ранее у мышей, инфицированных вирусом гриппа pH1N1 [6], а также в модели респираторного коронавируса (PRCV) у свиней [7, 8]. В обоих случаях комбинация вируса с LPS вызвала индукцию тяжелых состояний SARS, непропорциональную (до 60 раз) гиперцитокинемию в легких и массовую гибель инфицированных животных, хотя сами по себе вирусная инфекция или LPS, введенные животным в тех же дозах, не демонстрировали таких тяжелых исходов.

Важно отметить, что SARS-CoV/CoV-2 – не первая вирусная инфекция, тяжесть протекания которой может быть связана с содержанием LPS в плазме крови людей. Ранее было выяснено, что повышенное содержание LPS в плазме крови связано со снижением системного иммунитета при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [9]. Соответствующая корреляция была обнаружена и для вируса денге: содержание LPS, LBP и растворимого CD14 в плазме инфицированных лиц было значительно выше, чем в контрольной группе здоровых людей, а абсолютное содержание LPS в плазме четко коррелировало с тяжестью заболевания [10].

4 СУЩЕСТВУЮТ ЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ УЧАСТИЕ ЭНДОТОКСЕМИИ В ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ COVID-19?

Есть несколько клинических исследований, которые продемонстрировали значительное увеличение эндотоксемии у тяжелых пациентов с COVID-19. В небольшом проспективном исследовании с участием 19 пациентов было выявлено, что более чем у 89% пациентов с тяжелой легочной формой COVID-19 содержание эндотоксина в плазме было повышенным, а примерно у 31% – даже очень высоким [11]. Анализ 6 492 случаев госпитализации и более миллиона контрольных случаев показал, что содержание LBP в плазме крови пациентов прямо коррелирует с их госпитализацией, что может служить прогностическим фактором [12]. Содержание в плазме LBP исследовали также у 39 тяжелых пациентов с COVID-19, имеющих сердечную патологию, и выявили, что оно было высоким в течение всего периода госпитализации [13].

Эта тема чрезвычайно важна, и, безусловно, нужны дальнейшие экспериментальные и клинические исследования. Однако уже сейчас имеющиеся экспериментальные и клинические результаты, подтверждающие наличие прямой корреляции между тяжестью COVID-19 и выраженными изменениями в составе микробиоты, а также желудочно-кишечными симптомами (что также наблюдалось в различных клинических исследованиях [1, 3]), позволяют нам предположить, что эндотоксемия должна быть причинно вовлечена в развитие тяжелых форм этого заболевания.

5 УСИЛЕНИЕ ЭНДОТОКСЕМИИ ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Исходное содержание LPS, обнаруженное у лиц без вирусной инфекции, но с сопутствующими заболеваниями, типичными для тяжелой формы COVID-19, значительно ниже, чем у пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Это говорит о том, что SARS-CoV-2 может вызывать усиление эндотоксемии у больных с вышеперечисленными сопутствующими заболеваниями. Вопрос в том, как SARS-CoV-2 может увеличить проницаемость кишечного барьера для бактериальных продуктов?

Интернализация комплекса «вирус – ACE2» эффективно снижает содержание ACE2 на поверхности клетки. ACE2 широко экспрессируют клетки разных типов, в т. ч. в легких и жировой ткани, а также энтероциты тонкого кишечника; таким образом, эти клетки могут активно взаимодействовать с SARS-CoV-2. PHK SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах стула более чем у половины госпитализированных пациентов, при этом сообщалось, что до 13% пациентов (преимущественно с тяжелыми формами COVID-19) страдают диареей. С другой стороны, известно, что ACE2 выполняет также некаталитическую функцию, облегчающую транспорт аминокислот, и, следовательно, дефицит ACE2 может значительно нарушать различные процессы, контролируемые аминокислотами.

В моделях мышей дефицит самого ACE2 не вызывал каких-либо видимых морфологических изменений в кишечнике; однако введение животным с дефицитом ACE2 декстран-сульфата натрия, разрушающего эпителиальный барьер кишечника, существенно усиливал воспалительную реакцию последнего (сравнение проводили с дикими мышами контрольной группы), которая выражалась в усиленной инфильтрации воспалительных клеток, повреждении крипт и сильной диарее. Дефицит ACE2 приводит к снижению выработки нейтральных аминокислот и значительному снижению экспрессии антимикробных пептидов в тонком кишечнике. ACE2 также связывается с переносчиком нейтральных аминокислот и стабилизирует их; такое связывание необходимо для экспрессии этого переносчика на люминальной поверхности эпителиальных клеток кишечника и резкого усиления его активности. Так как аминокислоты активно участвуют в регуляции функции кишечного эпителиального барьера, снижение экспрессии ACE2, вызванное взаимодействием этих рецепторов со SARS-CoV-2, должно нарушить целостность кишечного барьера.

Поскольку пациенты с заболеваниями, сопутствующими тяжелым формам COVID-19, демонстрируют наличие изначальной эндогенной эндотоксемии с умеренным увеличением содержания LPS в плазме крови, они изначально страдают повышенной кишечной проницаемостью и предрасположены к значительному усилению эндотоксемии, вызванному взаимодействием SARS-CoV-2 с ACE2 в кишечнике. Таким образом, эндогенную эндотоксемию у пациентов с заболеваниями, сопутствующими тяжелым формам COVID-19, следует рассматривать как необходимое условие значительного усиления эндотоксемии, чего самого по себе должно быть достаточно для развития гиперцитокинемии и тяжелых форм COVID-19.

Итак, все основные коморбидности, связанные с более тяжелым исходом COVID-19, характеризуются изначальной эндогенной эндотоксемией, однако развитие самих тяжелых форм этого заболевания в основном связано с усилением эндотоксемии, приводящим к быстрому и значительному повышению содержания в кровотоке LPS, что обеспечивает синергетический характер взаимодействия SARS-CoV-2 с этим бактериальным продуктом и последующее развитие гиперцитокинемии и SARS.

6 ПОЧЕМУ ПЕЧЕНЬ ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ COVID-19 НЕ МОЖЕТ СНИЗИТЬ СОДЕРЖАНИЕ ЛПС В ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ?

В физиологических условиях большая часть поступающих в кровотоки LPS быстро связывается с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и нейтрализуется в печени, и лишь небольшая их часть участвует в активации макрофагов и выработке цитокинов. Основное место выведения свободного LPS из плазмы крови – клетки Купфера в печени, представляющие собой самое большое депо тканевых макрофагов. Однако клетки Купфера ACE2-отрицательны и, следовательно, не могут напрямую взаимодействовать с SARS-CoV-2. В то же время, когда LPS объединяются с хиломикронами, которые и удаляют их из кишечника, их захват в печени осуществляют уже не клетки Купфера, а гепатоциты, а это приводит к увеличению содержания LPS в желчи. Примечательно, что почти 60% холангиоцитов (эпителиальных клеток желчного протока) экспрессируют рецептор ACE2 и, таким образом, могут напрямую взаимодействовать с SARS-CoV-2 [14]. Холангиоциты могут накапливать непропорционально большое количество LPS, выступая в качестве дополнительного пути выведения LPS из кровотока, однако интернализация рецептора ACE2 нарушает эту их функцию, что позволяет LPS проходить через печень. Так, было продемонстрировано, что содержание γ -глутамилтрансферазы (биомаркера повреждения холангиоцитов) повышено у 54% пациентов с тяжелой формой COVID-19 [15]. Появление таких поврежденных холангиоцитов должно привести к развитию аномалий в печени. И действительно, уже были сообщения о том, что у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 чаще наблюдаются случаи тяжелой дисфункции печени [15].

7 | РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИРУСА ОТ КЛЕТКИ К КЛЕТКЕ НА БОЛЬШИЕ РАССТОЯНИЯ

Вирусы взаимодействуют с отдельными клетками, отыскивая ACE2 на их поверхности, связываются с этими рецепторами и используют их для своей дальнейшей интернализации. После размножения новорожденные вирусы должны покинуть инфицированные клетки и проникнуть в неповрежденные клетки, которые станут их новыми хозяевами. Примечательно, что вместо того, чтобы выбрать такой простой, но критичный для своего выживания путь, вирусы используют экзосомный обмен [16] либо захватывают особые маршруты межклеточной коммуникации на большие расстояния, известные как туннельные нанотрубочки (TNT) [17, 18]. Эти тонкие трубки диаметром 50–200 нм используются разными клетками в качестве магистралей для транспортировки белков, липидов и генетической информации и могут быть построены не только между клетками одного и того же типа, но и между клетками разных типов. Их образование усиливается при воспалительных состояниях. Например, сообщалось, что экспрессия TNT была значительно выше в роговице мышей, которым вводили LPS [19], а также в LPS-поврежденных альвеолярных клетках легких [20].

Захват TNT дает вирусам значительные преимущества: они могут легко преодолеть противовирусный механизм врожденного иммунитета и избежать распознавания антителами [17], с которыми должны были бы столкнуться, используя традиционный механизм распространения. Данный механизм захвата в сочетании с повышенным содержанием LPS в кровотоке и различных тканях (особенно в легких) у пациентов с уже существующей эндотоксемией может значительно ускорить распространение вируса. Таким образом, можно предположить, что препараты, подавляющие образование TNT, могут хотя бы частично уменьшить его распространение. Поскольку сегодня ингибирование TNT рассматривается как новый перспективный путь противоракового лечения, в последние годы оно было интенсивно исследовано.

8 | ЧТО МОЖНО СДЕЛАТЬ?

Основная задача в борьбе с COVID-19 – возможность предсказать, какие люди больше подвержены

рisku пострадать от тяжелых форм этого заболевания. Учитывая все вышесказанное, такой прогноз может быть основан на стандартном измерении содержания LPS и LBP в плазме их крови. Хотя для стандартизации диагностической процедуры потребуются дополнительные исследования, весьма вероятно, что подобная диагностика может обеспечить эффективное выявление группы высокого риска заболевания тяжелыми формами COVID-19.

Можно предложить несколько вариантов лечения, основанных на предотвращении или уменьшении эндотоксемии. Один из них – инфузия ЛПВП, которая может значительно увеличить связывание LPS с этими «хорошими» липопротеинами и которую уже успешно применяли при лечении сепсиса. В подтверждение этой мысли было обнаружено, что содержание ЛПВП в плазме отрицательно коррелирует с тяжестью протекания COVID-19 [21]. Инфузия концентрированных ЛПВП не только значительно снижала содержание LPS в плазме, но и резко уменьшала производство таких цитокинов, как TNF α , IL-6 и IL-8, и подавляла экспрессию рецептора CD14 [22].

Другой метод лечения может заключаться в применении агонистов, активированных пролифераторами рецепторов гамма (PPAR γ), которые часто называют тиазолидиндионами (TZD) и широко используют в терапии диабета. Эти препараты демонстрируют некоторые свойства, которые очень важны для борьбы с COVID-19 [1, 3]: они могут эффективно уменьшать эндотоксемию [23] и снижать экспрессию TNT [24]. И хотя несколько клинических исследований уже подтвердили положительное воздействие этих препаратов на пациентов с тяжелыми формами COVID-19, в будущем потребуются дополнительные экспериментальные и клинические исследования для проверки их общей эффективности.

9 | ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 в тяжелых формах, безусловно, является системным заболеванием. Однако, если основные признаки тяжести COVID-19 связаны с развитием системной гиперцитокинемии и такого легочного осложнения, как атипичная пневмония, то необходимые и достаточные условия для тяжелых исходов COVID-19 связаны с изначальной предрасположенностью человека к эндогенной эндотоксемии. При инфицировании такие пациенты демонстрируют резкое усиление эндотоксемии, что происходит в

первую очередь из-за дефицита ACE2, вызванного SARS-CoV-2, и нарушение выведения эндотоксинов печенью (что также вызвано SARS-CoV-2-индуцированным дефицитом ACE2). Можно предположить, что стандартное измерение содержания LPS и LBP в плазме крови может быть важным диагностическим методом выявления лиц с риском развития тяжелых форм COVID-19. Такая патофизиология может также подтолкнуть нас к выбору новых видов лечения, в частности использующих связывание и удаление эндотоксинов из кровотока и тканей.

Конфликт интересов

Доктор И. Кругликов – управляющий партнер Wellcomet GmbH. Wellcomet GmbH предоставила ему поддержку в виде заработной платы, но не сыграла никакой дополнительной роли в принятии решения о публикации или подготовке рукописи. Доктор И. Кругликов не заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kruglikov IL, Shah M, Scherer PE. Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral-bacterial interactions. *Elife*, 2020;9:e61330.
2. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity*, 2020.
3. Kruglikov IL, Scherer PE. Pre-existing and inducible endotoxemia as crucial contributors to severity of COVID-19 outcomes. *PLoS Pathogen*, 2020. To be published.
4. Chu CM, Poon LL, Cheng VC, et al. Initial viral load and the outcomes of SARS. *CMAJ*, 2004;171(11):1349–1352.
5. Petruk G, Puthia M, Petrlova J, et al. SARS-CoV-2 Spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *BioRxiv*, 2020.
6. Koch RM, Diavatopoulos DA, Ferwerda G, et al. The endotoxin-induced pulmonary inflammatory response is enhanced during the acute phase of influenza infection. *Intens Care*, 2018; *Med Exp* 6:15.
7. Van Reeth K, Nauwynck H, Pensaert M. A potential role for tumour necrosis factor- α in synergy between porcine respiratory coronavirus and bacterial lipopolysaccharide in the induction of respiratory disease in pigs. *J Med Microbiol*, 2000;49:613–20.
8. Van Gucht S, Atanasova K, Barbé F, et al. Effect of porcine respiratory coronavirus infection on lipopolysaccharide recognition proteins and haptoglobin levels in the lungs. *Microbes Infect*, 2006;8:1492–501.
9. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med*, 2006;12:1365–71.
10. Van de Weg CA, Koraka P, van Gorp EC, et al. Lipopolysaccharide levels are elevated in dengue virus infected patients and correlate with disease severity. *J Clin Virol*, 2012;53:38–42.
11. Sirivongrangsorn P, Kulvichit W, Payungporn S, et al. Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020.
12. Zhou S, Butler-Laporte G, Nakanishi T, et al. Circulating proteins influencing COVID-19 susceptibility and severity: a Mendelian randomization study. *MedRxiv*, 2020.
13. Hoel H, Heggelund L, Reikvam DH, et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Inter Med*, 2020.
14. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*, 2020.
15. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020;5:428–30.
16. Crenshaw BJ, Gu L, Sims B, et al. Exosome biogenesis and biological function in response to viral infections. *Open Virol J*, 2018;12:134–148.
17. Kumar A, Kim JH, Ranyan P, et al. Influenza virus exploits tunneling nanotubes for cell-to-cell spread. *Sci Rep*, 2017;7(1):1–14.
18. Jansens RJ, Tishchenko A, Favoreel HW. Bridging the gap: Virus long-distance spread via tunneling nanotubes. *J Virol*, 2020;94(8):202120–19.
19. Chinnery HR, Pearlman E, McMenamin PG. Cutting edge: Membrane nanotubes in vivo: a feature of MHC class II+ cells in the mouse cornea. *J Immunol*, 2008;180(9):5779–5783.
20. Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*, 2012;18(5):759–765.
21. Lee W, Ahn JH, Park HH, et al. COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm. *Signal Transduct Targeted Ther*, 2020;5:186.
22. Pajkrt D, Doran JE, Koster F, et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med*, 1996;184:1601–1608.
23. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Al-Rubeaan K, et al. Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc Diabetol*, 2009;8:20.
24. Lou E, Fujisawa S, Morozov A, et al. Tunneling nanotubes provide a unique conduit for intercellular transfer of cellular contents in human malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*, 2012;7(3):e33093.