

МИКРОНУТРИЕНТЫ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ПУБЛИКАЦИЙ ПО COVID-19 И БЕЛКОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЫ ПРОТЕОМА ЧЕЛОВЕКА

О.А. Громова^{1,2*}, И.Ю. Торшин^{1,2}, В.Ф. Учайкин³

¹ ФИЦ ИУ РАН, Институт Фармакоинформатики, г. Москва

² Центр хранения и анализа больших данных (ЦХАБД), МГУ, г. Москва

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Резюме

«Неожиданно» возникшая пандемия COVID-19 указывает на необходимость проведения комплексных программ по поддержке врожденного противовирусного иммунитета на уровне популяций. Одним из важнейших направлений в данной области является компенсация сочетанных микронутриентных дефицитов, повсеместно распространенных среди россиян. В работе представлены результаты систематического компьютерного анализа всех доступных к настоящему моменту публикаций по коронавирусам (17362 публикаций в PUBMED), в т.ч. по коронавирусу SARS-CoV-2, вызывающему атипичную вирусную пневмонию COVID-19 (2920 публикаций в PUBMED). Результаты анализа текстов публикаций, проведенного методами искусственного интеллекта на основе топологической теории распознавания, позволяют утверждать, что для повышения эффективности терапии и профилактики COVID-19 необходимы ослабление эффектов т.н. «цитокинового шторма» и усиленная компенсация имеющихся у пациента коморбидных патологий. Повышение обеспеченности такими микронутриентами, как цинк, витамины D, E, C, A, нутрицевтиками ресвератролом, куркумином, омега-3 ПНЖК, рутозидом, может улучшать резистентность организма человека к коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Кроме микронутриентов, для блокады «цитокинового шторма» возможно использовать блокаторы H1 гистаминовых рецепторов 2-го поколения (лоратадин и др.). В соответствии с протеомными данными, для поддержания уровней и активности интерферон-зависимых белков противовирусной защиты организма и для ослабления эффектов «цитокинового шторма» принципиально важны цинк, магний, марганец и витамин PP.

Ключевые слова: коронавирусы, системная биология, искусственный интеллект, микронутриенты, интерфероны I-й группы

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: О.А. Громова, И.Ю. Торшина, В.Ф. Учайкин/Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против коронавирусов: результаты систематического компьютерного анализа публикаций по COVID-19 и белков противовирусной защиты протеома человека /Фармакология & Фармакотерапия/2020/1. с. 9-25.

DOI 10.46393/2713-2129_2020_1_9

MICRONUTRIENTS SUPPORTING INNATE IMMUNITY AGAINST CORONAVIRUSES: RESULTS OF A SYSTEMATIC COMPUTER ANALYSIS OF PUBLICATIONS ON COVID-19 AND HUMAN PROTEOME ANTIVIRAL PROTEINS

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin^{1,2}, V.F. Uchayki³

¹ FIC IU RAS, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow

² Center for Storage and Analysis of Big Data (TsKHABD), Moscow State University, Moscow

³ Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N.I.

Abstract

The “unexpectedly” COVID-19 pandemic indicates the need for comprehensive programs to support congenital antiviral immunity at the population level. One of the most important areas in this area is the compensation of combined micronutrient deficiencies, which are widespread among Russians. The paper presents the results of a systematic computer analysis of all currently available publications on coronaviruses (17362 publications in PUBMED), including for SARS-CoV-2 coronavirus, which causes atypical viral pneumonia COVID-19 (2920 publications in PUBMED). The results of the analysis of the texts of publications carried out by artificial intelligence methods based on the topological recognition theory suggest that in order to increase the effectiveness of therapy and prevention of COVID-19, weakening of the so-called effects is necessary. “Cytokine storm” and enhanced compensation of the patient's comorbid pathologies. Increasing the availability of micronutrients such as zinc, vitamins D, E, C, A, nutraceuticals resveratrol, curcumin, omega-3 PUFAs, rutoside, can improve the resistance of the human body to coronavirus infection SARS-CoV-2. In addition to micronutrients, it is possible to use blockers of the H1 histamine receptors of the 2nd generation (loratadine, etc.) to block the “cytokine storm”. According to proteomic data, zinc, magnesium, manganese and vitamin PP are fundamentally important for maintaining the levels and activity of interferon-dependent antiviral defense proteins and for attenuating the effects of the “cytokine storm”.

Key words: coronaviruses, system biology, artificial intelligence, micronutrients, interferons of the 1st group learning, systems biology, ecocystin.

Correspondence address: Olga Alekseevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

For citation: For citation: O.A. Gromova, I.Yu. Torshina, V.F. Uchaykin/Micronutrients supporting innate immunity against coronaviruses: results of a systematic computer analysis of publications on COVID-19 and antiviral proteins of the human proteome /Pharmacology & Pharmacotherapy/2020/1. s. 9-25

DOI 10.46393/2713-2129_2020_1_9

Введение

Инфекция COVID-19 (МКБ-10 U07.1), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (код генома NC_045512.2 по NCBI), опасна высокой контагиозностью (в 2 раза выше, чем при гриппе) и осложнениями, включающими тяжёлую пневмонию и острую дыхательную недостаточность. Отсутствие вирус-специфической терапии, особенно в случае тяжёлых форм течения инфекции (15% случаев), также связано с повышением риска летального исхода.

В настоящее время пандемия COVID-19 активно исследуется: к апрелю опубликовано почти 3000 публикаций по COVID-19. Изучение отдельных публикаций из данного массива по отдельности не дает четких ответов на важные вопросы: (1) в чем принципиальные отличия между SARS-CoV-2 и другими коронавирусами, указывающие на конструктивные выводы для практической медицины? (2) Почему вирус затрагивает преимущественно людей пожилого возраста? Почему высока смертность пожилых пациентов от заболевания? (3) Каким образом следует осуществлять поддержку иммунитета на уровне популяций, которая способствовала бы эффективной профилактике COVID-19 (или, по крайней мере, снижала бы тяжесть заболевания)?

В связи с COVID-19 часто вспоминается пандемия т.н. «инфлюэнзы» 1918–1920 годов, вызванная вирусом гриппа. По разным данным, пандемия инфлюэнзы вызвала смертность почти 2% населения планеты [1]. В подавляющем большинстве случаев пандемия инфлюэнзы вспоминается не с целью извлечения важных уроков, а с целью эмоционального давления на читателя. Практически полное отсутствие адекватной аналитики по данному вопросу связано не только со склонностью тех или иных авторов к эмоциональным манипуляциям, но и с глубокими пробелами в клинической медицине и, в частности, с недостаточно глубоким непониманием концепции коморбидности патологий.

Коморбидность, т.е. совместная встречаются нескольких различных патологий (как правило, хронических), устанавливается на основании анализа таблиц данных индивидуальных пациентов в рамках крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований (см. примеры в работах [2–4]). К сожалению, такого рода таблицы практически недоступны в случае пандемии начала 20-го века, произошедшую в эпоху, весьма далекую от "цифровизации" и "больших данных". Тем не менее, отдельные факты

указывают на то, что пандемия начала 20-го века протекала на фоне тяжелейших микронутриентных дефицитов.

Так, преобладание цинги в начале 20-го века является указанием на поппляционный **дефицит витамина С**. Напомним, что клинические проявления при цинге (ломкость и кровоточивость сосудов), результат сочетанного дефицита витамина С и витамина Р (флавоноид, полифенол, рутозид, и его (рутозида) производных – кверцетина). Общеизвестные факты о высокой популяционной распространенности ракита и туберкулёза в начале 20-го века указывают на **глубокий дефицит витамина D** [5] у широких слоев населения. Имеются косвенные указания на то, что солнечное УФО-Б излучение и, соответственно, повышенная обеспеченность витамином D способствовали снижению смертности от пандемии 1918–1919 годов в США. В работе [6] был проведен анализ соответствующих данных статистики для 12 городов США. Установлены корреляции между суммарной дозой УФО-Б, снижением смертности от гриппа ($r=-0.72, p=0.009$) и пневмонии как осложнения гриппа ($r=-0.77, p=0.005$) в летнее и в зимнее время.

Исследования взаимосвязей между коморбидными состояниями и нутриентными дефицитами проводятся достаточное длительное время. Российские исследования, проведенные за последние десять лет, показали, что, например, недостаточность магния является ядром множественных коморбидных патологий, включая артериальную гипертонию (АГ), сахарный диабет (СД2) и другие сердечно-сосудистые состояния, а также заболевания, протекающие на фоне повышенного уровня хронического воспаления [7].

Российские исследования, проведенные за последние десять лет, показали, что, например, недостаточность магния является ядром множественных коморбидных патологий, включая артериальную гипертонию (АГ), сахарный диабет (СД2) и другие сердечно-сосудистые состояния, а также заболевания, протекающие на фоне повышенного уровня хронического воспаления.

Крупномасштабные исследования показали, что ситуация с обеспеченностью населения различных стран различными витаминами и микроэлемента-

ми крайне неблагоприятная. Даже в достаточно здоровых группах (например, женщины репродуктивного возраста) всеми витаминами и эссенциальными микронутриентами обеспечены всего 5% обследованных [8]. В результате этих исследований были выявлены множественные ассоциации между микронутриентными дефицитами и т.н. «болезнями цивилизации» (АГ, СД2 и др. – всего более 40 диагнозов по МКБ-10).

Крайне интересно отметить, что ситуация с реальной обеспеченностью микронутриентами населения практически одинакова и в странах «более обеспеченной» Западной Европы, и в России [2, 3, 8]. Данные литературы по отдельным микронутриентам показывают схожую неблагоприятную картину в США, Китае и Индии (см. примеры в монографиях) [5, 9, 10]. Поэтому заявления вроде «витамины не нужны, а нужны солнце воздух и вода», «витамины обогащают только их производителей» и т.п. являются лженаучными информационными «фейками» и, возможно, платной провокацией [11].

В случае COVID-19/SARS-CoV-2 было показано, что оценка нутриционального статуса пациентов обязательна перед применением тех или иных подходов к фармакотерапии (многие из которых, вообще говоря, отличаются высокой токсичностью). В частности, китайские коллеги рекомендуют дотации витаминов А, С, D, E, витаминов группы В, цинка, селена, железа и омега-3 ПНЖК [12] в качестве нутрициональной поддержки в период пандемии [12]. Адекватная обеспеченность этими и другими микронутриентами может также снижать инфицирования [13].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа всей имеющейся научной литературы по коронавирусам. По запросу «COVID-19» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 2920 ссылок, по запросу «*betacoronavirus OR coronaviruses OR coronaviridae*» – 17362 ссылок. Мы осуществили систематический компьютерный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [14, 15] и метрического подходов к задачам распознавания и классификации [16, 17].

Результаты систематического компьютеризированного анализа

В ходе систематического анализа литературы были выделены 85 информативных биомедицинских терминов, отличающихся публикации по COVID-19/SARS-

CoV-2 от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 15702 статей, найденных по запросу «(betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae) NOT COVID-19».

Аннотация полученных терминов по соответствующим молекулярно - био-

логическим процессам (в соответствии с международной номенклатурой GO – Gene Ontology) [18] позволила выделить 49 наиболее информативных терминов, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2, чем в контроле (в 3-8 раз чаще, Р<0.05 для каждого из 49 терминов). В

результате, была получена своего рода «карта» молекулярной патофизиологии инфекции COVID-19, включающая эти 49 молекулярных механизмов, ряд микронутриентов и коморбидных патологий.

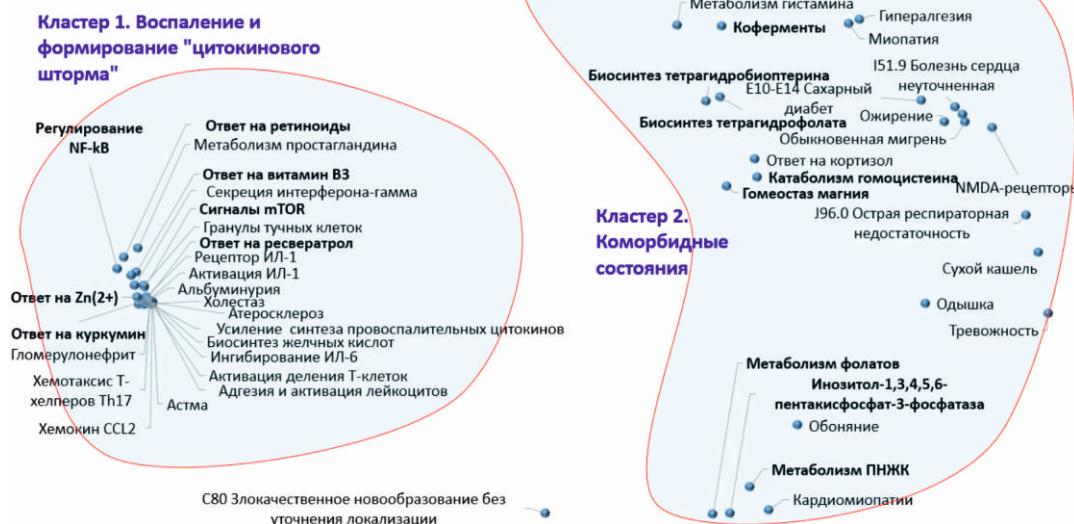


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы, синдромы и соответствующие биологические процессы. Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов (см. коды в тексте).

Анализ диаграммы на рис.1 методом метрических сгущений [14] показал, что наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие публикации по COVID-19/SARS-CoV-2, сгруппированы в два кластера: кластер 1 – «Воспаление и формирование «цитокинового шторма» и кластер 2 – «Коморбидные состояния». Эти два кластера указывают на «тактический» (кластер 1) и на «стратегический» (кластер 2) подходы к профилактике и терапии COVID-19.

Формирование т.н. «цитокинового шторма» (см. далее) является характерной особенностью COVID-19, приводящей к стремительному и тяжелому течению заболевания, в т.ч. к необходимости применения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Поэтому, тактически важным является подавление или максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает темп/тяжёлость течения COVID-19 и риск летального исхода.

Формирование т.н. «цитокинового шторма» является характерной особенностью COVID-19, приводящей к стремительному и тяжелому течению заболевания, в т.ч. к необходимости применения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Поэтому, тактически важным является подавление или максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает темп/тяжёлость течения COVID-19 и риск летального исхода.

Наличие в организме пациента хронического воспаления (ключевые слова гломерулонефрит, альбуминурия, холестаз, атеросклероз) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов (GO:1900017), в т.ч. ИЛ-1 (GO:0004909, GO:0004908), CCL2 (GO:0035715), ИЛ-6 (GO:0070104),

интерферона-гамма (GO:1902715), усиливает адгезию и активацию лейкоцитов (GO:0050902), приводит к распаду гранул тучных клеток (GO:0042629). Эти процессы регулируются сигнальными каскадами mTOR (GO:0031929), NF-kB (GO:1901222) и метаболизмом простагландинов (GO:0006693). При нарушении регуляции этих каскадов происходит лавинообразное нарастание описанных выше процессов, в результате чего и формируется «цитокиновый шторм». Дизрегуляция этих сигнальных каскадов более выражена при дефицитах цинка (GO:0071294), витамина А и других ретиноидов (GO:0071300), витамина В3 (GO:0033552), полифенольных нутрицевтиков ресвератрола (GO:1904638) и куркумина (GO:1904644). Регулирование каскада NF-kB (GO:1901222) может также осуществляться посредством нутрицевтиков глюказамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС) [19] и витамина D [5].

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация коморбидных патологий (кластер 2), многие из которых связаны с хроническим воспалением.

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация коморбидных патологий (кластер 2), многие из которых связаны с хроническим воспалением. Кроме очевидной симптоматики вирусной пневмонии (J12.9 Вирусная пневмония, сухой кашель, одышка, нарушения обоняния, J96.0 Острая респираторная недостаточность), более тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с кардиомиопатиями, ожирением, наличием диагнозов I10 Эссенциальная гипертензия, I51.9 Болезнь сердца неуточнённая, сахарный диабет (E10-E14 по МКБ-10) и неврологической симптоматики (гипералгезия, усталость, тревожность, обыкновенная мигрень). Эти патологии взаимосвязаны с хроническим воспалением (GO:0001692 Метаболизм гистамина, GO:0042095 Биосинтез интерферона-гамма, GO:0043418 Кatabолизм гомоцистеина, GO:0004972 NMDA-рецепторы), в т.ч. с факторами, сконцентрированными в Кластере 1.

Снижение избыточного хронического воспаления может осуществляться посредством производных кортизола (GO:0051414), салицилатами (GO:0009751) повышения обеспеченности такими микронутриентами, как фолаты (GO:0046654, GO:0009396), витамин D (GO:0008434), витамин B1 (GO:0010266), магний (GO:0010961), омега-3 ПНЖК (GO:0033559), инозитол (GO:0030351) и L-аскорбатом (GO:0019852).

Таким образом, в результате проведенного анализа были выделены 49 наиболее информативных молекулярно-биологических терминов, достоверно отличающих публикации по COVID-19 от публикаций по другим коронавирусам. Дополнительные таргетированные поиски по БД PUBMED позволили уточнить взаимосвязи между патофизиологией COVID-19 и обеспеченностью различными микронутриентами.

Далее последовательно рассматриваются (1) особенности клинического течения COVID-19 (в т.ч. взаимосвязи COVID-19 и хронических коморбидных патологий), (2) молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы и «цитокиновый штурм», (3) молекулярная биология вируса SARS-CoV-2, (4) подходы к фармакотерапии COVID-19, (5) результа-

ты протеомного анализа микронутриент-зависимых белков противовирусной защиты, (6) роли таких важнейших микронутриентов, как цинк, магний и витамин D, а также (7) взаимосвязи между микронутриентами и психологическими последствиями COVID-19.

Особенности клинического течения COVID-19

В отличие от ранее известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), SARS-CoV-2 характеризуются более высокой контагиозностью и большей скоростью распространения в популяциях [20]. Типичными симптомами COVID-19 являются субфибрилитет (температура более 37,5°C, отмечена у 88,7% пациентов), кашель (67,8%), одышка (18,7%), миалгия или артрит (14,9% случаев), головная боль (13,1%); возможны симптомы гастроэнтерита, включающие диарею, тошноту и рвоту. В отличие от сезонного гриппа, гораздо реже встречаются боль в горле (13,9%) и заложенность носа (4,8%) [21]. SARS-CoV2 также характеризуется высокой тропностью к нейронам ствола головного мозга, в котором расположен дыхательный центр [22].

Типичными осложнениями COVID-19 являются острый респираторный дистресс-синдром (17–29%), острая дыхательная недостаточность (8%), острая почечная недостаточность (7%), аритмии (7–12%), сепсис (6–8%). У 71% погибших от COVID-19 установлено диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови [21].

Рентгенографическая картина изменений в лёгких при COVID-19 характеризуется двухсторонними помутнениями по типу «матовое стекло» с распределением в нижних долях обоих лёгких и в средней доле правого лёгкого, а также утолщениями перегородки, плевры и субплеврального пространства, признаками бронхэкстазии [23, 24].

Рентгенографическая картина изменений в лёгких при COVID-19 характеризуется двухсторонними помутнениями по типу «матовое стекло» с распределением в нижних долях обоих лёгких и в средней доле правого лёгкого, а также утолщениями перегородки, плевры и субплеврального пространства, признаками бронхэкстазии.

Наличие характерных для COVID-

19 нарушений структуры тканей легких и тяжелого течения инфекции ассоциируется со сниженной оксигенацией крови ($P<0.001$), более частой встречаемостью кашля, субфибрилитета, головной боли, более высокими уровнями общего билирубина, креатинкиназы, ЛДГ, СРБ ($P<0.05$) [25], а также с наличием коморбидных патологий (у 28,8% обследованных).

Анализ 72314 случаев заболеваний в Центре по контролю и предотвращению заболеваний КНР показал, что в 87% случаев заболевшие COVID-19 были в возрасте от 30 до 79 лет, и только 2% – дети и подростки [26] (данные на 11.02.2020). В США более 30% пациентов – пожилые люди старше 65 лет и именно эта подгруппа пациентов формирует 80% летальных исходов [27]. По российским данным, 50% пациентов с COVID-19 моложе 40 лет (сайт МЗ РФ [28]).

Очень важно заметить, что инфекция COVID-19 ассоциирована не только с нарушениями дыхательной системы, но и с дисфункцией других систем органов. Инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина) [29], которые также ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии и с наличием симптоматики со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) [30].

Пациенты с COVID-19 характеризуются прокоагуляционным профилем крови. Нарушения профиля свертываемости крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибринина) ассоциированы с более высоким риском смертности от COVID-19 [31]. Повышенные уровни плазмина соответствуют усилиению фибринолиза и повышению уровней D-димера у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32]. Заметим, что повышенные уровни плазмина и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, т.к. плазмин человека может «разрезать» соответствующий сайт S-белка вируса SARS-CoV-2, что повышает его вирулентность [32]. В исследовании, проведённом в госпитале Уханьского университета, было показано, что уровни D-димера и продуктов деградации фибринина были тем выше, чем тяжелее было течение инфекции [33]. Очевидно, что если до инфицирования COVID-19 у пациента уже сформировался прокоагуляционный профиль, то он будет существенно утяжелять течение инфекции.

Вследствие дисфункции лёгких у достаточно большого числа пациентов с COVID-19 падает оксигенация крови. Анализ данных пациентов с COVID-19 из Уханя (n=69) показал, что у пациентов с

большим числом коморбидных состояний, более высокими уровнями ИЛ6, ЛДГ, СРБ значения насыщенности крови кислородом (SpO_2) не достигали 90%. Сниженная оксигенация крови также была ассоциирована с более высокой смертностью [34]. С риском смертности также были ассоциированы более высокий ИМТ (88% ИМТ $>25 \text{ kg/m}^2$) и лактат-ацидоз крови ($P<0.001$) [35].

Взаимосвязь течения COVID-19 с коморбидными патологиями

В предыдущих разделах были упомянуты взаимосвязи COVID-19 с нарушениями коагуляции крови, функции печени, оксигенации крови и стремительным развитием воспалительных реакций. Эти взаимосвязи особенно выражены при наличии у пациента нескольких коморбидных патологий, которые повышают риск быстрой прогрессии, тяжелого течения и летального исхода при инфекции COVID-19. Факторы риска смертности от COVID-19 включают наличие АГ, СД2, ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных патологий [36]. Среди пациентов с COVID-19 на фоне СД2 чаще формируются критические состояния, требующие вмешательства реаниматологов [37].

Наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов.

Очевидно, что именно наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов. Например, в многоцентровом китайском исследовании ($n=280$) доля пациентов старше 65 лет достоверно выше среди тяжелых случаев (59%), чем у пациентов с лёгким течением инфекции (10.2%, $P<0.05$). У 85.5% пациентов с тяжелым течением COVID-19 диагнозы СД2 или ИБС встречались в 7-10 раз чаще ($P=0.042$) [38].

Анализ когорты пациентов ($n=1590$) из 575 госпиталей КНР с лабораторно-подтвержденным SARS-CoV-2 показал, что 25.1% пациентов имели по крайней мере одну коморбидную патологию: гипертонию (16.9%) или СД2 (8.2%). Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являлись хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ, ОР 2.68, 95% ДИ 1.42-5.03), СД2 (ОР 1.59, 95% ДИ 1.03-2.45), АГ (ОР 1.58, 95% ДИ 1.07-2.32) и опухолевые заболевания (ОР 3.50, 95% ДИ 1.60-7.64). Риск при наличии одного коморбид-

ного состояния повышался в 1.8 раза (ОР 1.79, 95% ДИ 1.16-2.77), при наличии двух и более – в 2.6 раза (ОР 2.59, 95% ДИ 1.61-4.17) [39].

Мета-анализ 8 клинических исследований пациентов с COVID-19 ($n=46248$) подтвердил, что наиболее распространенными коморбидными состояниями были АГ (17%), СД2 (8%), ИБС (5%), хронические заболевания лёгких/бронхов. Коморбидные состояния соответствовали увеличению риска тяжелого течения инфекции COVID-19: АГ – в 2.4 раза (95% ДИ 1.5-3.8), респираторные – в 2.5 раза (95% ДИ 1.8-3.4), ИБС – в 3.4 раза (95% ДИ 1.88-6.22) [40].

Молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы и «цитокиновый штурм»

К развию ОРВИ приводят около 200 возбудителей (вирус парагриппа, гриппа, адено-вирусы, риновирусы, герпесвирусы, вирусы Коксаки, коронавирусы). Острая фаза воспаления при респираторно-вирусной инфекции сопровождается отеком слизистой носа и бронхов разной степени выраженности; у пациентов с аллергическим фоном происходит усиленный выброс гистамина и брадикинина из тучных клеток слизистых и из базофилов крови.

Инфекция COVID-19 отличается тем, что описанные выше процессы протекают гораздо в более острой форме, чем при обычном сезонном гриппе. Для COVID-19 характерно формирование т.н. «цитокинового шторма» – лавинообразного повышение многочисленных маркеров воспаления (СРБ, ИЛ6, IFN- γ и др.), которое сопровождается усилением апоптоза лимфоцитов и более тяжёлым течением инфекции [41]. Такие «цитокиновые штормы», по всей видимости, особенно опасны для пожилых пациентов и являются причиной повреждений лёгких типа «матовое стекло» [23].

С точки зрения динамики, «цитокиновый штурм» при COVID-19 можно сравнить с тахикардией по типу «пирэт» у пациентов с синдромом удлиненного QT. «Пирэт» начинается внезапно, приводит к острой недостаточности гемодинамики, а при отсутствии лечения – к летальному исходу.

Причиной формирования «цитокинового шторма» при COVID-19 является непосредственное взаимодействие вирусных частиц с толл-подобными рецепторами с последующей активацией провоспалительного сигнального каскада NF-кВ. Активация толл-рецепторов вызывает

секрецию про-интерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1 и активации на инфламмосоме с образованием активного ИЛ-1 β . ИЛ-1 β – медиатор воспаления, стимулирующий развитие фиброза лёгких. Ингибиование эффектов ИЛ-1 β и ИЛ-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, связанных с воспалением, в т.ч. при атипичной вирусной пневмонии. Противовоспалительные эффекты ИЛ-37 на провоспалительный ИЛ-1 β осуществляются посредством ингибирования сигнального белка mTOR и повышения активности аденоzinомонофосфаткиназы (AMPK) [42].

Снижение риска формирования «цитокинового шторма» при COVID-19 следует осуществлять противовоспалительными средствами (в частности, направленными против избыточной активации NF-кВ). Для этой цели применимы различные нутрицевтики. Например, витамин D способствует синтезу антимикробного пептида кателецидина и снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов, который стимулирует развитие «цитокинового шторма» [6]. «Цитокиновый штурм» может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина C [43]. Поскольку активность каскада NF-кВ блокируется молекулами хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата [19], эти нутрицевтики также могут быть применимы при COVID-19.

Подходы к фармакотерапии COVID-19

В настоящее время, активно разрабатываются подходы к терапии коронавирусной инфекции COVID-19. Потенциальные лекарства против SARS-CoV-2 могут ингибировать вирусные белки: спайк-белок, белок капсида, мембранный белок, протеазу, нуклеокапсидный белок, гемагглютинин эстеразу, геликазу. Однако, высокая вариабельность эпитопов этих вирусных белков, обусловленная высокой частотой ошибок при репликации вирусов [44], является существенным препятствием для разработки эффективных лекарств и вакцин против SARS-CoV-2 [45].

Известные противовирусные препараты лопинавир, ритонавир сакинавир, используемые в терапии СПИДа, могут ингибировать протеазу SARS-CoV-2 [46]. Однако, эти препараты отличаются высокой токсичностью, неприемлемой для пациентов с множественными коморбидными патологиями. Кроме того, результаты клинических исследований этих препаратов недоказаны – например, в многоцентровом китайском исследовании лопинавир и ритонавир не дали никаких преимущ-

ществ по сравнению со стандартным уходом за пациентами [47].

Противовоспалительную терапию с применением кортикоステроидов следует проводить с крайней осторожностью, особенно у пациентов с грибковой флорой. Кроме того, лечение COVID-19 кортикостероидами может парадоксальным образом спровоцировать «цитокиновый шторм», явиться причиной морфологических повреждений лёгких и острого респираторного дистресс-синдрома [48]. Торможение развития «цитокинового шторма» может осуществляться блокадой рецептора ИЛ-6 моноклональными антителами [49].

В настоящее время в различных странах, в т.ч. в России, ведутся клинические апробации противомалярийных препаратов хлорохина, гидроксихлорохина и др., которые показали эффективность против вируса *in vitro* [50]. Хотя применение этих препаратов может снизить время пребывания в стационаре, их использование ограничено токсичностью и необходимостью подбора индивидуальных дозировок [51].

Для снижения летальности от COVID-19 целесообразно применение противовоспалительной и антикоагулянтной терапии.

Для снижения летальности от COVID-19 целесообразно применение противовоспалительной и антикоагулянтной терапии. Взаимосвязь тяжести течения инфекции COVID-19 с хроническим воспалением позволяет рассматривать некоторые из противоревматических лекарств как средства-кандидаты [52]. К последним относятся упоминаемые ранее ХС/ГС, которые блокируют сигнальный каскад NF-кВ. Антикоагулянтная терапия никомолекулярным гепарином ассоциирована со снижением смертности от тяжелых форм COVID-19, протекающего на фоне повышенных уровней D-димера [53].

Возможно использование антигистаминных препаратов, которые обычно применяются в терапии острых и хронических инфекционных заболеваний, при аллергических и псевдоаллергических реакциях, для профилактики нежелательных эффектов вакцинации, в начальном остром периоде вирусных инфекций [54]. Антигистаминные препараты действуют как антагонисты гистаминовых рецепторов 1-го типа и блокируют дегрануляцию тучных клеток. Антигистаминные препараты 1-го поколения (димедрол, супрастин и др.) отличаются серьезными нежелатель-

ными эффектами, в т.ч. выраженной седацией, сухостью слизистых дыхательных путей, сниженным мукоцилиарным клиренсом и повышением вязкости мокроты [55]. У пожилых пациентов антигистаминные препараты 1-го поколения повышают риск развития мерцательной аритмии. Антигистаминные препараты 2-го поколения лоратадин и бета-гистин отличаются наименьшим риском развития аритмических осложнений [56]. Важно отметить, что лоратадин тормозит один из главных путей развития «цитокинового шторма» – каскад NF-кВ [57].

Потенциально в терапии COVID-19 могут использоваться противовирусные препараты, показавшие себя в терапии других коронавирусных инфекций и гриппа. Исследование 10 клинических изолятов SARS-коронавируса показало, что рибавирин, лопинавир, ремантадин проявляют противовирусную активность на разных культурах клеток *in vitro* [58]. Ремантадин воздействует на вирусы гриппа, снижая их контагиозность, гемагглютинацию, нейроаминидазную активность вирусов. При этом отмечается снижение синтеза вирусных белков (M-белка, спайк-белка), снижение матурации гемагглютинина и снижение числа спайк-белков на поверхности вириона [59]. Ремантадин в дозах 4.5 мг/кг/сут используется в лечении гриппа А и гриппа В у детей, в т.ч. при смешанных инфекциях. Противовирусный эффект особенно заметен уже в первые три дня заболевания [60]. Российский препарат «АнвиМакс» включает ремантадина гидрохлорид (50 мг), лоратадин (3 мг), кальция глюконат (100 мг), который проявляет антиаллергические свойства, рутозид (20 мг) и аскорбиновая кислота (300 мг), которые способствуют торможению острого и хронического воспаления. Компоненты взаимодополняют действие друг друга. Важно подчеркнуть, что сочетание лоратадина и таких компонентов, как витамин С, рутозид, снижают интенсивность «цитокинового шторма».

Результаты протеомного анализа микронутриент-зависимых белков противовирусной защиты человека

Коронавирусы – это РНК-вирусы с одноцепочечной РНК, вирион которых содержит особенные спайк-белки (от англ. spike – шип, острие, острый выступ). «Цитокиновый шторм» является одним из последствий особенностей молекулярной биологии коронавируса SARS-CoV-2, т.к. белки вириона в каком-то смысле «оптимизированы» для взаимодействия с толлподобными рецепторами. РНК-вирусы отличаются высокой степенью мутаций по сравнению с ДНК-вирусами, т.к. вирусные РНК-полимеразы характеризуются низким потенциалом к исправлению ошибок копирования РНК [61]. Поэтому разработка эффективной вакцины к SARS-CoV-2 весьма проблематична [45] и может занять длительное время. Соответственно, наиболее перспективным направлением профилактики/терапии COVID-19 является поддержка врожденного противовирусного иммунитета.

В протеоме человека содержится более 35000 белков, из которых 19820 аннотированы (т.е. для них известны биологические роли). Проведенные нами поиски по базам данных протеома человека (NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, Human Proteome Map (HPM), BIOCYC-HUMAN и др.) показали, что многие из 19820 белков протеома участвуют во врожденной противовирусной защите организма.

Системно-биологический анализ 19820 аннотированных белков протеома человека посредством метода функционального связывания [62] был проведен с использованием 568 функциональных категорий номенклатуры GO (Gene Ontology), описывающих процессы противовирусной защиты организма. Было выделено 820 белков, так ли иначе вовлеченных в защиту организма против вирусов. Из 820 белков для 178 белков требуются те или иные кофакторы (цинк, магний, производные витаминов и др.). При этом, 21 из 178 белков защищают организм непосредственно от одноцепочечных РНК-вирусов, в т.ч. SARS-CoV-2.

«Цитокиновый шторм» является одним из последствий особенностей молекулярной биологии коронавируса SARS-CoV-2, т.к. белки вириона в каком-то смысле «оптимизированы» для взаимодействия с толлподобными рецепторами. РНК-вирусы отличаются высокой степенью мутаций по сравнению с ДНК-вирусами, т.к. вирусные РНК-полимеразы характеризуются низким потенциалом к исправлению ошибок копирования РНК. Поэтому разработка эффективной вакцины к SARS-CoV-2 весьма проблематична.

Ген	Белок	Кофактор	Функция белка
ISG20	20 кДа интерферон-стимулированный белок	Mn(2+)	деградирует вирусную РНК белка
OAS1, OAS2, OAS3	Олигоаденилатсинтазы	Mg(2+)	активируют рибонуклеазу L, приводит к деградации вирусной РНК
PLSCR1	Фосфолипидная скрамблаза	Ca(2+)	усиление эффектов интерферона-альфа посредством повышения экспрессии генов
PPM1B	Протеинфосфатаза 1B	Mn(2+) Mg(2+)	прекращение ФНО-альфа-опосредованной активации NF-кВ
RIOK3	Серин/тронин-протеинкиназа RIO3	Mg(2+)	синтез интерферонов-I при врожденном иммунном ответе против РНК-вирусов
RNASEL	Рибонуклеаза L	Mn(2+) Mg(2+)	расщепляет одноцепочечные вирусные РНК ингибирует синтез вирусных белков
RSAD2	Виперин	[4Fe-4S], (фолаты)	подавляет отщепление вируса от плазматической мембранны, способствует продукции IFN-β, активации Т-клеток
SAMHD1	ДНК фосфогидролаза	Zn(2+)	расщепляет одноцепочечную вирусную РНК, ограничивает активацию NF-кВ
SIRT1	НАД деацетилаза сиртуин-1	Zn(2+) НАД	деацетилирует и ингибирует NF-кВ
SIVA1	CD27-связывающий белок	Zn(2+)	ингибирует активацию NF-кВ
ZC3H12A	Эндорибонуклеаза MCPBP-1 (регназа-1)	Zn(2+) Mg(2+)	дестабилизирует вирусную РНК, снижает избыточное воспаление
TRIM25	E3 убиквитин лигаза ISG1	Zn(2+), (вит. А)	запуск продукции интерферонов
TRIM5α	E3 убиквитин лигаза	Zn(2+)	тормозит высвобождение вирусной РНК
ZC3HAV1	Антивирусный белок-1 ZAP	Zn(2+)	способствует удалению белковой защиты вирусной РНК
RNF216 TRIM22	E3 убиквитин-лигазы	Zn(2+)	ингибируют репликацию вируса и вызванную вирусом активацию NF-кВ
TRIM26	Белок «кислотный цинковый палец» AFP	Zn(2+)	регулирует продукцию IFN-бета
TNFAIP3	ФНО-индукционный белок 3	Zn(2+)	прекращение активации NF-кВ
ZFP36	Белок-активатор распада мРНК ZFP36	Zn(2+)	подавляет синтез ФНО-альфа в интерферон-индукционных макрофагах

Таблица 1. Белки защиты организма от одноцепочечных РНК-вирусов, активность которых зависит от микронутриентных кофакторов (результаты системно-биологического анализа протеома человека).

Результаты системно-биологического анализа показали, что многие из белков в таблице 1 участвуют в интерферон-*I*-зависимой противовирусной защите организма. Эти белки и соответствующие микронутриенты важны для ингибирования различных стадий жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов. При недостаточной обеспеченности цинком, магнием, марганцем, железом, кальцием и др. соответствующие белки будут неактивными, что ухудшит эффективность интерфероновой системы противовирусной защиты.

Сравним результаты протеомного анализа с результатами полногеномного

анализа витамина D [63] и с жизненным циклом одноцепочечных РНК-вирусов (рис. 2). Холестерин-25-гидроксилаза (CH25H) воздействует на вирусы на ранних стадиях (слияние с мембраной клетки организма-хозяина) и при созревании вирусных белков. IFN-индукционные трансмембранные белки IFITM, экспрессия которых также регулируется витамином D, ингибируют слияние вируса с клеткой. Zn-зависимый белок TRIM5α тормозит высвобождение вирусной РНК. Белок Mx, регулируемый витамином D, блокирует эндоцитарный трафик вирусных частиц и распаковку вирусных рибонуклеокапсидов. Магний-зависимые оли-

гоаденилатсинтазы (OAS), рибонуклеаза L (RNase L), протеинкиназа R (PKR), белки MOV10, IFIT и цинк-зависимый белок ZAP разрушают вирусную РНК и/или блокируют трансляцию вирусных мРНК. Цинк-зависимые белки TRIM22, ISG15, Viperin ингибирывают репликацию вируса или почкование вируса в плазматической мемbrane. Заметим, что флавоноиды – рутозид (рутин, витамин Р) снижают саму возможность вирусов прикрепляться к клеткам дыхательного эпителия, т.к. улучшают защитную структуру гликокаликса альвеолярных эпителеоцитов [9, 11]. Подробнее эффекты рутозида разодраны в отдельном разделе статьи далее.

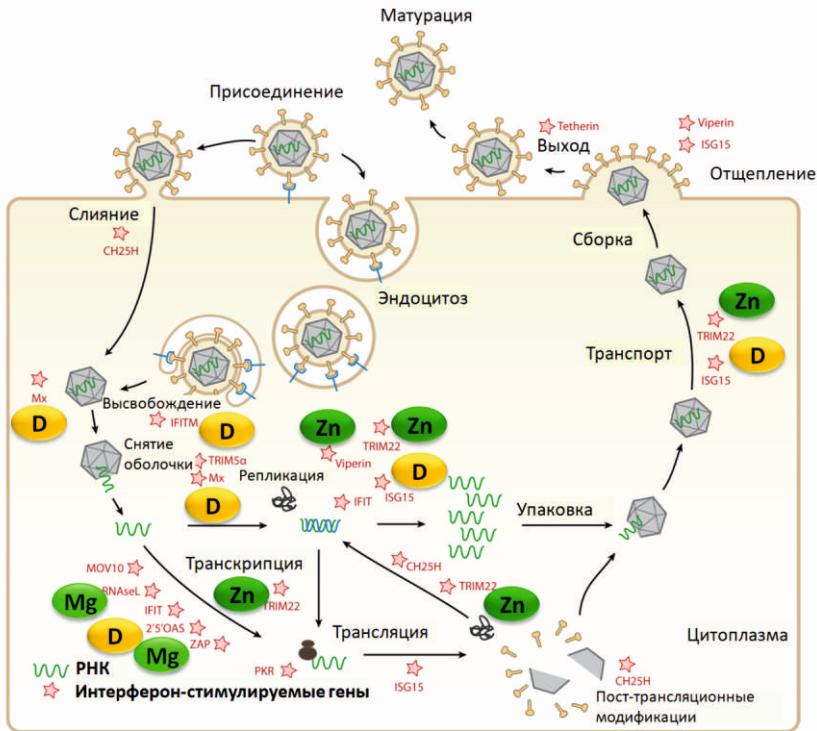


Рис. 2. Механизмы интерферон-зависимой противовирусной защиты, жизненный цикл РНК-вирусов и соответствующие микронутриенты. Звездочками отмечены гены, экспрессия которых стимулируется интерферонами I-ого типа.

Детальный анализ эффекта белков в таблице 1 лежит за рамками настоящей статьи. Рассмотрим ряд отдельных примеров. **Магний- и марганец-зависимая рибонуклеаза L (RNASEL, рис. 3)** – основная эндорибонуклеаза интерферонового противовирусного ответа, которая расщепляет одноцепочечные вирусные РНК. Тем самым, рибонуклеаза L ингибирует синтез вирусных белков, индуцирует другие антивирусные гены, активирует апоптоз инфицированных вирусом клеток [64]. **Марганец-зависимый интерферон-стиму-**

лированный белок ISG20 также является противовирусной рибонуклеазой, которая деградирует одноцепочечные РНК различных вирусов (HCV, HAV и др.) [65].

Не менее пяти цинк-зависимых белков вовлечены в распознавание одноцепочечных вирусных РНК, их переработку и деградацию. Белок «**кислотный цинковый палец**» AFP (TRIM26) регулирует продукцию интерферона-бета, активирует сигнальный белок TBK1 при ответе на вирусную инфекцию [66]. Интерферон стимулирует экспрессию убиквитин ли-

газы ISG15/TRIM25 Zn²⁺, содержащую домен «цинковый палец 147». Убиквитин лигаза ISG15 (рис. 3) опосредует убиквитинирование индуцируемого ретиноидами рецептора DDX58, который распознает 5'-трифосфорилированные одноцепочечные РНК. В результате, усиливается продукция интерферонов I-ого типа [67]. Интересно, что неструктурный белок (NS1) вируса гриппа может взаимодействовать с CCD-доменом ISG15 и блокировать убиквитинирование DDX58.

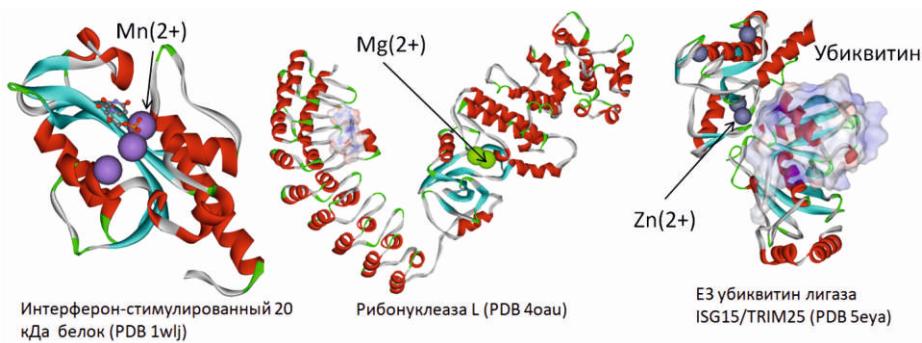


Рис. 3. Примеры пространственных структур микронутриент-зависимых белков защиты от одноцепочечных РНК-вирусов.

Ионы Zn²⁺, образующиеся при частичной диссоциации пиритион-цинка, ингибируют коронавирусную РНК полимеразу, тем самым тормозя репликацию вирусов в культуре клеток [68]. Дотации цинка, ниацина (витамин PP) и селена способствуют сохранению популяций лимфоцитов и противодействуют старению иммунной системы [69]. В эксперименте, дотации цинка и аскорбиновой кислоты бройлерам способствовали росту популяции лимфоцитов [70], устранили коронавирусную диарею у телят [71].

Цинк может снижать острое воспаление, стимулируемое коронавирусной инфекцией. Например, коронавирус TGEV, который вызывает гастроэнтерит у свиней, стимулирует развитие воспаления посредством активации каскада NF-кВ [72]. Цинк способствует снижению активации каскада NF-кВ, поддерживая активность протеинфосфатазы 1B (PPM1B), ДНК фосфогидролазы (SAMHD1), НАД деацетилазы сиртуин-1(SIRT1), Cd27-связывающего белка (SIVA1), Е3 убиквитин-лигазы RNF216, ФНО-индукционного белка TNFAIP3(см. таблицу 1).

Поскольку недостаточное потребление цинка с пищей отмечается у 65%-70% здоровых мужчин и женщин до 40 лет в Западной Европе и у 78%-82% россиян [8], то дотации цинка являются важным неиспользуемым ресурсом повышения иммунитета к COVID-19/SARS-CoV-2.

Коронавирусная инфекция и витамин D

Несмотря на то, что витамин D более известен как «остеотропный витамин», он является одним из важнейших регуляторов иммунитета [73]. Недостаточность витамина D, встречающаяся у 70-80% россиян всех возрастных групп [5], ассоциирована с наличием коморбидным патологий [74], с нарушениями врождённого и приобретённого иммунитета и, как следствие, с повышенным риском инфекционных заболеваний. Кроме того, возникающее на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление существенно снижает резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям респираторной системы (ОРЗ, грипп, ринит, бронхит, обструктивные заболевания лёгких) [75]. Витамин D способствует синтезу antimикробных пептидов (кателецидин, дефенсин-2) и снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, участвующих в развитии «цитокинового шторма» [6].

Недостаточность витамина D (25(OH)D<20 нг/мл) характерна для пациентов с пневмонией [76], острым респираторным дистресс синдромом [74], пневмосклер-

озом [77]. Дотации витамина D (5000...10000 МЕ/сут), позволяющие за несколько недель достигнуть уровней 25(OH)D в сыворотке крови 40-60 нг/мл, могут способствовать снижению риска инфицирования и смертности от COVID-19 [74]. Важно отметить, что повышение уровней 25(OH)D в сыворотке способствует повышению концентрации гемоглобина и улучшению гомеостаза железа у пациентов на ИВЛ [78]. В результате, повышается способность крови переносить кислород и снижается продолжительность пребывания пациентов в стационаре [79].

Адекватная обеспеченность организма витамином D – одна из основ противовирусного иммунитета, в т.ч. против вируса гриппа [80]. Уже к 2010 году была собрана огромная клиническая база, указывающая на антибактериальные и противовирусные эффекты витамина D [81]. Мета-анализ показал, что дотации витамина D облегчают течение инфекций респираторного тракта у взрослых и детей, в т.ч. ОРВИ, вызванных вирусом гриппа [82].

Полученные в работе [63] результаты полигеномного анализа 1,25-дигидроксивитамина-D3 показали, что витамин D регулирует экспрессию 155 белков противовирусной защиты организма. 19 из этих 155 белков имеют непосредственное отношение к защите от одноцепочных РНК-вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2. В частности, витамин D стимулирует экспрессию интерферон-зависимых белков, тормозящих жизненный цикл РНК-вирусов (рис. 2), в т.ч.:

- белки с тетратрикопептидными повторами (гены IFIT1, IFIT3, IFIT5),
- интерферон-регуляторные факторы (IRF1, IRF3, IRF7, IRF9),
- убиквитиноподобный модификатор ISG15,
- 20 кДа экзонуклеаза, стимулируемая интерфероном (ISG20),
- белки устойчивости к миксовирусам, в т.ч. к гриппу (MX1, MX2),
- 2'-5'-олигоаденилатсинглетазы (OAS1, OAS2),
- рецептор ретиноидов RXRA,
- белки-регуляторы противовирусного ответа TRIM22, TRIM38, TRIM56,
- убиквитин, играющий важные роли в поддержании противовирусного иммунитета к РНК-вирусам (UBB, UBC),
- цинковый палец ZNF175, тормозящий репликацию вирусов и др.

Мета-анализ 12 исследований (n=2279) показал, что недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована с более высоким риском инфекций нижнего респираторного тракта. У детей с инфекциями уровни 25(OH)D в сыворотке

крови были, в среднем, на 3.5 нг/мл (95% ДИ 1.8...15.7) ниже, чем у здоровых детей. Также, была установлена корреляция между степенью дефицита витамина D и тяжестью течения заболевания [83].

Мета-анализ 11 плацебо-контролируемых исследований включил 5660 пациентов (возраст 6 месяцев – 95 лет) подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D при вирусных инфекциях дыхательных путей (ОР 0.64, 95% ДИ 0.49-0.84). Защитный эффект был достоверно выше в исследованиях с использованием ежедневного приема витамина (1600 МЕ/сут, 3 мес) по сравнению с «ударной» болюсной дозировкой (100000 МЕ, однократно за 3 мес.). Так, при ежедневном приеме риск инфицирования снижался на 49% (ОР 0.51), а при использовании болюсной дозировки – всего на 14% (ОР 0.86, p=0.01) [84].

У пациентов с сепсисом установлены достоверно более низкие уровни 25(OH) в сыворотке крови, без отличий в уровнях кальция и фосфат-иона. Введение витамина D в комплексную терапию сепсиса у новорожденных снижало балл сепсиса, формируемого В-гемолитическим и золотистым стафилококками, E.coli, гемофильной палочкой [85].

Коронавирусная инфекция и другие микронутриенты

Витамин А. Как было отмечено ранее, ретиноиды индуцируют экспрессию рецептора DDX58, который распознает одноцепочные вирусные РНК и активация которого усиливает продукцию интерферонов I-го типа [67]. Дефициты витаминов А и D, устанавливаемые при измерении уровней ретинол-связывающего белка (RBP) и 25(OH)D в крови, отрицательно сказываются на титрах антител IgM, IgG3, IgG4 и IgA, обеспечивающих иммунную защиту против вируса гриппа [86]. Более низкие уровни ретинол-связывающего белка и 25(OH)D были ассоциированы с более тяжелым течением RS-инфекции и метапневмовирусной инфекции у детей, требующих помещения в отделение интенсивной терапии [87]. Дотации витамина А беременным (10000 МЕ/нед, начиная со 2-триметра беременности и до 6 мес. после родов) при вакцинации в условиях эпидемии гриппа H1N1 приводили к повышению титра антител к вирусу на 38.7% [88]. Даже однократные дотации витаминов А (20000 МЕ) и D (2000 МЕ) могут улучшать отклик на вакцинацию детей против вируса гриппа. При этом, маркеры обеспеченности витаминами А и D дозозависимо коррелировали с титрами антител к вирусу гриппа [89].

БУДЬ ЗДОРОВ!

АНВИ ЗНАЧИТ
Антивирусный



противовирусное,
иммуномодулирующее
и антитоксическое



жаропонижающее,
противовоспалительное



обезболивающее



сосудосуживающее,
антигистаминное



ангиопротекторное

СОСТАВ:

Парацетамол	360 мг
Аскорбиновая кислота	300 мг
Кальция глюконат	100 мг
Римантадин	50 мг
Рутозид	20 мг
Лоратадин	3 мг

*Действующие вещества

РУ № ЛП-001747, РУ № ЛП-001965



Витамин Е. Уровни витамина Е, потребляемого с пищей, существенно влияют на антивирусный иммунитет. В эксперименте дотации витамина Е бройлерам дозозависимо повышали выработку антител к антигенам вируса инфекционного бронхита [90]. Преобладание пожилых среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 обусловлено, в частности, тем, что с возрастом противовирусный иммунитет падает (происходит т.н. «иммуностарение», англ. *immunosenescence*) и падают уровни Т-лимфоцитов. Дотации витамина Е способствуют восстановлению пула Т-лимфоцитов, в т.ч. за счет стимулирования синтеза ИЛ-2 [91, 92], тормозят синтез простагландинов Е2, повышают резистентность к вирусу гриппа [93]. Также отметим, что одной из причин более тяжелого течения COVID-19 у европейцев может быть преобладание дефицита витамина Е в этих популяциях [8]. В России дефицит витамина Е не столь выражен, т.к. витамин Е добавляется в широко используемое в России подсолнечное масло.

Витамин С. В эксперименте, дотации цинка и аскорбиновой кислоты бройлерам в условиях теплового стресса способствовали росту популяции лимфоцитов [70]. «Цитокиновый штурм» при COVID-19 может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина С [43].

Инфицирование РНК-вирусами приводит к нарушению метаболизма миоинозитола (т.н. витамин В8) [94], что способствует обострению течения коморбидных патологий (СД2, метаболический синдром, поликистоз яичников и др.) [95]. Ниацин (витамин PP) и селен, наряду с цинком, способствуют сохранению популяций лимфоцитов и противодействуют иммуностарению [69]. Индуцируемый интерфероном железо-серный белок виперин (RSAD2, см. таблицу 1) участвует в ингибировании широкого спектра ДНК и РНК-вирусов (цитомегаловирус, гепатит С, денге, грипп А, стоматита и т. д.). Подавляя выход новых синтезированных вирусных частиц гриппа А из плазматической мембранны поражённой клетки, виперин способствует TLR7/TLR9-зависимой продукции β-интерферона, повышает активацию Т-клеток типа CD4+ [96].

О возможных ролях пробиотиков и пробиотиков. СД2 является одним из факторов риска тяжелого течения инфекции COVID-19. Для пациентов с СД2 характерны сниженные уровни бактерий *Akkermansia* и бифидобактерий, производящих масляную кислоту [97], что способствует ухудшению состояния барьера-

ного иммунитета ЖКТ. Пациентам с СД2 может быть рекомендована поддержка микробиоты посредством молекул-пребиотиков и определенных штаммов пробиотиков, способствующих продуцированию масляной кислоты [98].

Полифенольные экстракты: нутрицевтический ресвератрол, куркумин, рутозид.

«Цитокиновый штурм», обусловленный нарушениями регуляции провоспалительных каскадов NF-кВ, mTOR, простагландинов и др. (рис. 1), может стихать под воздействием полифенольных нутрицевтиков: ресвератрола (GO:19_04638), куркумина (GO:1904644), флавоноидов (флавоны, изофлавоны, антоцианы, антоцианидины, катехины, кверцетин, рутозид и др.). Полифенолы представляют собой природные антиоксиданты и противовоспалительные средства, проявляющие противовирусные свойства.

Ресвератрол тормозит избыточное воспаление в острой и в хронической фазе. Ресвератрол ингибирует активность арахидонат липоксигеназ, синтезирующих провоспалительные лейкотриены и циклоксигеназ, синтезирующих провоспалительные простагландины, ослабляет эффекты ФНО α посредством снижения активности каскада NF-кВ [99]. Продемонстрирован антиатеросклеротическое действие ресвератрола, обусловленное снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов и ингибированием агрегации бляшек на поверхности эндотелия. Ресвератрол способствует ингибированию агрегации тромбоцитов и процессов окисления липопротеинов [100]. Экспериментальные исследования на моделях СД2 у крыс показали наличие у ресвератрола гипогликемических и гиполипидемических эффектов [101]. Кроме того, ресвератрол подавляет репликацию различных вирусов, в т.ч. простого герпеса [102], цитомегаловируса, вируса ветряной оспы, вируса лихорадки денге [103], гепатита В, зика, вирусов гриппа [104] и ряда коронавирусов. Показано ингибирование ресвератролом репликации коронавируса энтерита, коронавирусов атипичной пневмонии MERS-CoV и SARS-CoV1 [105].

Куркумин способствует повышению экспрессии рецептора витамина D, антиоксидантных и противовоспалительных ферментов глутатион трансферазы, сиртуина-1, рецептора пролифераторов пероксида PPARG и др. Куркумин ингибирует фосфолипазу, липооксигеназу, ЦОГ-2, эффекты лейкотриенов, простагландинов, ФНО α , интерлейкинов ИЛ1 β и ИЛ6 [106]. Куркумин проявляет антибактериальное,

противоопухолевое и противовирусное действие [107] и, при этом, отличается крайне низкой токсичностью (токсических эффектов не установлено при приеме куркумина даже в дозе 8000 мг/сут в течение 3 месяцев).

Флавоноид рутозид (рутин, витамин Р) проявляет противовоспалительные и антиаллергические свойства (ингибитирует высвобождение гистамина, ограничивает образование антигенспецифических антител IgE), улучшает баланс Т-клеток Th1/Th2, поддерживает уровни глутатиона и активность антиоксидантного фермента Cu, Zn-супероксид дисмутазы [108]. Рутозид снижает экспрессию ЦОГ-2, подавляет секрецию провоспалительного цитокина ФНО α и активность сигнального каскада NF-кВ посредством ингибирования mTOR [109]. Образующийся из рутина флавоноид кверцетин проявляет противовирусную активность [110] против различных коронавирусов, вируса лихорадки денге [111], вируса гриппа [112], RS-вируса [113] и др.

Также подчеркнем, что прием полифенольных нутрицевтиков, витаминов и микронутриентов важен еще и потому, что подавляющее большинство современных фармакологических препаратов проявляют выраженные «антититаминные» и «анти микронутриентные» свойства [114]. Хорошо известно, что антибиотики, диуретики, цитостатики вызывают дефицит магния [10]; дефицит витаминов группы В ассоциирован с приемом антибиотиков, эстрогенов, препаратов для химиотерапии и др. Регулярные дотации нутрицевтиков могут не только проявлять противовоспалительный и противовирусный эффекты, но и противодействовать развитию побочных эффектов фармакотерапии.

Например, рутозид тормозит развитие фиброза легких при применении химиотерапевтического средства блеомицина. При воспроизведении блеомициновой модели фиброза легких рутин значительно снижал активность лактатдегидрогеназы, общее количество макрофагов и лимфоцитов, малоновогод иальдегида, повышал содержание глутатиона, активность супероксиддисмутазы в бронхоальвеолярном лаваже. Рутозид уменьшал экспрессию трансформирующего фактора роста бета 1 и других биомаркеров, связанных с фиброзом (Col I, Col III и α-SMA), снижал фибротические изменения в легких, отложение в них коллагена и гидроксипролина [115].



О психологических последствиях COVID-19 и микронутриентах

Объявление в КНР эпидемической ситуации (20 января 2020 года) имело заметные психологические последствия для населения. Эпидемия COVID-19 в КНР стимулировала широкий спектр психологических и психиатрических проблем среди населения, включая панические расстройства, беспокойство и депрессию [116].

Анализ сообщений в социальных сетях на платформе Weibo (китайский аналог одновременно «твиттера» и «фейсбука») методами искусственного интеллекта указал возрастание беспокойства, депрессивных настроений, негодования и падение позитивных эмоций и доверия к жизни. Такие изменения указывают на необходимость благовременной, с опережением профилактики соответствующих психиатрических расстройств [117]. В настоящее время в Китае применяются срочные меры для противодействия нарастающему психологическому кризису среди населения [118].

Действительно, протяженная «добровольная» или «обязательная» самоизоляция (уже не говоря о карантине) отнюдь не способствуют повышению настроения у большинства людей. Поскольку карантинные меры носят массовый характер, у многих людей могут проявляться или обостряться упоминаемые выше нежелательные психологические реакции. При этом важно понимать абсолютную непринимлемость использования «тяжелой» психофармакологии (классических антидепрессантов, седативных средств и др.) в масштабах населения целой страны.

Гораздо более правильным представляется использование «мягкой силы»

– восполнение микронутриентных дефицитов. Среди микронутриентов для психического здоровья особое значение имеет литий, препараты на основе органических солей которого проявляют отчетливое нормотимическое действие. В отличие от многочисленных синтетических транквилизаторов и седативных веществ, действующих на нейрорецепторы, органические соли лития влияют на психическую активность, не блокируя нейрорецепторный аппарат мозга. Литий осуществляет регуляцию нейросинаптической активности за счёт ингибирования ферментов, в т.ч. ответственных за главный метаболический путь деградации гамма-аминомасляной кислоты (ингибиция ГАМК-декарбоксилазы и ГАМК-аминотрансферазы) [119]. Аскорбат лития способствовал достоверному улучшению работоспособности, настроения, снижению доли пациентов с 20% общемозговым стенозом, повышению уровня BDNF и снижению уровней токсических микроэлементов в волосах [120].

В целом, микронутриенты действуют в синергизме с антигистаминными и противовирусными препаратами, существенно усиливая эффективность последних.

Заключение

Стимулирование природного иммунитета весьма важно в терапии COVID-19. Например, в клиническом случае [121] регидратация, проводимая растворами электролитов внутривенно в течение двух недель, способствовала усилению иммунитета и излечению от COVID-19. Систематический анализ показал, что восполнение микронутриентных дефицитов важно для поддержания врож-

денного противовирусного иммунитета.

Восполнение микронутриентных дефицитов необходимо для поддержания противовирусного иммунитета.

В частности, микронутриенты могут быть полезны тактически (профилактика формирования «цитокинового шторма» при COVID-19) и стратегически (компенсация коморбидных патологий, утяжеляющих течение коронавирусной инфекции). Адекватная компенсация коморбидных состояний, ассоциированных с сочетанной недостаточностью многих микронутриентов, является важным резервом снижения смертности при COVID-19 и для повышения эффективности реабилитационных мероприятий после выздоровления.

Для создания благоприятного иммунологического фона, делающего популяцию людей менее уязвимой для COVID-19, необходимо повысить обеспеченность цинком, магнием, марганцем, витаминами D, E, C, PP, фолатами, полифенолами (ресвератролом, куркумином, рутозидом) широких слоёв населения. Активируя врожденный противовирусный иммунитет, дотации этих микронутриентов снижают риск заражения, способствуют более лёгкому течению, повышают качество реабилитации у переболевших COVID-19. Дотации этих микронутриентов важны ещё и потому, что антибиотики, противовирусные препараты, мочегонные и др. снижают биодоступность микронутриентов и стимулируют их интенсивное выведение.

Для создания благоприятного иммунологического фона, делающего популяцию людей менее уязвимой для COVID-19, необходимо повысить обеспеченность цинком, магнием, марганцем, витаминами D, E, C, PP, фолатами, полифенолами (ресвератролом, куркумином, рутозидом) широких слоёв населения. Активируя врожденный противовирусный иммунитет, дотации этих микронутриентов снижают риск заражения, способствуют более лёгкому течению, повышают качество реабилитации у переболевших COVID-19.

Литература:

1. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan;12(1):15-22. doi: 10.3201/eid1201.050979. PMID:16494711
2. Gromova O.A., Torshin I.Y., Kobalava Z.D., Sorokina M.A., Villevalde S.V., Galochkin S.A., Gogoleva I.V., Gracheva O.N., Grishina T.R., Gromov A.N., Egorova E.Y., Kalacheva A.G., Malyavskaya S.I., Mera I.A., Semenov V.A. Deficit of Magnesium and States of Hypercoagulation: Intellectual Analysis of Data Obtained From a Sample of Patients Aged 18-50 years From Medical and Preventive Facilities in Russia. *Kardiologiya.* 2018 Nov 18;58(4):22-35. doi: 10.18087/cardio.2018.4.10106. PMID:30704380
3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустян А.Н., Курицына Н.А., Лавров Н.В., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Семенов В.А., Маявская С.И., Лебедев А.В., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Рудаков К.В. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2019; 5:160-173. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.
4. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Н. Громов, Т.Р. Гришина, А.Г. Калачева, Н.В. Керимкулова, О.А. Лиманова, С.И. Маявская, Н.К. Тетруашвили, В.Н. Серов, В.М. Коденцова, Е.В. Мозговая, О.Н. Грачева. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. *Медицинский алфавит. Современная гинекология.* 2018;6(1):10-23
5. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 568 с.: ил.; 25 см. – Библиогр. в конце гл. – 3000 (1-й з-д 500) экз. – ISBN 978-5-9704-4058-2
6. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol.* 2009 Jul;1(4):215-9. doi: 10.4161/derm.1.4.9063. PMID:20592793
7. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, К.В. Рудаков, У.Е. Грустливая, А.Г. Калачева, Н.В. Юдина, Е.Ю. Егорова, О.А. Лиманова, Л.Э. Федотова, О.Н. Грачева, Н.В. Никифорова, Т.Е. Сатарина, И.В. Гоголева, Т.Р. Гришина, Д.Б. Курамшина, Л.Б. Новикова, Е.Ю. Лисицына, Н.В. Керимкулова, И.С. Владимирова, М.Н. Чекмарева, Е.В. Лялякина, Л.А. Шалаева, С.Ю. Талепоровская, Т.Б. Силинг, В.А. Семенов, О.В. Семенова, Н.А. Назарова, А.Н. Галустян, И.С. Сардарян. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека,* №6, с. 116-129.
8. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(2): 5-15. [Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan S., Kalacheva A.G., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Yudin N.V., Egorova, E.Yu., Belinskaya Yu., Grishin T.R., Gromov N., Fedotov L.E., Rudakov K.V., Gromova O.A. Micronutrient availability and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2014; 13(2): 5-15. (in Russian)].
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019, 672 с., ISBN 978-5-9704-5149-6
10. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 800 с.: ил.; 25 см. – Библиогр. в конце кн. – 3000 экз. – ISBN 978-5-9704-4527-3
11. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах / – Москва: Издательство МЦНМО, 2013. – 693, [2] с.: ил.; 23 см. - Библиогр. в конце гл. – 340 экз. – ISBN 978-5-4439-0088-9
12. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020 May;92(5):479-490. doi: 10.1002/jmv.25707. Epub 2020 Mar 3. PMID:32052466
13. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S.A. Review of Micronutrients and the ImmuneSystem-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020 Jan 16;12(1). pii: E236. doi: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016. T. 26. № 2. C. 274.
15. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016. T. 26. № 3. C. 483-496.
16. Torshin I. Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis,* 2013, vol. 23, No. 2, pp. 319-327.
17. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27 (2):184-199.
18. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res.* Jan 2019;47(D1): D330-D338.
19. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Гоголев А.Ю. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):88-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>
20. Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, Usmani AM, Hajjar W, Ahmed N. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Feb;24(4):2012-2019. doi: 10.26355/eurrev_202002_20379. PMID:32141570
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID:32109013
22. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25728. PMID:32104915
23. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaeezad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 14:1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23034. PMID:32174129
24. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020 Mar 19. pii: 10.1007/s12519-020-00354-4. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4. PMID:32193831
25. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, Ye C, Lu Y, Jin C, Yu G, Jia H, Zhang Y, Sheng J, Li L, Yang Y. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 20. pii: S1201-9712(20)30172-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.040. PMID:32205284
26. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Feb 17;41(2):145-51.
27. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 18. 28. www.rosminzdrav.ru, обращение 10.04.2020
29. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, Ma BY, Liu WY, Huang HH, Yang J, Wang Y, Liu HY, Xu D, Wang JT, Yang JY, Pan HQ, Zou SQ,

- Li FJ, Lei JQ, Li X, He Q, Gu Y, Qi XL. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020 Feb 20;28(2):148-152. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003. PMID:32077660
30. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020 Mar 24. pii: gutjnl-2020-320926. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID:32213556
31. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID:32073213
32. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. Physiol Rev. 2020 Jul 1;100(3):1065-1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020. Epub 2020 Mar 27. PMID:32216698
33. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0188. PMID:32172226
34. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 16. pii: 5807944. doi:10.1093/cid/cia272. PMID:32176772
35. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, He MA, Cheng LX, Huang K, Zeng QT. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020 Mar 2;48(0):E004. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105. PMID:32120458
36. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763846. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID:32219363
37. Ma WX, Ran XW. [The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Mar;51(2):146-150. doi:10.12182/20200360606. PMID:32220179
38. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/joim.13063. PMID:32220033
39. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. doi:10.1183/13993003.00547-2020. PMID:32217650
40. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017. PMID:32173574
41. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerg Microbes Infect. 2020 Mar 14;9(1):558-570. doi:10.1080/22221751.2020.1736644. eCollection 2020. PMID:32172672
42. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Mar 14;34(2). doi: 10.23812/CONTI-E. PMID:32171193
43. Sindel A, Taylor T, Chesney A, Clark W, Fowler AA 3rd, Toor AA. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. Eur J Haematol. 2019 Aug;103(2):134-136. doi:10.1111/ejh.13248. Epub 2019 Jun 7. PMID:31140644
44. Chen WH, Struch U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. Curr Trop Med Rep. 2020 Mar 3:1-4. doi: 10.1007/s40475-020-00201-6. PMID:32219057
45. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, Kumar S, Bhattacharyya A, Kumar H, Bansal S, Medhi B. Drug targets for corona virus: A systematic review. Indian J Pharmacol. 2020 Jan-Feb;52(1):56-65. doi: 10.4103/ijp.IJP_115_20. Epub 2020 Mar 11. PMID:32201449
46. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Unrevealing sequence and structural features of novel coronavirus using *in silico* approaches: The main protease as molecular target. EXCLI J. 2020 Mar 17;19:400-409. doi: 10.17179/excli2020-1189. eCollection 2020. PMID:32210741
47. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. PMID:32187464
48. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2. Epub 2020 Feb 7. PMID:32043983
49. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020;105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. PMID:32234467.
50. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. PMID:32173110
51. Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, Huang F, Ren L, Liu L, Zhou YW. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 COVID-19 and Its Research Progress in Forensic Toxicology. Fa Yi Xue Za Zhi. 2020 Mar 25;36(2). doi:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001. PMID:32212513
52. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! Autoimmun Rev. 2020 Mar 20;102523. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523. PMID:32205186
53. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. PMID:32220112
54. Федоскова Т.Г. Особенности лечения ОРВИ у больных круглогодичным аллергическим ринитом. Российский аллергологический журнал. 2010. № 5. С. 100–105.
55. Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А. К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов. Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 4. С. 62–70.
56. Sessa M, Mascolo A, Dalhoff KP, Andersen M. The risk of fractures, acute myocardial infarction, atrial fibrillation and ventricular arrhythmia in geriatric patients exposed to promethazine. Expert Opin Drug Saf. 2020 Mar;19(3):349-357. doi: 10.1080/14740338.2020.1711882. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31903798.
57. Triseptya Hunto S, Kim HG, Baek KS, Jeong D, Kim E, Hyu Kim J, Youl Cho J. Loratadine, an antihistamine drug, exhibits anti-inflammatory activity through suppression of the NF-(k)B pathway. Biochem Pharmacol. 2020 Apr 3;113949. doi:10.1016/j.bcp.2020.113949.
58. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW, Cheng VC, Tsui WH, Hung IF, Lee TS, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. J Clin Virol.

- 2004 Sep;31(1):69-75. doi: 10.1016/j.jcv.2004.03.003. PMID: 15288617
59. Karako NI, Boreko EI, Kirillov VA, Votikov VI. [Change in the influenza virus upon multiplication in the presence of high concentrations of remantadine]. Vopr Virusol. 1989 Jan-Feb;34(1):43-6. PMID: 2728406
60. Natsina VK, Drinevskii VP, Milkint KK. [Remantadine in the treatment of influenza in children]. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1994;(9):51-5. PMID: 7532497
61. Sanjuan R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral mutation rates. J Virol. 2010 Oct;84(19):9733-48. doi: 10.1128/JVI.00694-10. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660197
62. Torshin I. Yu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series, ISBN 1-60692-217-0.
63. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. 2016. №1. С.12-21.
64. Siddiqui MA, Mukherjee S, Manivannan P, Malathi K. RNase L Cleavage Products Promote Switch from Autophagy to Apoptosis by Caspase-Mediated Cleavage of Beclin-1. Int J Mol Sci. 2015 Jul 31;16(8):17611-36. doi: 10.3390/ijms160817611. PMID: 26263979
65. Nguyen LH, Espert L, Mechtli N, Wilson DM 3rd. The human interferon- and estrogen-regulated ISG20/HEM45 gene product degrades single-stranded RNA and DNA in vitro. Biochemistry. 2001 Jun 19;40(24):7174-9. doi: 10.1021/bi010141t. PMID: 11401564
66. Ran Y, Zhang J, Liu LL, Pan ZY, Nie Y, Zhang HY, Wang YY. Autoubiquitination of TRIM26 links TBK1 to NEMO in RLR-mediated innate antiviral immune response. J Mol Cell Biol. 2016 Feb;8(1):31-43. doi: 10.1093/jmcb/mjv068. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26611359
67. Dong XY, Fu X, Fan S, Guo P, Su D, Dong JT. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. Biochem J. 2012 Jun 15;444(3):581-90. doi: 10.1042/BJ20111890. PMID: 22452784
68. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 2010 Nov 4;6(11):e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176. PMID: 21079686
69. Mocchegiani E, Malavolta M, Muti E, Costarelli L, Cipriano C, Piacenza F, Tesi S, Giacconi R, Lattanzio F. Zinc, metallothioneins and longevity: interrelationships with niacin and selenium. Curr Pharm Des. 2008;14(26):2719-32. doi: 10.2174/138161208786264188. PMID: 18991691
70. Chand N, Naz S, Khan A, Khan S, Khan RU. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. Int J Biometeorol. 2014 Dec;58(10):2153-7. doi: 10.1007/s00484-014-0815-7. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24676574
71. Feldmann HR, Williams DR, Champagne JD, Lehenbauer TW, Aly SS. Effectiveness of zinc supplementation on diarrhea and average daily gain in pre-weaned dairy calves: A double-blind, block-randomized, placebo-controlled clinical trial. PLoS One. 2019 Jul 10;14(7):e0219321. doi: 10.1371/journal.pone.0219321. eCollection 2019. PMID: 31291305
72. Wang L, Qiao X, Zhang S, Qin Y, Guo T, Hao Z, Sun L, Wang X, Wang Y, Jiang Y, Tang L, Xu Y, Li Y. Porcine transmissible gastroenteritis virus nonstructural protein 2 contributes to inflammation via NF- κ B activation. Virulence. 2018;9(1):1685-1698. doi: 10.1080/21505594.2018.1536632. PMID: 30322331
73. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. J Autoimmun. 2017 Dec; 85:78-97. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28733125
74. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhatta HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020, 12(4):E988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338.
- <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988/htm>
75. Громова О.А., Торшин И.Ю. Об использовании цинка и витамина с для профилактики и адьювантной терапии острых респираторных заболеваний. Терапия. 2017. №1. С. 36-46.
76. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? Int J Mol Sci. 2018 Aug 16;19(8). pii: E2419. doi: 10.3390/ijms19082419. PMID: 30115864
77. Gao Y, Zhao Q, Qiu X, Zhuang Y, Yu M, Dai J, Cai H, Yan X. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD). Aging (Albany NY). 2020 Mar 12;12(5):4371-4378. doi: 10.18632/aging.102890. PMID: 32167486;
78. Smith EM, Jones JL, Han JE, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Zughaier SM, Martin GS, Ziegler TR, Tangpricha V. High-Dose Vitamin D(3) Administration Is Associated With Increases in Hemoglobin Concentrations in Mechanically Ventilated Critically Ill Adults: A Pilot Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Jan;42(1):87-94. doi: 10.1177/0148607116678197. PMID: 29505145.
79. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, Hebbard G, Lee MJ, Liu S, Ziegler TR, Martin GS. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. J Clin Transl Endocrinol. 2016 Jun; 4:59-65. doi: 10.1016/j.jcte.2016.04.004. Epub 2016 May 5. PMID: 27419080;
80. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. J Clin Virol. 2011 Mar;50(3):194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006. Epub 2011 Jan 15. PMID: 21242105
81. Grant WB, Goldstein M, Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. Exp Biol Med (Maywood). 2010 Dec;235(12):1395-6; discussion 1397. doi: 10.1258/ebm.2010.010c01. PMID: 21171208
82. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. J Pharmacol Pharmacother. 2012 Oct;3(4):300-3. doi: 10.4103/0976-500X.103685. PMID: 23326099
83. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Trop Doct. 2017 Jan;47(1):77-84. May 13. PMID: 27178217.
84. Bergman P, Lindh AU. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2013;8(6):e65835.
85. Hagag AA, El Fragy MS, Houdeeb HA. Therapeutic value of Vitamin D as an adjuvant therapy in neonates with sepsis. Infect Disord Drug Targets. 2019 Jun 26. pii: IDDT-EPUB-99230. doi: 10.2174/1871526519666190626141859. PMID: 31241441
86. Jones BG, Oshansky CM, Bajracharya R, Tang L, Sun Y, Wong SS, Webby R, Thomas PG, Hurwitz JL. Retinol binding protein and vitamin D associations with serum antibody isotypes, serum influenza virus-specific neutralizing activities and airway cytokine profiles. Clin Exp Immunol. 2016 Feb;183(2):239-47. doi: 10.1111/cei.12718. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26425827
87. Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, Gansebom S, Sun Y, Tang L, Bramley AM, Jain S, McCullers JA, Arnold SR. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. J Pediatr. 2017 Aug; 187:323-327. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061. Epub 2017 May 31. PMID: 28578159
88. Ahmad SM, Alam MJ, Khanam A, Rashid M, Islam S, Kabir Y, Raqib R, Steinhoff MC. Vitamin A Supplementation during Pregnancy Enhances Pandemic H1N1 Vaccine Response in Mothers, but Enhancement of Transplacental Antibody Transfer May Depend on When Mothers Are Vaccinated during Pregnancy. J Nutr. 2018 Dec 1;148(12):1968-1975. doi: 10.1093/jn/nxy228. PMID: 30517724
89. Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Sun Y, Tang L, DeBeauchamp J, Webb A, Richardson J, Heine R, Dallas RH, Ross AC, Webby R, Hurwitz JL. Baseline Serum Vitamin A and D Levels Determine Benefit of Oral Vitamin A&D Supplements to Humoral Immune Responses Following Pediatric Influenza Vaccination. Viruses. 2019 Sep 30;11(10). pii: v11100907. doi: 10.3390/v11100907. PMID: 31575021
90. Leshchinsky TV, Klasing KC. Relationship between the level of dietary vitamin E and the immune response of broiler chickens. Poult Sci. 2001 Nov;80(11):1590-9. doi: 10.1093/ps/80.11.1590. PMID: 11732676

91. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev.* 2005 Jun; 205:269-84. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00274.x. PMID:15882360
92. Han SN, Wu D, Ha WK, Beharka A, Smith DE, Bender BS, Meydani SN. Vitamin E supplementation increases Thelper1 cytokine production in old mice infected with influenza virus. *Immunology.* 2000 Aug;100(4):487-93. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00070.x. PMID:10929076
93. Wu D, Meydani SN. Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(4):283-9. doi: 10.2174/1871530314666140922143950. PMID:25244230
94. Diringer H, Willems WR, Rott R. Metabolism of myoinositol in avian and mammalian cells infected with naked and enveloped DNA and RNA viruses. *J Gen Virol.* 1978 Aug;40(2):471-4. doi: 10.1099/0022-1317-40-2-471. PMID:211191
95. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачёва А.Г., Тетруашвили Н.К., Демидов В.И. Микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(T1, №1):1-7.
96. Hinson ER, Cresswell P. The N-terminal amphipathic alpha-helix of viperin mediates localization to the cytosolic face of the endoplasmic reticulum and inhibits protein secretion. *J Biol Chem.* 2009 Feb 13;284(7):4705-12. doi: 10.1074/jbc.M807261200. Epub 2008 Dec 12. PMID:19074433
97. Li Q, Chang Y, Zhang K, Chen H, Tao S, Zhang Z. Implication of the gutmicrobiome composition of type 2 diabetic patients from northern China. *Sci Rep.* 2020 Mar 25;10(1):5450. doi: 10.1038/s41598-020-62224-3. PMID:32214153
98. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Серов В.Н. Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): 52–63. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-52-63
99. Chakraborty S, Yadav SK, Saha B, Tyagi M, Singh Rathee J, Chattopadhyay S. A bis-resorcinol resveratrol congener prevents indomethacin-induced gastric ulceration by inhibiting TNF-alpha as well as NF-kappaB and JNK pathways. *Free Radic Res.* 2019 Jun;53(6):596-610. doi: 10.1080/10715762.2019.1572887. Epub 2019 Jun 19. PubMed ID:31215272
100. [17220179] Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, Labinskyy N, Xiangmin Z, Olson S, Podlutsky A, Csizsar A. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 May;292(5):H2417-24. doi: 10.1152/ajpheart.01258.2006. Epub 2007 Jan 12. PMID:17220179
101. Meng X, Zhou J, Zhao CN, Gan RY, Li HB. Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods.* 2020 Mar 14;9(3). pii: foods9030340. doi: 10.3390/foods9030340. PubMed ID:32183376
102. Annunziata G, Maisto M, Schisano C, Ciampaglia R, Narciso V, Tenore GC, Novellino E. Resveratrol as a Novel Anti-Herpes Simplex Virus Nutraceutical Agent: An Overview. *Viruses.* 2018 Sep 3;10(9). pii: v10090473. doi: 10.3390/v10090473. PubMed ID:30177661
103. Paemanee A, Hitakarun A, Roatruck S, Smith DR. Screening of melatonin, alpha-tocopherol, folic acid, acetyl-L-carnitine and resveratrol for anti-dengue 2 virus activity. *BMC Res Notes.* 2018 May 16;11(1):307. doi: 10.1186/s13104-018-3417-3. PubMed ID:29769094
104. Uchide N, Toyoda H. Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. *Molecules.* 2011 Feb 28;16(3):2032-52. doi: 10.3390/molecules16032032. PubMed ID:21358592
105. Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, Lee CK, Chang ST, Kuo CJ, Lee SS, Hou CC, Hsiao PW, Chien SC, Shyur LF, Yang NS. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Med Chem.* 2007 Aug 23;50(17):4087-95. doi: 10.1021/jm070295s. Epub 2007 Jul 31. PubMed ID:17663539
106. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 2003 Feb;9(1):161-8. doi:10.1089/107555303321223035. PubMed ID:12676044
107. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Jan;41(1):40-59. doi: 10.1016/j.biocel.2008.06.010. Epub 2008 Jul 9. PubMed ID:18662800
108. da Rosa VM, Ariotti K, Bressan CA, da Silva EG, Dallaporta M, Junior GB, da Costa ST, de Vargas AC, Baldissarroto B, Finamor IA, Pavanato MA. Dietary addition of rutin impairs inflammatory response and protects muscle of silver catfish (*Rhamdia quelen*) from apoptosis and oxidative stress in *Aeromonas hydrophila*-induced infection. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2019 Dec; 226:108611. doi: 10.1016/j.cbpc.2019.108611. Epub 2019 Aug 24. PubMed ID:31454703
109. Zhao B, Zhang W, Xiong Y, Zhang Y, Jia L, Xu X. Rutin protects human periodontal ligament stem cells from TNF-alpha induced damage to osteogenic differentiation through suppressing mTOR signaling pathway in inflammatory environment. *Arch Oral Biol.* 2020 Jan;109:104584. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104584. Epub 2019 Oct 11. PubMed ID:31630006
110. Batiha GE, Beshbishi AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack MEA, Taha AE, Algammal AM, Elewa YHA. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020 Mar 23;9(3). pii: foods9030374. doi: 10.3390/foods9030374. PubMed ID:32210182
111. Chiow KH, Phoon MC, Putti T, Tan BK, Chow VT. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. *Asian Pac J Trop Med.* 2016 Jan;9(1):1-7. doi: 10.1016/j.apjtm.2015.12.002. Epub 2015 Dec 19. PubMed ID:26851778
112. Nile SH, Kim DH, Nile A, Park GS, Gansukh E, Kai G. Probing the effect of quercetin 3-glucoside from *Dianthus superbus* L against influenza virus infection- In vitro and in silico biochemical and toxicological screening. *Food Chem Toxicol.* 2020 Jan; 135:110985. doi: 10.1016/j.fct.2019.110985. Epub 2019 Nov 22. PubMed ID:31765700
113. [31712123] Lopes BRP, da Costa MF, Genova Ribeiro A, da Silva TF, Lima CS, Caruso IP, de Araujo GC, Kubo LH, Iacovelli F, Falconi M, Desideri A, de Oliveira J, Regasini LO, de Souza FP, Toledo KA. Quercetin pentaacetate inhibits in vitro human respiratory syncytial virus adhesion. *Virus Res.* 2020 Jan 15;276:197805. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197805. Epub 2019 Nov 9. PubMed ID:31712123
114. Громова О.А., Ребров В.Г. «Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО» ISBN: 978-5-9704-0814-8. Издательство: Гэотар-Медиа Год издания: 2008. Страницы: 954.
115. Bai L, Li A, Gong C, Ning X, Wang Z. Protective effect of rutin against bleomycin induced lung fibrosis: Involvement of TGF-beta1/alpha-SMA/Col I and III pathway. *Biofactors.* 2020 Mar 31. doi: 10.1002/biof.1629. PubMed ID:32233122
116. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr.* 2020 Mar 6;33(2):e100213. doi: 10.1136/gpsych-2020-100213. eCollection 2020. PMID:32215365
117. Li S, Wang Y, Xue J, Zhao N, Zhu T. The Impact of COVID-19 Epidemic Declaration on Psychological Consequences: A Study on Active Weibo Users. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 19;17(6). pii: ijerph17062032. doi:10.3390/ijerph17062032. PMID:32204411
118. Dong L, Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 23;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200407. PMID:32202993
119. Остренко К.С., Галочкин В.А., Громова О.А., Растворский В.В., Торшин И.Ю. Аскорбат анион – эффективный противостressовый лиганд нового поколения для лития. Фармакокинетика и фармакодинамика, 2017(2):45-52
120. Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Торшин И.Ю., Громова О.А. Эффекты аскорбата лития у пациентов среднего возраста со стенозирующими атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – №4. – С. 42–49.
121. Thevarajan, I., Nguyen, T.H.O., Koutsakos, M. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>