

М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,
Иркутск, Российская Федерация

COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии

Появление вирусных респираторных патогенов, обладающих высоким пандемическим потенциалом, таких как SARS-CoV-2, представляет серьезную проблему для здоровья человечества, при этом арсенал эффективных средств и методов профилактики и лечения пандемии новой инфекции крайне ограничен. Проведен анализ литературных источников, посвященных участию реактивных форм кислорода в патогенезе коронавирусных инфекций и возможностям антиоксидантной терапии. В связи с имеющимися данными об участии окислительного стресса в механизмах инициирования и поддержания нарушений гомеостаза при SARS-CoV-2 весьма эффективными могут быть подходы, сочетающие в себе снижение синтеза АФК, ингибирование репликации вируса, противовоспалительное действие, снижение уровня гипоксии, а также понижение токсичного действия лекарственной терапии. Существенной представляется гипотеза о целесообразности купирования системного воспаления, направленного на «гашение» цитокинового «шторма», обусловленного в большей степени продукцией активных форм кислорода. В связи с этим патофизиологически обоснованно использование в профилактических и лечебных целях препаратов антиоксидантного действия, хорошо зарекомендовавших себя на примере других вирусных респираторных инфекций. Так, отмечена высокая активность препаратов витамина С, N-ацетилцистеина, мелатонина, кверцетина, глутатиона, астаксантина, полифенолов, полиненасыщенных жирных кислот и др. Кроме того, данные препараты эффективно защищают сосудистую стенку, что доказано для ряда сердечно-сосудистых заболеваний и может быть эффективно при развивающемся при COVID-19 васкулите. Отмечается более выраженное комбинированное действие указанных препаратов, что уже находит свое применение в протоколах лечения пациентов с SARS-CoV-2. Отдельного внимания заслуживает также вопрос использования антиоксидантных препаратов в качестве средств, снижающих токсичные проявления антивирусной терапии. Таким образом, применение средств с антиоксидантной активностью может быть обоснованно и, безусловно, позволит повысить эффективность борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусы, SARS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19, патогенез, окислительный стресс, антиоксиданты

Для цитирования: Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. Вестник РАМН. 2020;75(4):318–325. doi: 10.15690/vramn1360.

318

Введение

COVID-19 — тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом SARS-CoV-2 (ТОРС-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, старое название — 2019-nCoV), впервые был заявлен в г. Ухань на территории Китая в конце 2019 г. и вызвал глобальный

отклик в системе здравоохранения всех без исключения стран мира [1]. На середину мая 2020 г. SARS-CoV-2 затронул более 4,5 млн человек по всему миру и привел к более чем 300 тыс. смертельных случаев. Новая инфекция характеризуется высокой контагиозностью, летальностью, вовлеченностью в патогенез практически всех органов и тканей [2].

М.А. Darenskaya, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance of Antioxidant Therapy

The emergence of viral respiratory pathogens with high pandemic potential, such as the SARS-CoV-2, poses a serious public health problem, with a very limited arsenal of effective tools and techniques to prevent and treat a new pandemic infection. The literature on the involvement of reactive oxygen species in the pathogenesis of coronavirus infections and the potential for antioxidant therapy was reviewed. Because of available evidence on the involvement of oxidative stress in the mechanisms of initiation and maintenance of homeostasis disorders in SARS-CoV-2, approaches combining reduction of ROS synthesis, inhibition of virus replication, anti-inflammatory action, reduction of hypoxia, and reduction of the toxic effects of drug therapy may be very effective. The hypothesis of the expediency of treating systemic inflammation aimed at “quenching” the cytokine “storm”, caused largely by the production of reactive oxygen species, seems essential. In this connection, it is pathophysiologically justified to use for prophylactic and therapeutic purposes antioxidant drugs, which have proven themselves on the example of other viral respiratory infections. Thus, the high activity of preparations of vitamin C, N-acetylcysteine, melatonin, quercetin, glutathione, astaxanthin, polyphenols, polyunsaturated fatty acids, etc. was noted. In addition, these drugs effectively protect the vascular wall, which has been proven for a number of cardiovascular diseases and that can be effective in developing with COVID-19 vasculitis. There is a more pronounced combined effect of these drugs, which is already used in treatment protocols for patients with SARS-CoV-2. Special attention should also be paid to the use of antioxidant drugs as a means to reduce the toxic manifestations of antiviral therapy. Thus, the use of drugs with antioxidant activity can be justified and will certainly improve the effectiveness of the fight against the pandemic of new coronavirus infection.

Keywords: coronaviruses, SARS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, oxidative stress, antioxidants

For citation: Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance of Antioxidant Therapy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(4):318–325. doi: 10.15690/vramn1360.

Активные формы кислорода (АФК), продуцируемые в ходе клеточного метаболизма, играют важную роль в качестве сигнальных мессенджеров. Известно о том, что АФК способны стимулировать воспалительные сигнальные пути через протеинкиназы, транскрипционные факторы и увеличение геномной экспрессии провоспалительных факторов [3]. От АФК во многом зависят активация клеток, обеспечивающих антимикробный иммунитет, нейтрофилов и макрофагов, продукция провоспалительных цитокинов [4]. Оптимальный уровень АФК в организме контролируется системой антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток, включающей ферментативные и неферментативные звенья. При недостаточной активности антиоксидантной защиты имеет место явление, которое характеризуется как окислительный стресс.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что значительное увеличение производства АФК сопровождается все респираторные вирусные инфекции [5], а также ВИЧ и гепатиты. С генерацией АФК, вызванной респираторными вирусами, связан целый каскад патологических процессов, имеющих крайне негативные последствия для организма [6].

Структура коронавирусов

Коронавирусы (от лат. *Coronaviridae*) представляют собой семейство из около 40 несегментированных зоонозных РНК-содержащих вирусов, широко распространенных в человеческой популяции и среди животных [7]. Имеется пять основных родов, два из которых — альфа- и бета-вирусы — являются поражающими для человека. Впервые коронавирус человека (HCoV-B814) был изолирован в 1965 г. от больного острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) [8]. К началу XXI в. сложилось мнение о коронавирусах как об актуальных ветеринарных патогенах, не представляющих особой опасности для человека [7, 8]. Было выяснено, что большинство коронавирусных инфекций являются умеренными, вызывают легкую симптоматику верхних дыхательных путей, обуславливая при этом до трети всех сезонных вспышек ОРВИ. Однако две бета-коронавирусные эпидемии последних десятилетий заставили пересмотреть существовавшие на тот момент взгляды. Китайский тяжелый острый респираторный синдром коронавируса (ТОРС, Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV, атипичная пневмония) в 2002–2003 гг. и Ближневосточный респираторный синдром коронавируса (ББРС, Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) в 2012 г. послужили причиной более чем 10 тыс. летальных случаев в совокупности с уровнем смертности в 10% для SARS-CoV и в 37% для MERS-CoV [8, 9].

В конце 2019 г. был выделен новый тип коронавирусной инфекции, обозначенный ВОЗ как вирус SARS-CoV-2, вызывающий болезнь COVID-19 — тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС-2) [10]. Последние генетические исследования доказали, что вирус возник у летучих мышей, однако существование промежуточного животного — хозяина SARS-CoV-2 между вероятным резервуаром летучей мыши и людьми все еще находится в стадии расследования [11]. SARS-CoV-2 тесно связан с двумя коронавирусами летучей мыши — bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, в частности, последовательности BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013 аналогичны человеческому SARS-CoV-2 [11, 12]. Геном SARS-CoV-2 гомологичен MERS-CoV на 50%, SARS-

CoV — на 79%, BtRsCoV — на 88% [8]. На основе генетического анализа 86 полных или почти полных геномов SARS-CoV-2 было выявлено множество мутаций и делеций в кодирующих и некодирующих областях, что свидетельствует о широком генетическом разнообразии и быстрой эволюции нового коронавируса [12].

Сам вирус представляет собой округлую плейоморфную вирусную частицу диаметром 80–229 нм с липидной оболочкой, в которую встроены три структурных белка, имеющих важное патогенетическое значение [13]. С внешней стороны расположены гликопротеиновые шипы (S-белок), напоминающие форму короны, которые предназначены для связывания с поверхностными структурами клетки-мишени [7]. Считается, что S-белок может подвергаться конформационным изменениям, которые позволяют избежать распознавания механизмами врожденного иммунитета [13].

Патогенез коронавирусной инфекции

Вирусный S-белок позволяет SARS-CoV-2 получить доступ к клеткам-мишеням через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), который экспрессируется в основном в клетках легких, почек, сердца, сосудов и желудочно-кишечного тракта [14]. Имеются также данные о том, что вирусы SARS могут использовать дополнительный клеточный рецептор — CD147, известный как BASIGIN [15]. При присоединении S-белок протеолитически расщепляется клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) на субъединицы S1 и S2 с присоединением S1 к ACE2, диссоциацией комплекса S1-RBD×PD-ACE2, высвобождением из S2 гидрофобного пептида слияния (S2-FP — fusion peptide), что позволяет вирусу сливаться с мембраной клетки-мишени и инициировать эндоцитоз [16]. Используя органеллы клетки-мишени, новая вирусная РНК транслируется с необходимыми структурными белками, что в конечном итоге способствует синтезу новых вирионов SARS-CoV-2 и поражению новых клеток [14].

Рецепторы для SARS-CoV-2 (ACE2 и CD147), а также TMPRSS2 находятся на поверхности эпителиоцитов респираторного и пищеварительного трактов, верхние отделы которых являются входными воротами инфекции [17]. Продукты взаимодействия вирусов с клеткой-мишенью распознаются также особыми Nod-рецепторами, участвующими в создании полипротеинового комплекса — инфламасомы, в частности, РНК-вирусы индуцируют сборку и активацию на ранней стадии заболевания NLRP3-инфламасомы, имеющей решающее значение в противовирусном иммунитете [18]. Накопление промежуточных продуктов вирусного метаболизма сопровождается генерацией АФК, повреждением митохондрий с высвобождением из них ДНК [19].

SARS-CoV-2, в отличие от низковирулентных штаммов CoV, способен спускаться в нижние отделы респираторного тракта, поражая альвеоциты I, II типов и эндотелиоциты, где происходит экспрессия и последующая секреция провоспалительных цитокинов [20]. Одновременно с секрецией цитокинов эпителий альвеоцитов подвергается действию пироптоза, продукты секретиции которого поглощают гранулоциты и тканевые макрофаги [13, 14].

В данном случае нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цито- и хе-

мокинами способствуют повреждению легочной ткани, развитию местного отека, острого респираторного дистресс-синдрома, тяжелой пневмонии с исходом в фиброз легких [21]. Вероятность подобного исхода увеличивается с возрастом [22]. Инфицируя клетки альвеолярно-капиллярной мембраны, SARS-CoV-2 попадает в кровоток и может поражать другие органы и клетки, содержащие необходимые рецепторы: пищевод, кишечник, почки, мочевой пузырь, тестикулы, сердце, сосуды, мозг [17]. Недавно высказано предположение о том, что заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека [23].

Отличительная особенность SARS-CoV-2 — высокая вовлеченность в патогенез системы иммунитета, с одной стороны, на ранних этапах осуществляющей контроль и элиминацию CoV, а с другой — на поздних стадиях способствующей развитию тяжелого воспалительного заболевания с обширными, зачастую фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, в первую очередь дыхательной системы [10, 24]. Установлено, что тяжелые формы COVID-19 связаны с выраженной полиорганной недостаточностью в результате развития цитокинового «шторма» (cytokine storm syndrome, CSS), системной воспалительной реакции вследствие неконтролируемой продукции эндогенных иммуномодуляторов [25, 26]. На ранней стадии заболевания происходит ингибирование продукции интерферона (ИФН) вирусными белками nsp1 и gp6 [24]. Макрофаги, поступающие в зону воспаления, продолжают продуцировать хемоаттрактанты для мононуклеаров, концентрация которых быстро увеличивается. В результате первичная воспалительная реакция переходит в новую фазу — цитокинового «шторма», когда катастрофически увеличивается уровень провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов: фактора некроза опухолей- α (tumor necrosis factor, TNF- α), интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12), белка 1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), воспалительного белка макрофагов 1- α (MIP-1 α), TGF β , CCL2, CXCL10, CXCL9 [14, 20, 21, 24, 26]. При тяжелом течении SARS-CoV-2 имеют место значительные сдвиги острофазных показателей (C-реактивного белка, ферритина, церулоплазмينا и др.), а также коагулопатических параметров, сывороточных ферментов и других маркеров, свидетельствующих о развитии синдрома полиорганной недостаточности [24, 25]. Картина периферической крови характеризуется лейкопенией, которая в большинстве случаев (82%) сопровождается лимфопенией, исчезновением эозинофилов и тромбоцитопенией (36%) [24]. Таким образом, SARS с полным основанием относят к числу инфекций с выраженным иммунопатологическим компонентом.

Окислительный стресс в генезе коронавирусных инфекций

К наиболее распространенным респираторным вирусам относят вирус гриппа (IV), респираторно-синциальный вирус человека (HRSV), риновирус человека (HRV), метапневмовирус человека (HMPV), парагрипп и аденовирусы, коронавирусы (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-Cov, SARS-CoV-2) [5, 6]. Данные виды могут инфицировать верхние и/или нижние дыхательные пути у человека. Большинство клинических признаков и симптомов являются общими и характеризуются легким течением либо

тяжелыми проявлениями, включая бронхолит, пневмонию и тяжелый острый респираторный синдром [5].

Установлено, что вирусные респираторные инфекции связаны с воспалительным процессом, повышенной выработкой цитокинов и другими патофизиологическими явлениями, обусловленными по большей мере избыточной генерацией АФК и/или реактивных форм азота [19]. Поскольку основным генератором АФК являются митохондрии, многие исследования направлены на установление связующих механизмов между данными структурами и вирусным воздействием [27].

Первые результаты в этом направлении относительно вируса SARS-CoV появились после вспышки указанной инфекции в Китае в 2002 г. При этом значительный стимул изучению связи SARS-CoV и митохондриальной дисфункции придали уже установленные механизмы воздействия на дыхательную цепь митохондрий таких вирусных инфекций, как ВИЧ и гепатит [28]. Было выяснено, что два белка SARS-CoV — 3b и неструктурный белок 10 (nsp10) — показали тесную связь непосредственно с митохондриями [29]. Появились сообщения о митохондриальном местоположении SARS-CoV 3b, а также способности SARS-CoV nsp10 специфически взаимодействовать с субъединицей NADH 4L и цитохромксидазой II [30]. Позже стало известно об активации генов, кодируемых митохондриальной ДНК, а также генов, чувствительных к окислительному стрессу (peroxiredoxin 1 (PRDX1) и ferritin heavy polypeptide 1 (FTH1)), в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с SARS-CoV [29].

Есть предположения, что избыточный синтез АФК, индуцированный ACE-2, играет определенную роль в ответе клетки-мишени на инфекцию SARS-CoV [31]. Экспериментальные исследования показали, что окислительный стресс вызывает экспрессию противовоспалительной фосфолипазы A2 группы 2D (PLA2G2D), более высокая экспрессия которой снижает противовирусный иммунитет, способствуя увеличению летальности у животных, инфицированных SARS-CoV [32]. Примечательно, что фракция PLA2G2D естественно увеличивается с возрастом.

Митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) — это семейство серинов/треонинов, которые активируются в ответ на воздействия окружающей среды, включая окислительный стресс, повреждение ДНК, канцерогенные стимулы и вирусные инфекции. Активированные (фосфорилированные) формы всех членов МАРК были обнаружены в клетках, инфицированных SARS-CoV [33]. Ряд исследований, проведенных непосредственно на летучих мышах, фиксирует тесную связь окислительного стресса и нарушений врожденного иммунитета в качестве ключевых путей повреждения легочной ткани [30]. Так, летучие мыши, лишённые Toll-подобного рецептора 4 (TLR4, активирует врожденный иммунитет), с делецией гена *ncf1* (контролирует продукцию АФК) проявляют естественную устойчивость к респираторным вирусам, в том числе SARS [34]. Вследствие этого отсутствует увеличение окисленных фосфолипидов, таких как OxPAPC (oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-phosphatidylcholine), обеспечивающих запуск продукции цитокинов макрофагами, происходит модуляция повреждающих эффектов.

Иницирование тяжелого повреждения легких также может быть связано с реакциями окислительного стресса, активацией транскрипционного фактора NF- κ B, усилением провоспалительных процессов [27]. Было продемонстрировано, что SARS-CoV индуцирует апоптотические процессы в промоноцитах человека посредством

продукции АФК, в чем решающую роль играет вирусная протеаза (3CL^{pro}) [35]. Анализ сигнального пути *in vivo* показал, что 3CL^{pro} усиливает активацию NF-κB-фактора, продуцирующегося в ответ на окислительный стресс, но ингибирует белок-1-зависимую транскрипцию. Таким образом, авторы утверждают, что АФК-активированный путь передачи сигнала NF-κB, индуцированный 3CL^{pro}, может быть ключевым игроком в патофизиологии SARS-CoV. Считается, что активация различными вирусами сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа позволяет инфицированным вирусом клеткам избегать апоптоза при латентных и хронических инфекциях [36]. А это, в свою очередь, способствует распространению вируса в организме.

Экспериментальное моделирование SARS-CoV (вируса 2002 г.) на различных видах животных (макаки *Сynomolgus*, мыши, хорьки, кошки, свиньи, куры, хомяки, крысы) демонстрировало более интенсивное поражение легочной ткани при вирусной инфекции с увеличением возраста животного [37]. Весьма вероятным объяснением данного факта являются возрастные изменения реакций иммунной защиты, связанные с накоплением окислительных повреждений, ослаблением системы АОЗ, что способствует нарушению окислительно-восстановительного баланса клетки и значительному росту АФК [38]. Впоследствии происходит активация редокс-чувствительного фактора транскрипции (NF-κB), что сопровождается индукцией провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF-α), а также молекул адгезии [39].

Окислительный стресс и Toll-рецепторная передача сигналов через NF-κB, запускаемая вирусными патогенами, такими как SARS-CoV, могут дополнительно усиливать реактивность клеток-мишеней, что в конечном итоге приводит к тяжелому поражению легких [34].

Экспериментальные данные нашли свое подтверждение и в клинике. Так, было установлено, что возрастные изменения восприимчивости к респираторным вирусам особенно заметны у пациентов с инфекциями, вызываемыми коронавирусами (SARS-CoV или MERS-CoV) [22]. Это характерно и для данных по протекающей пандемии, поскольку средний показатель смертности от SARS-CoV-2 среди взрослых в возрасте до 60 лет оценивается как менее 0,2% по сравнению с 9,3% в возрасте старше 80 лет [22, 24]. Кроме того, сопутствующие заболевания, такие как диабет, ожирение и гипертония, увеличивают риск смертности в 5 раз [40]. Данные заболевания сейчас однозначно относят к свободнорадикальным патологиям, в генезе которых развитие окислительного стресса является определяющим фактором, что также может усугублять течение вирусной инфекции [41, 42].

Одним из последствий внедрения SARS-CoV является инфильтрация в ткани легких моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов [26]. В условиях наличия вируса активированные фагоциты, например нейтрофилы, моноциты и макрофаги, могут активно генерировать свободные радикалы, обеспечивая посредством NADPH-оксидазы так называемый респираторный взрыв, поражающий как инфицированные, так и нормальные клетки в местах заражения [27].

Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в крови, а также гипоксия способствуют адгезии циркулирующих нейтрофилов к эндотелию легочной ткани. Нейтрофил признается конечной эффекторной клеткой, осуществляющей продукцию токсичных кислородных радикалов и секрецию протеаз, что является важнейшим компонентом агрессии против легочной тка-

ни [43]. Это приводит к одному из тяжелых последствий действия SARS-CoV-2 — острому респираторному дистресс-синдрому, стимулированному по большому счету реакциями окислительного стресса [20]. Это доказывает увеличение в крови и моче пациентов с респираторными инфекциями продуктов деградации ДНК (8-гидроксидезоксигуанозин), липидов (малоновый диальдегид, F2-изопропан, 7-кетохолестерин и 7-гидроксихолестерин), белков (карбонильные группы), которые коррелировали с тяжестью инфекции [5].

Следует отметить, что наряду с высокими уровнями АФК имеют место увеличение производства оксида азота и накопление нитрогуанозина.

Изменения в системе антиоксидантной защиты — важный фактор, усиливающий реакции окислительного стресса при SARS-CoV. Так, зарегистрированное увеличение экспрессии FTH1 при SARS-CoV косвенно указывало на потребность в увеличении уровня ферритина — важного антиоксиданта, подавляющего накопление АФК через секвестрацию железа [29]. Другой железо-связывающий белок — лактоферрин — также был высокоактивирован у пациентов с SARS [13]. Отмечено, что в прогрессирующей стадии SARS-CoV-2 происходит падение концентрации таких антиоксидантных ферментов, как ферритин, трансферрин, церулоплазмин, гаптоглобин, обеспечивающих обмен железа в организме, тогда как при выздоровлении их уровни возвращались к норме [24]. Изменение данных показателей свидетельствует о том, что факторы системы антиоксидантной защиты принимают активное участие в механизмах врожденного иммунитета, а их недостаточность может повлечь крайне негативные последствия при инфицировании.

Возможности антиоксидантной терапии

В связи с имеющимися данными об участии окислительного стресса в механизмах иницирования и поддержания нарушений гомеостаза при SARS-CoV-2 весьма эффективными могут быть подходы, сочетающие в себе снижение синтеза АФК, ингибирование репликации вируса, противовоспалительное действие, снижение уровня гипоксии, а также понижение токсичного действия лекарственной терапии. Это может быть достигнуто либо путем введения антиоксидантных соединений, обладающих противокислительной и противовирусной активностью, либо путем комбинирования противовирусных препаратов с соединениями, способными усиливать антиоксидантную защиту организма. Так как эффективность антиоксидантной терапии в отношении активности SARS-CoV-2 появляется лишь частично, в настоящий момент стоит полагаться в том числе на исследования, датируемые прошлой инфекцией, — SARS-CoV-1 или других респираторных инфекций.

Так, предлагается концепция использования двух взаимодополняющих стратегий, которые могут повлиять на исход вирусной инфекции нижних дыхательных путей. К ним относят миметики супероксидсмутазы и индукцию антиоксидантной защиты путем модулирования экспрессии/активности генов антиоксидантных ферментов, связанных со снижением вирус-индуцированных факторов транскрипции NFκB и IRF-3, снижением секреции цитокинов и гемокинов [28].

Существенной представляется гипотеза о целесообразности купирования системного воспаления, направленного на деактивацию цитокинового «шторма» [25].

Несмотря на противовирусную роль цитокинов, их избыточная продукция во время данного прогрессирующего процесса становится даже более смертельной для тканей легких, чем сами вирусы. В качестве подобного рода средств при лечении респираторных заболеваний предлагают использовать препараты иммуномодулирующей терапии, в частности интерфероны, которые, однако, сами являясь сигнальными белками (цитокинами), способствуют еще большей активации иммунных клеток, что в условиях SARS-CoV-2 является спорным моментом [13, 24]. В связи с этим активно ведется поиск альтернативных средств, к которым можно отнести систему АОЗ, состоящую из неферментативного и ферментативного звеньев [4].

Среди неферментативных факторов особое место занимает аскорбиновая кислота, или витамин С. Данный компонент является основным антиоксидантом, способным эффективно подавлять АФК, тем самым способствуя развитию противовоспалительного эффекта [44]. Витамин С инициирует более сильный ответ иммунной системы, уменьшая «шторм» цитокинов или усиливая противовирусную активность [45]. Примечательно, что витамин С можно использовать отдельно или в сочетании с другими доступными лекарственными средствами для оказания положительного синергетического эффекта. Витамин С в сочетании с сульфорафаном из семейства крестоцветных был полезен для лечения острого воспалительного повреждения легких, требующего искусственной вентиляции [44]. В настоящее время витамин С активно используется для лечения SARS-CoV-2 в Китае, протоколы с данным антиоксидантом упоминаются в ClinicalTrials.gov. Тиоловые антиоксиданты, которые также относятся к неферментативным факторам, в частности глутатион, активно участвуют в инактивировании пероксидных радикалов, ингибировании вирусной репликации, апоптоза при вирусных респираторных заболеваниях [28]. Анализ противовирусного действия пяти антиоксидантных компонентов (токоферол, тиамин, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин и глутатион) *in vitro* показал наибольшую эффективность глутатиона и пиридоксина, при этом тиамин, биотин и токоферол также имели высокую ингибирующую способность [46]. Доказано выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, иммуномодулирующее действие витаминов Е, А, D, металлов переменной валентности, что может быть использовано в лечении пациентов с SARS-CoV [47]. Последние исследования показали тесную связь между дефицитом витамина D, особенно среди населения старшего возраста в Испании, Италии и Швейцарии, и уровнем заболеваемости COVID-19 [48]. N-ацетилцистеин (N-Acetyl-L-cysteine, NAC), производное аминокислоты цистеина, наряду с муколитическим действием эффективно ингибирует индукцию апоптоза и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), обладает выраженной противовирусной активностью [49]. В настоящее время N-ацетилцистеин и витамин С являются наиболее распространенными антиоксидантами, которые используются при лечении повреждений легких [6]. Предполагается, что противовирусная активность некоторых флавоноидов в отношении CoV напрямую связана с ингибированием 3С-подобной протеазы (3CLpro) [50]. Так, препарат кверцетина (природное вещество из группы флавоноидов) оказывал подавляющее действие на синтез вирусной РНК и уровень провоспалительных цитокинов в крови [28]. Выраженной противовирусной активностью

обладали препараты ресвератрола и катехина, естественных полифенолов, эффективных в отношении экспрессии поздних вирусных белков и вирусной репликации. Проведенное компьютерное моделирование существующих на текущий момент природных соединений с высокой антикоронавирусной активностью показало перспективы использования малых полярных молекул, содержащих конъюгированную кольцевую структуру, причем большинство из них классифицировалось как полифенолы [51]. Данные соединения демонстрируют большой потенциал для дальнейшей разработки лекарственных соединений против SARS-CoV-2. Сообщается о выраженном противовоспалительном и противоокислительном действии таурина, карнозина и 4-гидроксипролина, присутствующих в продуктах животного происхождения, в том числе в отношении коронавирусов [52].

Наряду с информацией о высокой активности неферментативного звена системы антиоксидантной защиты в отношении дисрегуляторных расстройств дыхательной системы, имеются также данные о значительном снижении вирусных титров под действием ферментов-антиоксидантов. Подобными свойствами обладают супероксидсмутаза — основной антиоксидантный фермент, обеспечивающий инактивацию супероксидного радикала, а также каталаза, инактивирующая гидроперекиси водорода [28].

Эффективным препаратом с выраженными антиоксидантными свойствами и высокой биодоступностью является мелатонин [53]. Имеются данные об ингибирующем действии мелатонина на процесс программируемой некротической гибели клеток — пироптоз, имеющий место при SARS-CoV через ингибирование NLRP3-воспаления [54]. В исследованиях на животных показано, что мелатонин и α -липовая кислота могут значительно снижать повреждающий эффект противовирусных препаратов [55]. Косвенно антиоксидантные свойства мелатонина связаны с активностью основных антиоксидантных ферментов, в связи с чем использование данного препарата способствует системному росту АОЗ организма [53]. Известно о закономерном снижении уровня мелатонина с возрастом, что особенно актуально для больных с SARS-CoV старшего возраста [56]. Установлено антистрессовое действие мелатонина, что также имеет значение в условиях распространяющейся пандемии [53]. Другой антиоксидант — астаксантин — показал высокий противовоспалительный эффект, который заключался в подавлении различных воспалительных медиаторов, таких как С-реактивный белок, интерлейкин 1- β и др., в том числе и в отношении органов дыхания [57].

Недавно появились данные об использовании для лечения пациентов с SARS-CoV-2 восстановленной формы метиленового синего (лейкометилена), известного антисептика, одобренного ВОЗ в качестве эффективного средства при широком круге заболеваний, в том числе метгемоглобинемии, болезни Альцгеймера, малярии и др. [58]. Данный препарат в сочетании с витамином С, N-ацетилцистеином, α -липовой кислотой может проявлять выраженный антиоксидантный эффект, а также способствовать уменьшению воспаления, распространению вирусной РНК, снижению гипоксии. Отдельного внимания заслуживает также вопрос использования антиоксидантных препаратов в качестве средств, снижающих токсичные проявления противовирусной терапии в условиях SARS-CoV-2, что также является актуальным.

Известно, что защита биологических структур от АФК обеспечивается антиоксидантными механиз-

мами, которые функционируют на разных уровнях регуляции, вследствие чего патогенетически обоснованно назначение антиоксидантных препаратов не изолированно, а в комплексе, когда обеспечены синергизм и кумулятивность их воздействия на неферментативное и ферментативное звенья. Данный факт уже находит свое применение при лечении пациентов с SARS-CoV-2 [59]. Так, выпущен протокол профилактики и лечения инфекции с помощью «витаминного коктейля», имеющего в своем составе витамин С, метионин, цинк, кверцетин, витамин D [60]. Указанное сочетание компонентов системы АОЗ эффективно как в профилактических, так и в лечебных целях совместно с используемыми противовирусными препаратами.

Обсуждение

Человеческая история была свидетелем различных пандемий, зачастую они имели катастрофические последствия для здоровья человека и экономики стран. Последние вспышки коронавирусных инфекций регистрировались в 2002 и 2012 гг. и характеризовались меньшей контагиозностью и распространенностью. Нынешняя пандемия SARS-CoV-2 является одним из самых разрушительных событий в новейшей истории. Относительно высокая летальность, а также серьезные экономические и социальные последствия делают первостепенным изучение механизмов заболевания и новых терапевтических целей воздействия на него. В настоящее время геном нового коронавируса секвенирован, клинические и эпидемиологические данные постоянно обновляются и анализируются. Однако до сих пор нет четкой картины патогенеза заболевания, но накопленные данные дают основание полагать, что вирус является агентом, поражающим не только легкие, но и сосудистую стенку, систему гемостаза, а вследствие этого вызывает полиорганную патологию.

Вирус также служит мощным активатором коморбидной патологии, в основе которой лежат в том числе нарушения продукции АФК и защиты от них. Вирус-индуцированное производство АФК и редокс-дисбаланс являются доказанными причинами гипервоспалительной реакции при SARS-CoV, а основные генераторы АФК — митохондрии служат предметом пристальных исследований. Однако данные относительно новой инфекции SARS-CoV-2 только появляются, их крайне недостаточно. Не освещены механизмы взаимосвязи вирусной активности с реакциями окислительного стресса, последствия этой связи для клеток и тканей, роль недостаточности антиоксидантной защиты в генезе инфекции.

Несмотря на почти 20-летнюю историю изучения патогенности коронавирусов, эффективные методы профилактических и лечебных мероприятий до сих пор не разработаны. Причины такого положения множественны и могут заключаться в интенсивных процессах мутации вируса, высокой вирулентности штаммов, особенностях патогенетического течения, скорости распространения инфекции. Конечно, большая надежда возлагается на создание эффективной противовирусной вакцины, однако это достаточно длительный процесс, требующий значительных экономических ресурсов.

Неукоснительный рост показателей заболеваемости и смертности от SARS-CoV-2 диктует необходимость поиска дополнительных стратегий предотвращения неконтролируемого возрастания секреции провоспалительных

цитокинов (цитокиновый «шторм»). Последствия гипервоспалительной реакции признаются более отягощающими, чем сам вирус, и характеризуются обширными, зачастую фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, в первую очередь дыхательной системы.

Поэтому среди важнейших вопросов на текущий момент является нивелирование цитокинового «шторма», обусловленного главным образом развитием реакций окислительного стресса. Используемые в настоящее время препараты антицитокиновой терапии могут проявлять повышенную гепатотоксичность. В качестве альтернативных средств могут быть использованы препараты с антиоксидантными свойствами, обладающие доказанной биодоступностью и эффективностью. На примере других респираторных вирусных инфекций доказано высокое противовоспалительное действие витамина С, N-ацетилцистеина, глицина, мелатонина, кверцетина, астаксантина, глутатиона, жирорастворимых витаминов, полифенолов, полиненасыщенных жирных кислот и др. Отмечается более выраженное комбинированное действие указанных препаратов, данный факт находит свое применение в протоколах лечения пациентов с SARS-CoV-2. Отдельного внимания заслуживает также вопрос использования антиоксидантных препаратов в качестве средств, снижающих токсичные проявления антивирусной терапии. Отмечено, что введение антиокислительных агентов наряду с проверенными традиционными поддерживающими терапиями играет важную роль в контроле сложных медицинских ситуаций.

Безусловно, необходимы комплексные клинические исследования в данном направлении, что позволит повысить эффективность борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Заключение

Таким образом, анализ литературных источников показывает важную роль окислительного стресса и недостаточности антиоксидантной защиты в патогенезе коронавирусных инфекций, вследствие чего представляется обоснованным применение средств антиоксидантной терапии для профилактики и лечения SARS-CoV-2. Проведение полномасштабных клинико-экспериментальных исследований в этом направлении жизненно необходимо и позволит повысить эффективность борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет собственных средств авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. М.А. Даренская — поисково-аналитическая работа, написание обзорной статьи; Л.И. Колесникова — обсуждение, прочтение, одобрение статьи; С.И. Колесников — идея, обсуждение, прочтение, одобрение статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:608–620. doi: 10.1038/nri.2017.66.
4. Sies H. Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks. In: *Oxidative Stress*. Academic Press; 2020. doi: 10.1016/B978-0-12-818606-0.00001-8.
5. Hosakote YM, Rayavara K. Respiratory Syncytial Virus-Induced Oxidative Stress in Lung Pathogenesis. In: *Oxidative Stress in Lung Diseases*. Singapore: Springer; 2020. P. 297–330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13.
6. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*. 2018;10(8):392. doi: 10.3390/v10080392.
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2019;17(3):181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
8. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Shhelkanov MJu, Popova AJu, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020. (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
9. De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87:7790–7792. doi: 10.1128/JVI.01244-13.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *Preprint at BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
12. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020;81:104–260. doi.org/10.1002/jmv.25731.
13. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Smirnov VS, Totolyan AA. Innate immunity in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020 (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-III-1440.
14. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: a Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4):941. doi: 10.3390/jcm9040941.
15. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
17. Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
18. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome — a Key Player in Antiviral Responses. *Frontiers in immunology*. 2020;11:211. doi: 10.3389/fimmu.2020.00211.
19. Sánchez-Rodríguez R, Munari F, Angioni R, et al. Targeting monoamine oxidase to dampen NLRP3 inflammasome activation in inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;1–3. doi: 10.1038/s41423-020-0441-8.
20. Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa410.
21. Zhang Y, Gao Y, Qiao L, et al. Inflammatory response cells during acute respiratory distress syndrome in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Internal Medicine*. 2020. doi: https://doi.org/10.7326/L20-0227.
22. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *Journal of Infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
23. Кубатов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого // *Вестник РАМН*. — 2020. — Т. 75. — № 2. (В печати). [Kubatov AA, Derjabin DG. A new look at the pathogenesis of COVID-19: the disease is a generalized viral vasculitis, and the resulting damage to the lung tissue is a variant of angiogenic pulmonary edema. *Annals of the Russian Academy of Medical Science*. 2020;75(2). (In Press). (In Russ.)]
24. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Shhelkanov MJu, Kolobuhina LV, Burgasova OA, et al. COVID-19: etiology, clinic, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020 (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.
25. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Smirnov VS, Totolyan AA. Some possibilities of immunotherapy in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020 (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470.
26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
27. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of Medical Research*. Forthcoming. 2020. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
28. Komaravelli N, Casola A. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014;5(4):1000141. doi: 10.4172/2153-0645.1000141.
29. Shao H, Lan D, Duan Z, et al. Upregulation of mitochondrial gene expression in PBMC from convalescent SARS Patients. *J Clin Immunol*. 2006;26(6):546–554. doi: 10.1007/s10875-006-9046-y.
30. Yuan X, Shan Y, Yao Z, et al. Mitochondrial location of severe acute respiratory syndrome coronavirus 3b protein. *Mol Cells*. 2006;21(2):186–191.
31. Wu S, Gao J, Ohlemeyer C, et al. Activation of AP-1 through reactive oxygen species by angiotensin II in rat cardiomyocytes. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(12):1601–1610. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.006.
32. Li Q, Wang L, Dong C, et al. The interaction of the SARS coronavirus non-structural protein 10 with the cellular oxidoreductase system causes an extensive cytopathic effect. *J Clin Virol*. 2005;34(2):133–139. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.019.
33. Vijay R, Hua X, Meyerholz DK, et al. Critical role of phospholipase A2 group IID in age-related susceptibility to severe acute respiratory syndrome — CoV infection. *J Exper Med*. 2015;212(11):1851–1868. doi: 10.1084/jem.20150632.

34. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133(2):235–249. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
35. Lin CW, Lin KH, Hsieh TH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2006;46(3):375–380. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00045.x.
36. Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, et al. Importance of Akt signaling pathway for apoptosis in SARS-CoV-infected Vero E6 cells. *Virology*. 2004;327(2):169–174. doi: 10.1016/j.viro.2004.07.005.
37. Van den Brand JMA, Haagmans BL, van Riel D, et al. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Pathol*. 2014;151(1):83–112. doi: 10.1016/j.jcpa.2014.01.004.
38. Smits SL, de Lang A, van den Brand JM, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathogens*. 2010;6(2):e1000756. doi: 10.1371/journal.ppat.1000756.
39. Chung HY, Sung B, Jung KJ, et al. The molecular inflammatory process in aging. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2006;8:572e581. doi: 10.1089/ars.2006.8.572
40. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity a risk factor for increased COVID 19 prevalence, severity and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2020;22(1):9–19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127.
41. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 16–29. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Byulleten' sibirskoy mediciny*. 2017;16(4):16–29. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.
42. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 11. — С. 17–21. [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Assessment of pro- and antioxidant status in women with HIV and co-infection. *Terapevticheskij arhiv*. 2016;88(11):17–21. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2016881117-2.1.
43. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) // *Успехи современной биологии*. — 2014. — Т. 134. — № 4. — С. 377–394. [Galkin AA, Demidova VS. The central role of neutrophils in the pathogenesis of acute lung injury syndrome (acute respiratory distress syndrome). *Uspehi sovremennoj biologii*. 2014;134(4):377–394. (In Russ.)]
44. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, 2020;5:100028. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028.
45. Boretti A, Banik BK. Intravenous Vitamin C for reduction of cytokines storm in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmaceutical Nutrition*. 2020;100190. doi: 10.1016/j.phanu.2020.100190.
46. Linani A, Benarous K, Yousfi M. Novel Structural Mechanism of Glutathione as a Potential Peptide Inhibitor to the Main Protease (Mpro): CoviD-19 Treatment, Molecular Docking and SAR Study. ChemRxiv. Preprint. 2020. (In Press). doi: 10.26434/chemrxiv.12153021.v1.
47. Calder PC, Carr AC, Gombart A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181.
48. Wimalawansa SJ. COVID-19 might be fought by 2 doses of Vitamin D (200,000–300,000 IU each) — Feb 2020. *European Journal of Bio-medicine and Pharmaceutical Sciences*. 2020;7(3):432–438.
49. Zhang Y, Ding S, Li C, et al. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med*. 2017;14:2863–2868. doi: 10.3892/etm.2017.4891.
50. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020;35(1):145–151. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480.
51. Mani JS, Johnson JB, Steel IS, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research*. 2020;284:197989. doi: 10.1016/j.virusres.2020.197989.
52. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*. 2020;52(3):329–360. doi: 10.1007/s00726-020-02823-6.
53. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhruшева A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *International Reviews of Immunology*. 2020. (In Press). doi: 10.1080/08830185.2020.1756284.
54. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN*. 2020:1–7. doi: 10.2139/ssrn.3527420.
55. Adikwu E, Brambaifa N, Obianime WA. Melatonin and alpha lipoic acid restore electrolytes and kidney morphology of lopinavir/ritonavir-treated rats. *J Nephropharmacol*. 2019;9(1):e06. doi: 10.15171/npj.2020.06.
56. Мадаева И.М., Данусевич И.Н., Жамбалова Р.М., Колесникова Л.И. Мелатонин в терапии нарушений сна при возрастном эстрогендефицитном состоянии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2017. — Т. 117. — № 5. — С. 81–84. [Madaeva IM, Danusevich IN, Zhambalova RM, Kolesnikova LI. Melatonin in the treatment of sleep disorders with age-related estrogen deficiency. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(5):81–84. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro20171175181-84.
57. Costa JAV, Moreira JB, Fanka LS, et al. Microalgal biotechnology applied in biomedicine. In: *Handbook of Algal Science, Technology and Medicine*. Academic Press; 2020. P. 429–439.
58. Alamdari H, Moghaddam DB, Amini AS, et al. The Application of a Reduced Dye Used in Orthopedics as a Novel Treatment against Coronavirus (COVID-19): A Suggested Therapeutic Protocol. *The Archives of Bone and Joint Surgery*. 2020;8:(Covid-19 Special Issue):291–294. doi: 10.22038/abjs.2020.47745.2349.
59. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. (In Press). doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040.
60. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol 05-14-2020 evms.edu/covidcare. Available from: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Даренская Марина Александровна, д.б.н. [*Marina A. Darenskaya*, PhD in Biology]; адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva str., 664003, Irkutsk, Russia]; e-mail: marina_darenskaya@indox.ru, SPIN-код: 3327-4213, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор, академик РАН [*Liubov I. Kolesnikova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, SPIN-код: 1584-0281, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey I. Kolesnikov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, SPIN-код: 1752-6695, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>