

Сочетанная терапия для лечения ОРВИ: анализ комбинированного комплекса АнвиМакс

О. А. Громова,^{1,2}
И. Ю. Торшин,^{1,2}

¹Институт фармакоинформатики ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“») Российской академии наук, г. Москва

² Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва, Россия

Combined therapy for treatment of acute respiratory viral infections: analysis of combined complex AnviMax

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Big Data Storage and Analysis Centre of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Ежегодные подъемы заболеваемости гриппом, ОРВИ и пандемия COVID-19 указывают на необходимость проведения комплексных программ по поддержке врожденного противовирусного иммунитета. Для повышения эффективности терапии вирусных респираторных инфекций важны ослабление эффектов так называемого цитокинового шторма и усиленная компенсация имеющихся у пациента коморбидных патологий. Повышение обеспеченности цинком, витамином С и рутозидом может улучшать резистентность организма человека к вирусной инфекции. Кроме микронутриентов, для снижения активности аллергического воспаления можно использовать блокаторы H1-гистаминовых рецепторов второго поколения (лоратадин и др.) и глюконат кальция. Для снижения температуры важно включать в терапию парацетамол.

Ключевые слова: грипп, коронавирусы, рутозид, витамин С, лоратадин, парацетамол, римантадин, интерфероны первой группы, АнвиМакс.

Summary

The annual increase in the incidence of influenza, SARS, and the COVID-19 pandemic indicate the need for comprehensive programs to support congenital antiviral immunity. To increase the effectiveness of the treatment of viral respiratory infections, it is important to attenuate the effects of the so-called cytokine storm and enhanced compensation of the patient's comorbid pathologies. Increasing the availability of zinc, vitamin C and rutoside can improve the body's resistance to viral infections. In addition to micronutrients, to reduce the activity of allergic inflammation, second-generation H1-histamine receptor blockers (loratadine, etc.) and calcium gluconate can be used. To lower the temperature, it is important to include paracetamol in therapy.

Key words: influenza, coronaviruses, rutoside, vitamin C, loratadine, paracetamol, rimantadine, interferons of the first group, AnviMax.

Введение

Грипп и инфекция COVID-19 (МКБ-10 U07.1), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (код генома NC_045512.2 по NCBI) очень опасны осложнениями в виде вирусной пневмонии, последующего формирования хронической пневмонии с фиброзом легких и кардиогенных последствий. Коронавирус характеризуется еще большей контагиозностью (в два раза выше, чем грипп) и большей частотой осложнений, включая тяжелую пневмонию и острую дыхательную недостаточность. Отсутствие вирус-специфической терапии, особенно в случае тяжелых форм течения инфекции (15% случаев), также связано с повышением риска летального исхода. Пациенты, переболевшие гриппом, не имеют иммунитета против COVID-19, и болеют тяжело. Более того, после перенесенного COVID-19 очень опасно заболеть гриппом. Реабилитации после пневмонии, вы-

званной вирусом SARS-CoV-1,–2, идет медленно, и по прогнозу аналитиков, изучивших последствия атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-1 в период эпидемии 2008 года, может длиться около года.

В настоящее время пандемия COVID-19 активно исследуется: к концу апреля 2020 года опубликовано почти 3800 публикаций по COVID-19. В связи с COVID-19 часто вспоминается пандемия так называемой инфлюэнцы 1918–1920 годов, вызванной вирусом гриппа. По разным данным, пандемия инфлюэнцы вызвала смертность почти 2% населения планеты [1]. В подавляющем большинстве случаев та пандемия 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, то есть совместная встречаемость 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 XX века, произошедшей в эпоху, весьма далекую от цифровизации и больших данных. Тем не менее отдельные факты указывают на то, что пандемия начала XX века протекала на фоне тяжелых микронутриентных дефицитов.

Так, преобладание цинги в начале XX века является указанием на популяционный *дефицит витамина С*. Напомним, что клинические прояв-

ления при цинге (ломкость и кровоточивость сосудов, результат сочетанного дефицита витаминов С и Р (флавоноид полифенол *рутозид* и производное рутозида – кверцетин). Поэтому в противцинготные комплексы стали включать комбинацию витаминов С и Р. Следует подчеркнуть, что дефицит витамина С часто встречается у пожилых пациентов. Общеизвестные факты о высокой популяционной распространенности рахита и туберкулеза в начале XX века указывают на глубокий дефицит витамина D [5] в широких слоях 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 ($r = -0,720$; $p = 0,009$) и пневмонии как осложнения гриппа ($r = -0,770$; $p = 0,005$) в летнее и в зимнее время.

Исследования взаимосвязей между коморбидными состояниями и нутриентными дефицитами проводятся длительное время. Российские исследования, проведенные за последние 10 лет, показали, что, например, недостаточность магния является ядром множественных коморбидных патологий, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД2) и другие сердечно-сосудистые состояния, а также заболевания, протекающие на фоне повышенного уровня хронического воспаления [7]. Крупномасштабные исследования показали, что ситуация с обеспеченностью населения различных стран витаминами и микроэлементами крайне неблагоприятная. Даже в 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 так называемыми 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 было показано, что оценка нутрициального 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 нутрициальной поддержки в период пандемии [12]. Адекватная обеспеченность этими и другими микронутриентами может также снижать инфицирования [13].

Целью работы была экспертная оценка компонентов комплексного препарата АнвиМакс – рутозида, витамина С, парацетамола, лоратадина, глюконата кальция и римантадина – на предмет синергичности компонентов при использовании у пациентов с начальными проявлениями респираторно-вирусной инфекции, в том числе гриппа и коронавирусной инфекции.

Особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19

Анализ литературы показал, что для вируса SARS-CoV-2, приведшего к пандемии COVID-19, характерна более высокая контагиозность по сравнению с гриппом (в 2,0 раза) и более высокая смертность (в 1,5 раза). В клиническом течении COVID-19 преобладает быстрое развитие воспаления и формирование цитокинового шторма, особенно у пациентов с коморбидной патологией.

Формирование так называемого цитокинового шторма является характерной особенностью COVID-19, приводящей к стремительному и тяжелому течению заболевания, в том числе к необходимости применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Поэтому тактически важным является подавление или максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает темп и тяжесть течения COVID-19, а также риск летального исхода. Наличие в организме пациента хронического воспаления (сопровождающего гломерулонефрит, холестаза, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, бронхиальную астму, хронические обструктивные заболевания легких и др.) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, ССЛ2, ИЛ-6, интерферона-гамма, усиливает адгезию и активацию лейкоцитов, приводит к распаду гранул тучных клеток. Эти процессы регулируются сигнальными каскадами mTOR, NF- κ B и метаболизмом простагландинов. 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, витамина А и других ретиноидов, полифенольных нутрицевтиков.

Стратегически важной в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация коморбидных патологий, 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 неуточненная, сахарный диабет (E10–E14 по МКБ-10) и неврологической симптоматики (гипералгезия, усталость, тревожность, обыкновенная мигрень). Эти патологии взаимосвязаны с хроническим воспалением, метаболизмом интерферона-гамма, катаболизмом гомоцистеина и др.

Далее последовательно рассматриваются особенности клинического течения COVID-19 (в том числе взаимосвязи COVID-19 и хронических коморбидных патологий, молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы и цитокиновый шторм, молекулярная биология вируса SARS-CoV-2, проводится анализ потенциальной эффективности применения рутозида, витамина С при гриппе и SARS, оцениваются перспективы в фармакотерапии в начальном периоде гриппа, COVID-19 и других респираторно-вирусных инфекций, комбинирования противовирусного препарата римантадина с антигистаминным блокатором лоратадином, парацетамолем и микронутриентами.

Особенности клинического течения COVID-19

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 [14]. Типичными симптомами COVID-19 являются субфебрилитет (температура более 37,5 °C отмечена у 88,7% пациентов), кашель (67,8%), одышка (18,7%), миалгия или артралгия (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%) [15]. SARS-CoV-2 также характеризуется высокой тропностью к нейронам ствола головного мозга, в котором расположен дыхательный центр [16].

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% случаев). У 71% погибших от COVID-19 установлено диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [16].

Рентгенографическая картина изменений в легких при COVID-19 характеризуется двусторонними помутнениями по типу «матовое стек-

ло» с распределением в нижних долях обеих легких и в средней доле правого легкого, а также утолщениями перегородки, плевры и субплеврального пространства, признаками бронхоэктазии [17, 18]. 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, субфебрилитета, головной боли, более высокими уровнями общего билирубина, креатинкиназы, ЛДГ, СРБ ($P < 0,05$) [19], 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 [20] (данные на 11.02.2020). В США более 30% пациентов – пожилые люди старше 65 лет, и именно эта подгруппа пациентов формирует 80% летальных исходов [21]. По российским данным, 50% пациентов с COVID-19 младше 40 лет (сайт МЗ РФ [22]).

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) [23], которые также ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии и наличием симптоматики со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) [24].

Пациенты с COVID-19 характеризуются прокоагуляционным профилем крови. Нарушения профиля свертываемости крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина) ассоциированы с более высоким риском смертности от COVID-19 [25]. Повышенные уровни плазмينا соответствуют усилению фибринолиза и повышению уровней D-димера у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [26]. Заметим, что повышенные уровни плазмينا и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, так как плазмин человека может «разрезать» соответствующий

сайт S-белка вируса SARS-CoV-2, что повышает его вирулентность [26]. В исследовании, проведенном в госпитале Уханьского университета (Китай), было показано, что уровни D-димера и продуктов деградации фибрина были тем выше, чем тяжелее было течение инфекции [27]. Очевидно, что если до инфицирования COVID-19 у пациента уже сформировался прокоагуляционный профиль, то он будет существенно утяжелять течение инфекции.

Вследствие дисфункции легких у большого числа пациентов с COVID-19 падает оксигенация крови. Анализ данных пациентов с COVID-19 из Уханя (Китай) ($n = 69$) показал, что у пациентов с большим числом коморбидных состояний, более высокими уровнями ИЛ-6, ЛДГ, СРБ значения насыщенности крови кислородом (SpO_2) не достигали 90%. Сниженная оксигенация крови также была ассоциирована с более высокой смертностью [28]. С риском смертности также были ассоциированы более высокий ИМТ (88% ИМТ > 25 кг/м²) и лактат-ацидоз крови ($P < 0,001$) [29].

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 [30]. Среди пациентов с COVID-19 на фоне СД2 чаще формируются критические состояния, требующие вмешательства реаниматологов [31].

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 легким 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) [32].

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 легких (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 коморбидного 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) [33].

Метаанализ восьми клинических исследований пациентов с COVID-19 (n = 46248) подтвердил, что наиболее распространенными коморбидными состояниями были АГ (17%), СД2 (8%), ИБС (5% случаев), хронические заболевания легких и 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) [34].

Молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы и цитокиновый шторм

К развитию ОРВИ приводят около 200 возбудителей (вирус парагриппа, гриппа, аденовирусы, 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 так называемого цитокинового шторма – лавинообразного повышения уровней многочисленных маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, IFN-γ и др.), которое сопровождается усилением апоптоза лимфоцитов и более тяжелым течением инфекции [35]. Такие цитокиновые штормы, по всей видимости, особенно опасны для пожилых пациентов и являются причиной повреждений легких типа «матовое стекло» [17].

С точки зрения динамики, цитокиновый шторм при COVID-19 можно сравнить с тахикардией по типу «пируэт» у пациентов с синдромом удлиненного QT. Пируэт 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-κB. Активация толл-рецепторов вызывает секрецию про-интерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1 и активации на инфламмосоме с образованием активного ИЛ-1β. ИЛ-1β – медиатор воспаления, стимулирующий развитие фиброза легких. Ингибирование эффектов ИЛ-1β и ИЛ-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, связанных с воспалением, в том числе при атипичной вирусной пневмонии. Противовоспалительные эффекты ИЛ-37 на провоспалительный ИЛ-1β осуществляются посредством ингибирования сигнального белка mTOR и повышения активности аденозинмонофосфат киназы (АМРК) [36].

Снижение риска формирования цитокинового шторма при COVID-19 и тяжелом течении гриппа следует осуществлять противовоспалительными средствами (в частности, направленными против избыточной активации NF-κB). Для этой цели применимы различные нутрицевтики.

Например, витамин D способствует синтезу антимикробного пептида кателицидина и снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов, который стимулирует развитие цитокинового шторма [6]. Цитокиновый шторм может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина С [37]. Поскольку активность каскада NF-κB блокируется молекулами хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата [19], то эти нутрицевтики также могут быть применимы при COVID-19.

Анализ потенциальной эффективности применения компонентов АнвиМакс

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, гемоглютинин эстеразу, геликазу. Однако высокая вариабельность эпитопов этих вирусных белков, обусловленная высокой частотой ошибок при репликации вирусов [38], является существенным препятствием для разработки эффективных лекарств и вакцин против SARS-CoV-2 [39].

Известные противовирусные препараты лопинавир, ритонавир, сакинавир, используемые в терапии СПИДа, могут ингибировать протеазу SARS-CoV-2 [40]. Однако эти препараты отличаются высокой токсичностью, неприемлемой для пациентов с множественными коморбидными патологиями. Кроме того, результаты клинических исследований этих препаратов неоднозначны: например, в многоцентровом китайском исследовании лопинавир и ритонавир не дали никаких преимуществ по сравнению со стандартным уходом за пациентами [41].

Противовоспалительную терапию с применением кортикостероидов 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 легких и острого респираторного дистресс-синдрома [42]. Торможение развития цитокинового шторма может осуществляться блокадой рецептора ИЛ-6 моноклональными антителами [43].

В настоящее время в различных странах, в том числе в России, ведутся клинические апробации противомаларийных препаратов хлорохина, гидроксихлорохина и др., которые показали эффективность против вируса *in vitro* [44]. Хотя применение этих препаратов может снизить время пребывания в стационаре, их использование ограничено токсичностью и необходимостью подбора индивидуальных дозировок [45].

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 [46]. К последним относятся упоминаемые ранее ХС/ГС, которые блокируют сигнальный каскад NF-κB. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином ассоциирована со снижением смертности от тяжелых форм COVID-19, протекающего на фоне повышенных уровней D-димера [47].

Комбинирование парацетамола, лоратадина, глюконата кальция и римантадина

Пандемия и сезонный подъем заболеваемости гриппом также связаны с гриппозным пневмонитом, с острым респираторным дистресс-синдромом и высоким риском смертности, особенно у пациентов с таким осложнением, как молниеносный миокардит. Динамика развития гриппозного пневмонита и миокардита схожи с развитием пневмонии при коронавирусной инфекции. И при тяжелом течении гриппа, и при COVID-19 могут стремительно развиваться пневмония, снижаться оксигенация крови, наблюдаться признаки цитокинового шторма. Однако в самом начале заболевания, уже в домашних условиях, пациенты начинают прием препаратов для сни-

жения симптоматики ОРВИ. Из жаропонижающих средств при ОРВИ лидирует применение парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, комбинированных препаратов, включающих парацетамол, антигистаминные средства и т. д.

В продромальном периоде и при первых признаках респираторно-вирусной инфекции (подъем температуры, озноб, заложенность носовых ходов и тяжесть дыхания, покашливание и т. д.) возможно использование парацетамола, антигистаминных препаратов второго поколения.

Парацетамол (N-acetyl-aminophenol) – наиболее часто рекомендуемый препарат у детей и взрослых при ОРВИ. Он является препаратом выбора у пациентов, которых нельзя лечить нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), у пациентов с бронхиальной астмой, страдающим непереносимостью аспирина (так называемой аспириновой астмой), язвенной болезнью, гемофилией, детей в возрасте до 12 лет, беременных и кормящих женщин. Парацетамол рекомендуется в качестве первой линии лечения боли, связанной с остеоартрозом. Механизм действия является сложным и включает эффекты как антиноцицептивных, так и периферических (СОХ-ингибирование) и центральных (СОХ, серотонинергический нисходящий нейрональный путь, L-аргинин / NO-путь, каннабиноидная система) процессов антиноцицепции и окислительно-восстановительного механизма [48].

Максимально допустимая суточная доза парацетамола ограничена 4000 мг в сутки, у пациентов с патологией почек рекомендована доза парацетамола не более 2000 мг в сутки. [49]. Исследование 2011–2016 годов 14481 пациента показало, что 6,3 % пациентов превышали дневной максимум приема парацетамола 4000 мг в сутки по различным причинам, в том числе при использовании комбинированных препаратов с максимальной дозой парацетамола, отпускаемых без рецепта. В связи с превышением дозы парацетамола стали чаще регистрироваться случаи парацетамол-индуцированной ин-

токсикации печени и другие побочные эффекты [50].

Из-за легкой передозировки парацетамола Управление по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (FDA) предложило уменьшение максимально допустимой разовой дозы парацетамола от 1000 до 650 мг. Более того, FDA предложило ограничить список многочисленных ОТС-препаратов с парацетамолом дозой парацетамола не более 325 мг, а препараты, содержащие парацетамол в одной дозе превышающей в одной таблетке или саше 325 мг, вывести в разряд рецептурных препаратов; также обсуждается максимальная одноразовая доза парацетамола 650 мг [www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information]. В этих дозах парацетамол является хорошо переносимым лекарственным средством и не вызывает изменений со стороны печени и почек, а диарея очень редка и незначительна.

Лоратадин (этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-b]пиридин-11-илден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты) – селективный блокатор H1-гистаминовых рецепторов длительного действия (до 24 часов). Лоратадин – один из наиболее безопасных H1ГБ и в связи с этим широко используется, отпускается без рецепта в России, США, Европе и других странах. Лоратадин тормозит дегрануляцию тучных клеток в высвобождение гистамина лейкотриенов, которые при ОРВИ провоцируют заложенность и отек носовых ходов, бронхоспазм, сухой надсадный кашель. Противоотечный эффект лоратадина быстро развивается через 1–3 часа, достигает максимума через 8–12 часов и удерживается до суток. В отличие от других H1ГБ, лоратадин не проходит через гематоэнцефалический барьер и обладает незначительной бронхорасширяющей активностью. Бронхорасширяющий эффект лоратадина особенно важен при ОРВИ у пациентов с респираторными аллергиями, бронхиальной астмой. Применение лоратадина в составе комплексного препарата АнвиМакс в острый период ОРВИ предполагает короткий прием – 3–7 дней. При при-

менении лоратадина не наблюдается привыкания и снижения эффективности при использовании даже 3–4 недели.

Подавляет высвобождение гистамина и лейкотриена С4. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Обладает противоаллергическим, противозудным, противоэкссудативным действиями. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазмы гладкой мускулатуры. Противоаллергический эффект развивается через 30 минут, достигает максимума через 8–12 ч и длится 24 часа. Не влияет на центральную нервную систему и не вызывает привыкания (так как не проникает через гематоэнцефалический барьер).

При использовании комбинации лоратадина и парацетамола жаропонижающий эффект парацетамола достигается при более низких дозах. Например, в препарате АнвиМакс доза парацетамола в саше составляет всего 360 мг в комбинации с лоратадином (3 мг), при этом эффективность купирования повышенной температуры такой комбинации превосходит эффект парацетамола в более высокой дозе (500–1000 мг) в виде монотерапии. При этом монотерапия парацетамолем неэффективна на аллергический компонент воспаления [51].

Важно отметить, что лоратадин и парацетамол могут профилактировать развитие случайных аллергических реакций при проведении гемотрансфузионной терапии. Такая

терапия проводится пациентам в тяжелом состоянии, поэтому для предупреждения возможных аллергических осложнений используется комбинация парацетамола и лоратадина [52].

При лечении коронавирусной пневмонии проводится инфузионная терапия; например, исследуется эффективность внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток человека (MSC) [53]. Пациентам, получающим гемотрансфузионную терапию, также рекомендуется комбинирование парацетамола и лоратадина для предупреждения развития возможных внезапных аллергических реакций и др. [52].

Лоратадин включают с первых первых дней не только в комплексную терапию ОРВИ, а также в терапию аллергических и псевдоаллергических реакций для профилактики нежелательных эффектов вакцинации [54]. Антигистаминные препараты действуют как антагонисты гистаминовых рецепторов первого типа и блокируют дегрануляцию тучных клеток. Антигистаминные препараты первого поколения (димедрол, супрастин и др.) отличаются серьезными нежелательными эффектами, в том числе выраженной седацией, сухостью слизистых дыхательных путей, сниженным мукоцилиарным клиренсом и повышением вязкости мокроты [55]. У пожилых пациентов антигистаминные препараты первого поколения повышают риск развития мерцательной аритмии. Антигистаминные препараты второго поколения лоратадин и бе-

тагистин отличаются наименьшим риском развития аритмических осложнений. Прием лоратадина не влияет на интервал QT. Важно отметить, что лоратадин тормозит один из главных путей развития цитокинового шторма – каскад NF-κB [55].

Кальция глюконат при использовании внутрь оказывает не только ангиопротекторное действие (синергизм с рутозидом), но и антиаллергическое. Глюконат кальция *per os* до появления антигистаминных препаратов долгое время использовался для профилактики аллергических реакций. Например, в работе, опубликованной в 1948 году, авторы рекомендуют комплекс глюконата кальция и витамина С для улучшения состояния пациентов, страдающих туберкулезом, и для пациентов с бронхиальной астмой [57]. Тем не менее механизм антиаллергического действия глюконата кальция можно объяснить в контексте постгеномной медицины.

Из 23 500 белков протеома человека функции 2 145 белков в той или иной мере зависят от уровней кальция (например, изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2 145 белков непосредственно связывают ион кальция как кофактор (рис. 1) [56]. Физиологические роли кальция многообразны, и существует сложная пространственно-временная иерархия активации тех или иных групп кальциевых белков. Если, например, сигнальные кальций-зависимые белки «живут» секунды и даже доли секунды, то кальций-зависимые белки дентина зубов и других видов костной ткани обновляются в течение недель и месяцев.

Кальций-зависимые ферменты принципиально необходимы для регуляции воспаления, поддержке мембран клеток иммунитета и др (рис. 1).

В сложнейших каскадах внутриклеточной передачи сигналов кальций выступает в качестве эссенциального передатчика сигнала (так называемого вторичного мессенджера). Внутри клеток имеются специальные компартменты – хранилища кальция, которые высвобождают Ca^{2+} при передаче внутриклеточного сигнала, мышечном сокращении и других кальций-зависимых процессах. В со-



Рисунок 1. Молекулярно-физиологические роли кальций-связывающих белков. Размеры сектора соответствуют числу различных типов белков, выполняющих соответствующую данному сектору функцию.

стоянии покоя (сигнал отсутствует), внутриклеточная концентрация кальция составляет около 100 нмоль/л, а в процессе прохождения сигнала увеличивается в 10–100 раз. При дефиците кальция активность всех этих процессов будет нарушаться. Например, при отсутствии кальция семь из Ca^{2+} -зависимых белков непосредственно связаны с иммунодефицитом и повышенной восприимчивостью к инфекциям, 12 Ca^{2+} -зависимых белков – с респираторными заболеваниями и уменьшением объема легких, 21 Ca^{2+} -зависимый белок связан с формированием функциональных аномалий органов дыхания, 32 Ca^{2+} -зависимых белка связаны с нарушениями строения носа и anosmией.

Кальций-зависимая эктонуклеотидпирирофосфатаза (ген *ENPP3*, рис. 2А) гидролизует внеклеточные нуклотиды АТФ, ГТФ, уридинтрифосфат с цитидинтрифосфатом, тем самым ограничивая отклик тучных клеток и базофилов при воспалении и хронических аллергических реакциях [57].

Ca²⁺-эозинофил-пероксидаза (ген *EPX*) осуществляет нитрирование остатков тирозина в белках гранул зрелых эозинофилов (рис. 2Б). Это поддерживает плотную структуру гистаминовых гранул и тормозит их дегрануляцию и выход из них медиаторов аллергического воспаления – гистамина, брадикинина и др. Нарушение активности кальций-содержащего белка – гена *EPX* – ассоциировано с японским аллергическим поллинозом, который проявляется неукротимым чиханием и обильными водянистыми выделениями из носа [56, 57].

Анализ диагнозов по МКБ-10, специфически ассоциированных с генетическими дефектами в кальций-зависимых белках, связанных с повышенным риском ОРВИ, кариеса, пневмонии и нарушениями иммунитета, представлен в табл. 1.

Данные фармакологии указывают на эффективность и безопасность использования органических солей второго поколения – кальция глюконата, кальция цитрата для коррекции дефицита кальция, которые полностью растворяются в воде без осадка (табл. 2)

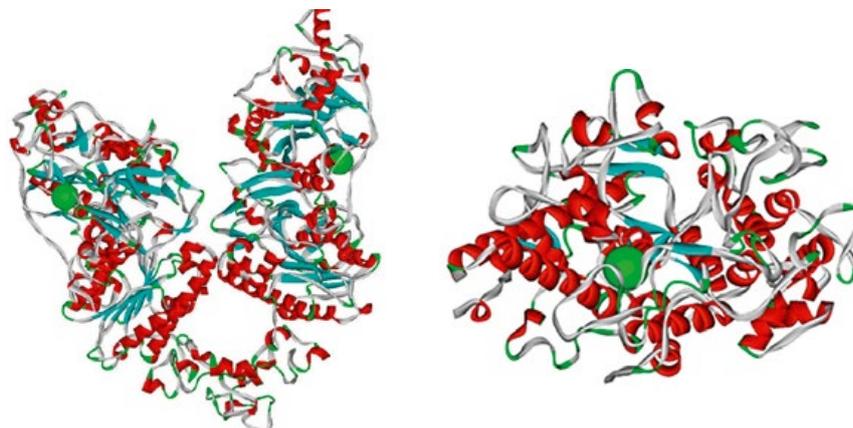


Рисунок 2. Структура Ca^{2+} -эктонуклеотидпирирофосфатазы (А), Ca^{2+} -эозинофил-пероксидаза (Б). Зеленые сферы – ионы Ca^{2+} .

Таблица 1
Кальций-зависимые белки и гены, снижение активности которых специфически ассоциировано с соответствующей симптоматикой

Симптом, патология	Гены / Ca^{2+} -белки
Геморрагическое расстройство вследствие нарушений коагуляции	F2 F5 F7 F8 F9 F10 F13B F13A1 FGA FGB FGG KNG1 GGCX VKORC 1
Множественный кариес	ELANE GALNS GLB 1 TRPV3 COL3A1 GJA1 GJB2 GJB 6 CREBBP EP300 GNAS CDH3 USH2A GPR98 DFNB31 PDZD 7
Нарушения адаптивного иммунитета	PRF1 STX11 UNC 13D STXB2P ORA11 STIM1 IL2RA IL7R CD3D CD3E CD247 CASP10 FAS FASLG CASP8 NRAS CD19 CR2 CD81 LRBA ITK PLCG2 IGHM IGLL1 LRRC8A CD79A CD79B BLNK JAK3 CD40LG CD40 PTPRC ZAP70 BTK
Атрезия, стеноз трахеи	FRAS1 FREM2 GRIP1 FBN1 ADAMTSL2 WNT3 MGP
Кровотечение из десен	JAK2 MPL TET2 FGA FGB FGG

Таблица 2
Поколения препаратов кальция

I поколение: неорганические соли кальция		
Кальция хлорид	CaCl_2	Хорошо растворим в воде, использование внутрь ограничено
Кальция бромид	CaBr_2	Хорошо растворим в воде, использование внутрь с осторожностью: угроза отравления бромом
Кальция иодид	CaI_2	Хорошо растворим в воде, использование внутрь с осторожностью: угроза передозирования йода
Кальция нитрат	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	Хорошо растворим в воде, не используется в медицинских целях, угроза отравления нитратами
Кальция карбонат	CaCO_3	Нерастворим в воде, не рекомендуется при мочекаменной болезни, низкой кислотности желудочного сока, атрофическом гастрите, полипах кишечника, низкорослости у детей
Кальция фторид	CaF_2	Нерастворим в воде, угроза отравления фтором
Кальция сульфат	CaSO_4	Нерастворим в воде, не используется в медицинских целях
Кальция ортофосфат	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Нерастворим в воде, не рекомендован при гиперфосфорной диете
Кальция оксалат	CaC_2O_4	Нерастворим в воде, не рекомендуется при мочекаменной болезни
II поколение: органические соли кальция		
Кальция цитрат	$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$	Полное растворение в воде без осадка
Кальция глюконат	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$	Полное растворение в воде без осадка
Кальция глицинат	$\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COOH}$	Хорошо растворим в воде
Кальция ацетат	$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$	Хорошо растворим в воде

В АнвиМакс входит глюконат кальция в порошке для приготовления раствора для питья. Комплекс быстро растворяется в воде и образует раствор без осадка. Для усвоения кальция глюконата в желудке необходимо создать достаточную кислотность. В состав АнвиМакса входят лимонная кислота, которая потенцирует быстрое растворение глюконата кальция, а также витамин С и рутозид, которые немного подкисляют среду желудка и улучшают биодоступность не только кальция, но и других компонентов препарата (римантадина, парацетамола и лоратадина).

Глюконат кальция в форме раствора обладает более высокой биодоступностью, чем в виде таблеток.

Пациенты часто характеризуются широким разбросом значений кислотности – от ахлоргидрии (значения рН близко к 6,7) до повышенной кислотности (рН менее 2,0). На усвоение различных фармацевтических форм кальция кислотность желудка влияет по-разному. Например, распад и растворение таблеток повсеместно используемого карбоната кальция существенно зависит от рН: при увеличении рН растворимость таблеток существенно замедляется, снижаясь от 96 % при рН = 1,0 до 23 % при рН = 6,0.

Следует подчеркнуть, что АнвиМакс используется для приготовления раствора для питья. Во время приготовления водного раствора происходит химическое взаимодействие глюконата кальция с лимонной кислотой с образованием цитрата кальция.

Лимонная кислота входит в состав одного саше препарата АнвиМакс в количестве 1662 мг, что достаточно для полного растворения карбоната кальция в составе таблетки: в соответствии с приведенным выше уравнением реакции для растворения 875 мг карбоната кальция достаточно около 120 мг лимонной кислоты в виде моногидрата.

Потенциально в терапии COVID-19 могут использоваться противовирусные препараты, показавшие себя в терапии других коронавирусных инфекций и гриппа. Исследование 10 клинических изолятов SARS-коронавируса продемонстрировало,

что рибавирин, лопинавир, римантадин проявляют противовирусную активность на разных культурах клеток *in vitro* [58].

Римантадин (активное вещество альфа-метилтрицикло[3.3.1.1/3,7]декан-1-метанамин в виде гидрохлорида) ингибирует высвобождение вирусного генома в клетке.

Римантадин воздействует на вирусы гриппа, снижая их контагиозность, гемагглютинацию, нейраминидазную активность вирусов, повышает выработку интерферонов альфа и гамма. При этом отмечается снижение синтеза вирусных белков (М-белка, спайк-белка), снижение матурации гемагглютинина и снижение числа спайк-белков на поверхности вириона. Показано, что при гриппе, вызванном вирусом В, римантадин оказывает также антиоксидантное действие [59]. Блокируя М2-каналы вируса гриппа А, нарушает способность вируса гриппа проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов. Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А. Блокируя М2-каналы вируса гриппа А, нарушает его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов.

Но фармакологические свойства римантадина шире и не ограничиваются исключительно прямым противовирусным действием. Препарат индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма и оказывает антиоксидантное действие.

Эффекты римантадина опосредованы также влиянием на выработку двух типов (α , γ) из четырех типов интерферонов (α , β , λ и γ). Действие римантадина на интерферон- α и интерферон- γ в противовирусной защите реализуется различными путями. Воздействие римантадина на α -интерфероны тормозит репликацию вирусов, влияние римантадина на γ -интерфероны реализуется в виде иммуностимулирующего действия в виде стимуляции фагоцитоза, направленного на инфицированные клетки, бактерии, и на стимуляцию антителообразования [59].

В 1969 году во время эпидемии гриппа римантадин продемонстрировал высокую клиническую эффективность. В этом же году группой советских ученых под руководством Яниса Полиса и Ильзе Граве в Рижском институте органического синтеза была предложена оригинальная методика синтеза римантадина. С тех пор в течение нескольких десятилетий римантадин был единственным противовирусным препаратом, демонстрирующим высокую клиническую эффективность [60]. Медленная метаболизация препарата обуславливает его длительную циркуляцию в организме человека, что позволяет применять римантадин не только с терапевтической, но и профилактической целью. Проведенные многочисленные исследования показали, что римантадин также индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма, увеличивает функциональную активность естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов.

Римантадин в дозах 4,5 мг/кг в сутки используется в лечении гриппа А и гриппа В у детей, в том числе при смешанных инфекциях. Противовирусный эффект особенно заметен уже в первые 3 дня заболевания [59, 60].

При оценке фенотипической чувствительности штамма вируса гриппа A/Anhui/1/2013 (H7N9) к противовирусным препаратам (Тамифлю, Римантадин и Ингавирин) в культуре клеток MDCK и в экспериментах на аутбредных мышцах ICR показано, что ингавирин не проявил активности, а римантадин несколько уступал в противовирусной активности тамифлю. Противовирусная активность римантадина максимально развивалась к 3-му дню заболевания [61]. Длительный опыт использования римантадина демонстрирует высокую профилактическую активность препарата к вирусу гриппа, то есть использование римантадина здоровыми людьми, находящимися в контакте с пациентами, приводит к повышению α -, γ -интерферонов, что снижает риск инфицирования и тяжесть инфекции [59].

Например, в препарате АнвиМакс римантадина гидрохлорид (50 мг) сочетается с действующими веще-

ствами – лоратадин (3 мг), кальция глюконат (100 мг) (компонент усиливает противоаллергические свойства лоратадина), рутозид (20 мг) и аскорбиновая кислота (300 мг), которые способствуют торможению острого и хронического воспаления. Компоненты дополняют действие друг друга. Рассмотрим это положение более детально.

Грипп, коронавирусная инфекция и витамин С

Витамин С избирательно концентрируется в клетках иммунной системы, в том числе в лимфоцитах и макрофагах. Накопление витамина С в лимфоцитах повышает их выживаемость при вирусной инфекции [62]. В эксперименте дотации цинка и аскорбиновой кислоты в условиях теплового стресса способствовали росту популяции лимфоцитов. Аскорбиновая кислота подходит для приготовления растворов для питья, которые рекомендованы при гриппе и коронавирусных ОРВИ. Витамин С хорошо растворяется в воде – без осадка может раствориться до 33 г. Витамин С характеризуется очень низкой токсичностью (LD₅₀ при приеме внутрь составляет 11,9 г/кг). Витамин С называется кислотой из-за низкого значения рН в растворе (константа кислотной диссоциации составляет $pK_a = 4,10$).

Цитокиновый шторм при COVID-19 может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина С [43]. Витамин С оказывает антиоксидантный эффект, активизирует выработку глутатиона, повышает фагоцитарную активность и синтез противовирусных антител при переохлаждении [63]. Сочетание витамина С с фитотерапией черным тмином, женьшенем сокращает время разрешения всех симптомов ОРЗ на 4 дня (95% ДИ: 3–6; $p < 0,001$) и также снижает средний балл тяжести проявления симптомов ($P < 0,01$) [64].

Метаанализ 29 рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований показал, что прием витамина С (в дозах 0,25–2,0 г в сутки) для профилактики простуды ($n = 10708$) показал 3%-ное снижение заболеваемости ОРЗ (ОШ = 0,97; 95% ДИ: 0,94–1,00; $P = 0,050$), что

указывает на слабое, но достоверное влияние витамина С на профилактику ОРЗ. Защитное влияние витамина С на вероятность заболеть и на тяжесть течения ОРВИ повышается от 3 до 52% в условиях переохлаждения. Проведенное изучение влияния витамина С на ОРВИ у спортсменов (лыжников и солдат, несущих службу в Арктике [$n = 598$]), показало его достоверно более выраженный эффект на профилактику ОРЗ (ОР 0,48; 95% ДИ: 0,35–0,64) [65, 66].

Прием витамина С укорачивает длительность ОРВИ у взрослых на 8%, у детей – на 14%. Тяжесть протекания ОРВИ у взрослых уменьшается при приеме высоких доз витамина С (200–1000 мг в сутки) [67]. В дозе препарата АнвиМакс содержится 300 мг витамина С, что в три раза больше ежедневной рекомендуемой дозы (РД), восполняющей физиологическую потребность в витамине у здорового человека (90–120 мг в сутки), и составляет 300% РД. При ОРВИ потребность в витамине С повышена, поэтому доза, соответствующая суточной потребности в витамине С, выше. В препарате АнвиМакс доза витамина С утраивается и составляет 300 мг, при приеме препарата 3–4 раза в сутки пациент получает 900–1200 мг витамина С. Таким образом, в препарате АнвиМакс содержится повышенная доза витамина С, необходимая пациенту с ОРВИ, при этом положение о соблюдении правил безопасного дозирования витамина С соблюдается: 300 мг на саше, 300 мг на шипучую таблетку не превышает максимально допустимый предел потребления витамина С [51]. Кальция глюконат в составе Анвимакс является источником ионов кальция, что предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, носовых кровотечений и других геморрагических осложнений при гриппе и ОРВИ.

Полифенольные экстракты: нутрицевтики ресвератрол, куркумин, рутозид

Цитокиновый шторм, обусловленный нарушениями регуляции провоспалительных каскадов NF- κ B, mTOR, простагландинов и др., может стихать под воздействием

полифенольных нутрицевтиков: ресвератрола (GO:1904638), куркумина (GO:1904644), флавоноидов (флавоны, изофлавоны, антоцианы, антоцианидины, катехины, кверцетин, рутозид). Полифенолы представляют собой природные антиоксиданты и противовоспалительные средства, проявляющие противовирусные свойства.

Например, *ресвератрол* тормозит избыточное воспаление в острой и хронической фазах. Ресвератрол ингибирует активность арахидонат липоксигеназ, синтезирующих провоспалительные лейкотриены и циклооксигеназ, синтезирующих провоспалительные простагландины, ослабляет эффекты ФНО α посредством снижения активности каскада NF- κ B [68].

Продемонстрировано антиатеросклеротическое действие ресвератрола, обусловленное снижением адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов и ингибированием агрегации бляшек на поверхности эндотелия. Ресвератрол способствует ингибированию агрегации тромбоцитов и процессов окисления липопротеинов [69]. Экспериментальные исследования на моделях с СД2 у крыс показали наличие у ресвератрола гипогликемических и гиполипидемических эффектов [70]. Кроме того, ресвератрол подавляет репликацию различных вирусов, в том числе простого герпеса [71], цитомегаловируса, вируса ветряной оспы, вируса лихорадки денге [72], гепатита В, зика, вирусов гриппа [73] и ряда коронавирусов. Показано ингибирование ресвератролом репликации коронавируса энтерита, коронавируса атипичной пневмонии MERS-CoV и SARS-CoV1 [74].

Например, в цельных ягодах ежевики и шелковицы установлено самое высокое содержание ресвератрола (50,61 мкг на 100 мл веса [75]). Более высокая концентрация ресвератрола, нежели в красном вине, отмечена в ягодах черного винограда, чернике, голубике, шелковице, арахисе, манго, гранате, клюкве и листьях винограда, используемых для приготовления долмы и других блюд [76, 77].

Производное полифенолов *рутозид* (рутин, витамин Р) занимает особое место среди микронutri-

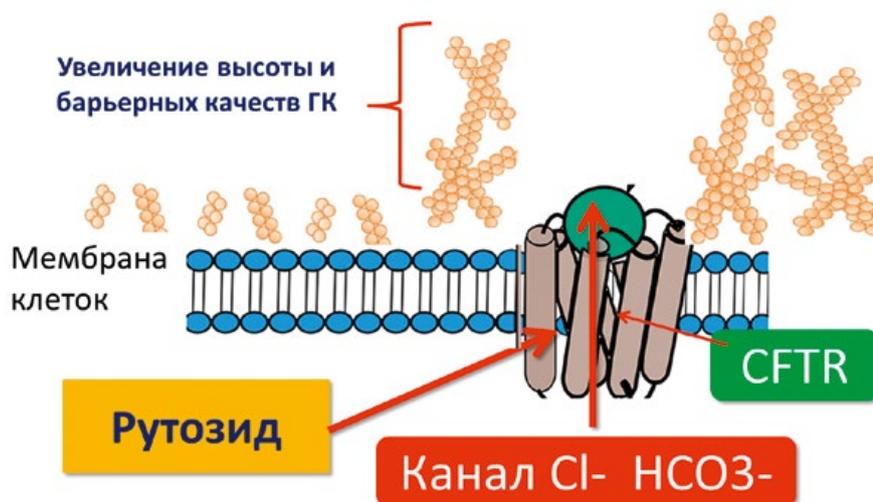


Рисунок 3. Влияние рутозид на синтез гликокаликса в легких.

ентов, обеспечивающих противовирусную защиту. Рутозид и его производное кверцетин проявляют противовоспалительные и антиаллергические свойства (ингибируют высвобождение гистамина, ограничивают образование антиген-специфических антител IgE), улучшают баланс Т-клеток Th1/Th2, поддерживают уровни глутатиона и активность антиоксидантного фермента Cu-, Zn-супероксиддисмутазы [77]. Рутозид снижает экспрессию ЦОГ-2, подавляет секрецию провоспалительного цитокина ФНО- α и активность сигнального каскада NF- κ B посредством ингибирования mTOR [78]. Образующийся из рутина флавоноид кверцетин проявляет противовирусную активность [79] против различных коронавирусов, вируса лихорадки денге [80], вируса гриппа [81], RS-

вируса [82] и др. Рутозид совместно с ионами кальция предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости капилляров, обуславливающих геморрагические осложнения при гриппе.

Также подчеркнем, что прием полифенольных нутрицевтиков, витаминов и микронутриентов важен еще и потому, что подавляющее большинство современных фармакологических препаратов проявляют выраженные авитаминозные и антимикронутриентные свойства [83]. 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 в результате осложнений химиотерапии блеомицином. При воспроизведении блеомициновой модели фиброза легких рутин значительно снижал активность лактатдегидрогеназы, общее количество макрофагов и лимфоцитов, малонового диальдегида, повышал содержание глутатиона, активность супероксиддисмутазы в бронхоальвеолярном лаваже. Рутозид вводили перорально (50 и 100 мг/кг) в течение 3 недель. 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 [84]. Рутозид повышает биоусвояемость и противовирусный потенциал витамина С, в связи с чем предпринимаются попытки создать сочетанные препараты, повышающие биодоступность и фармакологические эффекты обоих компонентов [85].

Многочисленные исследования показывают, что полифенолы рутозид, ресвератрол и др. полифенольные соединения могут улучшать барьерные функции эндотелиального гликокаликса (ГК) [86]. Рутозид является модулятором активности хлоридного канала эпителиоцитов CFTR (англ. conductance fibrosis transmembrane regulator). Рутозид индуцирует нарастание и выстраивание разветвлен-

Таблица 3
Компоненты препарата АнвиМакс

Основной компонент	Доза в саше или шипучей таблетке	Максимальная доза за сутки (4 саше/табл.)		
Лекарственные компоненты, мг				
Римантадин	59	236		
Лоратадин	3	12		
Парацетамол	360	1440		
Микронутриентные компоненты, мг			ФП, мг/сут.	ВДУП, мг/сут.
Витамин С	300	1200	90	2000
Рутозид	20	80	30	100
Кальция глюконат	100	400	1200	2500
Лимонная кислота	716	2864	-	-

Примечание: ФП – физиологическая потребность; ВДУП – верхний допустимый уровень потребления. При растворении саше или шипучей таблетки лимонная кислота переходит в цитрата анион.

ной структуры ГК из нитей и других белков, приводит к увлажнению и набуханию ГК, изменяет поверхностное натяжение, что затрудняет проникновение вирусов и аллергенов в клетки легких, мочевого пузыря, сосудов и др. (рис. 3).

Содержание рутозида в АнвиМаксе составляет 20 мг в саше, 20 мг в таблетке. При приеме 3–4 саше препарата АнвиМакс в сутки пациент получает 60–80 мг рутозида. Физиологическая потребность в полифенольных соединениях флавоноидах – 30 мг в сутки в пересчете на рутин, верхний допустимый уровень потребления составляет 100 мг в сутки [87].

Таким образом, препарат АнвиМакс включает синергидную комбинацию противовирусных, жаропонижающих, антигистаминных и нутрицевтических средств, которые повышают потенциал организма в борьбе с вирусными инфекциями (табл. 3).

Заключение

Анвимакс – многокомпонентный препарат, рецептура которого обеспечивает ему противовирусный, интерферогенный, жаропонижающий, обезболивающий, антигистаминный и ангиопротекторный эффекты. Для терапии гриппа типа А Анвимакс – этиотропный препарат, для терапии ОРВИ и простудных заболеваний – симптоматическое средство.

Систематический анализ показал, что восполнение микронутриентных дефицитов важно для поддержания врожденного противовирусного иммунитета. В основе профилактики гриппа лежит ежегодная вакцинация от гриппа. Несмотря на это, в популяции россиян по-прежнему по разным причинам имеется высокий процент непривитых пациентов. Изоляция, обильное теплое питье, раннее лечение комплексными препаратами для лечения простуды и гриппа улучшают состояние пациентов. В препарате Анвимакс соблюдаются правила дозирования микронутриентов при ОРВИ, которые действуют в синергизме с антигистаминными и противовирусными препаратами, существенно усиливая эффективность последних [88] (табл. 1).

Мегадозы витамина С (по 5–10 г в сутки не оказали доказанного эффекта при ОРВИ, а, напротив, повышали риск патологии почек, уровень глюкозы в крови и т. д. [11]. Для лечения ОРВИ эффекты витамина С следует усиливать рутозидом, повышающим барьерные функции эндотелия и предупреждающим фиброзные изменения в легочной ткани. Такие компоненты препарата Анвимакс, как лоратадин (снижает уровень аллергического воспаления, тормозит эозинофильную инфильтрацию эпителия бронхов и бронхов) и парацетамол (жаропонижающее и умеренное противовоспалительное действие), при комбинированном использовании снижают симптомы вирусной ринореи, кашля, нормализуют температуру. Включение в комплекс Анвимакс препарата римантадин направлено на специфическое блокирование активности вируса гриппа и опосредованно защищает от других вирусов. Римантадин повышает синтез α - и γ -интерферонов, необходимых для поддержки противовирусного иммунитета.

Список литературы

1. Taubenberger J. K., Morens D. M. 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 OA, Torshin IY, Kobalava ZD, Sorokina MA, Villevalde SV, Galochkin SA, Gogoleva IV, Gracheva ON, Grishina TR, Gromov AN, Egorova EY, Kalacheva AG, Malayavskaya SI, Merai IA, Semenov VA. 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. *Kardiologia.* 2018 Nov 18; 58 (4): 22–35. DOI: 10.18087/kardiologia.2018.4.10106. PMID: 30704380.
3. Торшин И. Ю., Громова О. А., Тетрушвили Н. К., Коленцова В. М., Галустьян А. Н., Курицына Н. А., Лавров Н. В., Гришина Т. Р., Лиманова О. А., Калачева А. Г., Федотова А. Э., Лапошкина Н. П., Керимкулова Н. В., Мозговая Е. В., Тапильская Н. И., Семенов В. А., Малаянская 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. Громова, Т. Р. Гришина, А. Г. Калачева, Н. В. Керимкулова, О. А. Лиманова, С. И. Малаянская, Н. К. Тетрушвили, В. Н. Серов, В. М. Коленцова, 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. 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. Груштинская, 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. Куряшина, Л. Б. Новикова, Е. Ю. Лисицына, Н. В. Керимкулова, И. С. Владимировна, М. Н. Чекарарева, Е. В. Ляжкина, Л. А. Шааева, С. Ю. Талепоровская, Т. Б. Силинг, В. А. Семенов, О. В. Семенова, Н. А. Назарова, А. Н. Галустьян, 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., Kudina A., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громова А. Н., Федотова А. 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.
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. ISBN 978–5–9704–4327–3.
11. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин и минералы между Сциллой и Харибдой: о мископеллах и других чудовищах / Москва: Издательство ИЦНМО, 2013. 693. 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 AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020 Jan 16; 12 (1). pii: E236. DOI: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293.
14. Meo SA, Alhownik AM, Al-Khlaifi T, Meo IM, Halepot 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/eurev_202002_20379. PMID: 32141570.
15. 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.
16. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 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.
17. Salehi S, Abedi A, Bakrishnan S, Ghalmrezaeehad 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.
18. Sun D, Li H, Xu 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. www.rosminzdrav.ru, обращение на сайт 15.04.2020.
23. 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/cm.a.j.issn.1007-3418.2020.02.003. PMID: 32077660.
24. 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 XJ, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JY, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li Y, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Ren GJ, Wu XX, Wu WR, Qv T, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Lang Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng Y, 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: 32135556.
25. 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.
26. 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.

27. 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: [1159/000511111](https://doi.org/10.1159/000511111). DOI: 10.1159/000511111. PMID: 32172226.
28. 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/ciaa272. PMID: 32176772.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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, Song 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 Z, 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.
34. 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: 32217354.
35. 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.
36. 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 (CoV-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14; 34 (2). DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32217193.
37. 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.
38. Chen WH, Strych 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.
39. 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.
40. Ortega JT, Serrano ML, Pujol HR, 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.
41. 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.
42. 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.
43. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GG. 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.
44. 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.jccr.2020.03.005. PMID: 32173110.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb; 71 (1): 11-23. Review. PubMed PMID: 24779190.
49. Shiffman S, Battista DR, Kelly JP, Malone MK, Weinstein RB, Kaufman DW. Prevalence of exceeding maximum daily dose of paracetamol, and seasonal variations in cold-flu season. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun; 84 (6): 1250-1257. DOI: 10.1111/bcp.13551. Epub 2018 Mar 25. PubMed PMID: 29516533; PubMed Central PMCID: PMC 5980528.
50. www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information [обращение на сайт 15 апреля 2020].
51. Кодонова В. М. Градации уровней потребления витаминов: возможные риски при чрезмерном потреблении / В. М. Кодонова // Вопросы питания. 2014. Т. 83, № 3. С. 41-51.
52. Bennardello F, Fidone C, Spadola V, Cabibbo S, Travali S, Garozzo G, Antolino A, Tavalino G, Falla C, Bonomo P. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: a proposed algorithm. *Blood Transfus*. 2013 Jul; 11 (3): 377-84. DOI: 10.2450/2013.0017-12. Epub 2013 May 21. PubMed PMID: 23736930; PubMed Central PMCID: PMC 3729128.
53. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)-Induced Pneumonia. *Aging Dis*. 2020 Mar 9; 11 (2): 462-464. DOI: 10.14336/AD.2020.0301. eCollection 2020 Apr. PubMed PMID: 32257554; PubMed Central PMCID: PMC 7069463.
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., Горячина 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. Weiller P, Krauter H. [Not Available]. *Poumon*. 1948 Jul-Aug; 4 (4): 215-31. Undetermined Language. PubMed PMID: 18891471.
58. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Luo 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, Kirilov VA, Votkiakov VI. [Change in the influenza virus upon multiplication in the presence of high concentrations of remantadine]. *Vopr Virolog*. 1989 Jan-Feb; 34 (1): 43-6. PMID: 2728406.
60. Бурцева Е. И., Шевченко Е. С., Белякова Н. В. и др. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемиологических штаммов вирусов гриппа к этроприлату, химиопрепаратам. *Вопросы вирусологии*. 2009; 5: 24-7.
61. Скарнович М. А., Скарнович М. О., Шилинская Л. Н., Бормотов Н. И., Рыжиков А. Б., Агафонов А. П. Определение чувствительности штамма вируса гриппа А (H7N9) к противовирусному препарату in vitro и in vivo. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019. 64; 11-12. DOI: 10.37489/0235-2990-2019-64-11-12-25-30.
62. Natsina VK, Drinevskiy VP, Milkint KK. [Remantadine in the treatment of influenza in children]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 1994; (9): 51-5. PMID: 7532497.
63. Moyad MA, Combs MA, Vrablic AS, Velasquez J, Turner B, Bernal S. Vitamin C metabolites, independent of smoking status, significantly enhance leukocyte, but not plasma ascorbate concentrations. *Adv Ther*. 2008; 25 (10): 995-1009.
64. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD00980.
65. Yakoof M, Solem A. Efficacy and safety of a multiterbal formula with vitamin C and zinc (Immumax) in the management of the common cold. *Int J Gen Med*. 2011; 4: 45-51.
66. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD00980.
67. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD00980.
68. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD00980.
69. Chakraborty S, Yadav SK, Saha B, Tyagi M, Singh Rathhee J, Chatteropadhyay 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.
70. Ungvari Z, Orosz Z, Rivero A, Labinsky N, Xiangmin Z, Olson S, Podlutskiy A, Csiszar 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. PubMed ID: 17220179.
71. 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.
72. Annunziata G, Maisto M, Schisano C, Ciampaglia R, Narciso V, Tenore GC, Novellino E. Resveratrol as a Novel Anti-Herpes Simplex Virus Nucleocapsid Agent: An Overview. *Viruses*. 2018 Sep 3; 10 (9). pii: v10090473. DOI: 10.3390/v10090473. PubMed ID: 30177661.
73. Paemane A, Hitakarun A, Roytrakul 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.
74. Uchida 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.
75. 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, Shyr 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/jm702955. Epub 2007 Jul 31. PubMed ID: 17663539.
76. Shrikanta A, Kumar A, Govindaswamy V. Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. *J Food Sci Technol*. 2015 Jan; 52 (1): 383-90. DOI: 10.1007/s13197-013-0993-z. Epub 2013 May 4. PubMed PMID: 25593373; PubMed Central PMCID: PMC 4288802.
77. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Jun; 5 (6): 493-506. Epub 2006 May 26. Review. PubMed PMID: 16732220.
78. da Rosa VM, Ariotti K, Bressan CA, da Silva EG, Dallaporta M, Junior GB, da Costa ST, de Vargas AC, Baldisserotto B, Finamor IA, Pavanato MA. Dietary addition of rutin impairs inflammatory response and protects muscle of silver cavifish (*Rhamdia quelen*) from apoptosis and oxidative stress in *Aeromonas hydrophila*-induced infection. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2019 Dec; 225: 108611. DOI: 10.1016/j.cbpc.2019.108611. Epub 2019 Aug 24. PubMed ID: 31454703.
79. 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.
80. Batlha GE, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack MEA, Taha AE, Algamal 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.
81. Chiow KH, Phoon MC, Putti T, Tan BK, Chow VT. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetin and cinerarin 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.
82. Njie SH, Kim DH, Njie 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.
83. Lopes BRP, da Costa MF, Genova Ribeiro A, da Silva FT, 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.
84. Громова О. А., Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы ПЦЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. ISBN: 978-5-9704-0814-8. Изд-во Гэотар-Медиа: 2008. 954.
85. 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/Col1 and III pathway. *Biofactors*. 2020 Mar 31. DOI: 10.1002/biot.1629. PubMed ID: 32233122.
86. Al-Shwayat MKEA, Mielch YV, Denisenko TA, Vishnikin AB, Andrich V, Bazel YR. Simultaneous determination of rutin and ascorbic acid in a sequential injection lab-at-valve system. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 Feb 5; 149: 179-184. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.11.006. Epub 2017 Nov 6. PubMed PMID: 29121572.
87. Peters W, Kusche-Vihrog K, Oberleitner H, Schillers H. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in polyphenol-induced swelling of the endothelial glycocalyx. *Nanomedicine*. 2015 Aug; 11 (6): 1521-30. DOI: 10.1016/j.nano.2015.03.013. Epub 2015 Apr 14. PubMed PMID: 25881741.
88. Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России. Изд-во: Видаль Рус.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица
Функции белков, активность которых зависит от кальция

N	P (x ²)	Категория GO	Функция белка
87	< 10 ⁻²⁰	GO:0007204	Повышение цитозольной концентрации ионов кальция
661	< 10 ⁻²⁰	GO:0005509	Связывание ионов кальция
59	< 10 ⁻²⁰	GO:0006874	Внутриклеточный гомеостаз ионов кальция
43	9,13E-20	GO:0006816	Транспорт ионов кальция (дифференцированная доставка кальция в типы клеток, клеточные органеллы, ткани и органы, в том числе всасывание в ЖКТ)
40	1,96E-18	GO:0005262	Активность кальциевых каналов
38	1,51E-17	GO:0019722	Кальций-опосредованная внутриклеточная сигнализация
31	1,95E-14	GO:0005245	Управляемая напряжением активность кальциевых каналов
26	3,26E-12	GO:0005544	Кальций-зависимое связывание фосфолипидов
26	3,26E-12	GO:0016339	Кальций-зависимая межклеточная адгезия
41	7,04E-11	GO:0007202	Активизация активности фосфолипазы C
22	1,98E-10	GO:0051928	Положительное регулирование транспорта ионов кальция
25	1,32E-09	GO:0004435	Фосфатидилинозитол фосфолипаза C
19	4,34E-09	GO:0004653	N-ацетилгалактозаминил трансфераза
18	1,22E-08	GO:0050850	Положительное регулирование кальций-опосредованной сигнализации
16	9,56E-08	GO:0004198	Кальций-зависимая цистеиновая эндопептидаза
16	9,56E-08	GO:0004623	Активность фосфолипазы A2 (простагландиновые каскады, противовоспалительный эффект)
16	9,56E-08	GO:0005246	Регулятор активности кальциевых каналов
19	1,18E-07	GO:0033017	Саркоплазматического ретикулума мембрана
15	2,69E-07	GO:0051281	Положительное регулирование выпуска поглощенных ионов кальция в цитозоле
19	4,81E-07	GO:0036152	Фосфатидилэтаноламин ацил-цепи ремоделирование
24	5,06E-07	GO:0007200	Фосфолипаза C-активирующие G-белок сигнальные пути
14	7,56E-07	GO:0015269	Кальций-активированная активность K-канала (перспективы исследования в кардиологии и эпилептологии)
14	7,56E-07	GO:0070509	Импорт ионов кальция
15	1,44E-06	GO:0036148	Фосфатидилглицерин ацил-цепи ремоделирования
13	2,13E-06	GO:0010524	Положительное регулирование транспорта ионов кальция в цитозоле
13	2,13E-06	GO:0050482	Секреция арахидоновой кислоты (противовоспалительный эффект)
13	2,13E-06	GO:0051482	Повышение цитозольной концентрации ионов кальция в фосфолипаза C-активируемом G-белком сигнальном пути
16	2,33E-06	GO:0051899	Деполаризация мембраны
12	6,01E-06	GO:0004065	Арилсульфатаза (стероидогенез, развитие лейкоцитов, структура сердечных клапанов)
12	6,01E-06	GO:0051924	Регулирование транспорта ионов кальция
18	1,36E-05	GO:0008305	Интегрин комплекс
11	1,7E-05	GO:0002407	Дендритные клетки, хемотаксис
11	1,7E-05	GO:0017156	Ca-зависимый экзоцитоз
12	3,01E-05	GO:0004683	Кальмодулин-зависимая активность протеинкиназы
17	3,36E-05	GO:0043278	Ответ на морфин (болезни зависимости)
10	4,81E-05	GO:0007223	Wnt рецептора сигнальный путь, Ca-модуляция
10	4,81E-05	GO:0017187	Пептидил-глутаминовой кислоты карбоксилирование
10	4,81E-05	GO:0043267	Негативная регуляция транспорта ионов калия
10	4,81E-05	GO:0055074	Гомеостаз ионов кальция
10	4,81E-05	GO:0060402	Транспорт ионов кальция в цитозоль
21	9,74E-05	GO:0007416	Сборка синапса (нейрогенез, нейропластичность, нейротрофический эффект)
21	9,74E-05	GO:0030593	Хемотаксис нейтрофилов (иммунитет, фагоцитоз)
9	0,000137	GO:0005388	Кальций-транспортные АТФазы
9	0,000137	GO:0005513	Сенсор ионов кальция
9	0,000137	GO:0014701	Мембрана саркоплазматического ретикулума
9	0,000137	GO:0015279	Управляемых кальциевых каналов активность
9	0,000137	GO:0090026	Положительное регулирование хемотаксиса моноцитов (иммунитет, фагоцитоз)
20	0,000212	GO:0007193	Аденилатциклазы ингибирующего G-белком рецептор сигнального пути
23	0,000344	GO:0030049	Скольжение мышечных филаментов (нитей)
8	0,000389	GO:0003810	Белок-глутамин гамма-глутамилтрансфераза
8	0,000389	GO:0004016	Аденилатциклаза (ответ на стимуляцию катехоламинами)

8	0,000389	GO:0005861	Тропонина комплекс
8	0,000389	GO:0031095	Формирование плотных трубчатых сетей тромбоцитов (гомеостаз)
8	0,000389	GO:0051480	Цитозольный гомеостаз ионов кальция
8	0,000389	GO:0051481	Снижение цитозольной концентрации ионов кальция
13	0,000438	GO:0033280	Ответ на витамин D (осуществление биологических эффектов витамина D)
14	0,000473	GO:0007194	Негативная регуляция активность аденилатциклазы
16	0,000497	GO:0030315	T-каналы мышечных клеток
9	0,000617	GO:0006937	Регулирование мышечного сокращения
9	0,000617	GO:0016493	C-C рецептор хемокинов активности
10	0,000815	GO:0002028	Регулирование транспорта ионов натрия (защитные антигипертонический и противоотечный эффекты)
10	0,000815	GO:0048265	Реакция на боль
11	0,000964	GO:0002026	Регулирование силы сердечных сокращений
7	0,00111	GO:0017146	N-метил-D-аспарат-селективный комплекс рецептора глутамата
7	0,00111	GO:0034704	Комплекс кальциевых каналов
7	0,00111	GO:0048245	Хемотаксис эозинофилов (аллергия)
7	0,00111	GO:0060314	Регулирование ринодин-чувствительных кальций-секретирующих каналов
7	0,00111	GO:0070679	Связывание инозитол-1,4,5-трисфосфата (сигнальные каскады)
14	0,001125	GO:0016529	Саркоплазматический ретикулум
14	0,001125	GO:0030574	Катаболизм коллагена
8	0,001675	GO:0035815	Положительное регулирование почечной экскреции натрия (защитные антигипертонический и противоотечный эффекты)
9	0,002106	GO:0010460	Положительная регуляция сердечного ритма
10	0,002385	GO:0051968	Положительное регулирование глутаматергической синаптической передачи
14	0,002429	GO:0007159	Межклеточная адгезия лейкоцитов (иммунитет)
6	0,003177	GO:0001614	Рецептор пуринергических нуклеотидов
6	0,003177	GO:0004571	Маннозил-олигосахарид 1,2-альфа-маннозидаза
6	0,003177	GO:0004931	Внеклеточная активность АТФ-управляемого канала
6	0,003177	GO:0004972	НМДА рецептор
6	0,003177	GO:0010759	Положительное регулирование хемотаксиса макрофагов (иммунитет)
6	0,003177	GO:0010881	Регуляция сердечного сокращения регулирования секреции ионов кальция
6	0,003177	GO:0019369	Арахидоновой кислоты метаболизм (воспаление)
6	0,003177	GO:0031622	Положительное регулирование температуры
6	0,003177	GO:0032026	Ответ на ион магния
6	0,003177	GO:0032308	Положительное регулирование секреции простагландина
6	0,003177	GO:0032471	Снижение концентрации ионов кальция эндоплазматического ретикулума
6	0,003177	GO:0033018	Просвет саркоплазматического ретикулума
6	0,003177	GO:0042165	Связывание нейромедиатора
6	0,003177	GO:0045822	Регуляция частоты сердечных сокращений (снижение)
6	0,003177	GO:0048247	Хемотаксис лимфоцитов (иммунитет, воспаление)
6	0,003177	GO:0070098	Хемокин-опосредованный сигнальный путь
6	0,003177	GO:0071870	Клеточный ответ на катехоламины (регуляция вегетативной нервной системы)
33	0,00371	GO:0007229	Интегрин-опосредованный сигнальный путь
7	0,004517	GO:0046488	Метаболизм фосфатидилинозитола
8	0,005374	GO:0048246	Хемотаксис макрофагов (иммунитет)
22	0,005379	GO:0007613	Память (ноотропный эффект)
11	0,005804	GO:0050840	Связывание внеклеточной матрицы
9	0,005805	GO:0014911	Положительное регулирование миграции гладких мышечных клеток
9	0,005805	GO:0019228	Регулирование потенциала действия в нейроне
10	0,005915	GO:0004950	Активность рецептора хемокинов (иммунитет)
10	0,005915	GO:0090023	Положительное регулирование хемотаксиса нейтрофилов (иммунитет)
16	0,007122	GO:0030666	Эндоцитотических мембранных везикул
22	0,008261	GO:0030672	Синаптических везикул мембран
5	0,009126	GO:0001867	Активация комплемента, лектиновый путь (иммунитет)
5	0,009126	GO:0002523	Миграция лейкоцитов, участвующих в воспалительной реакции (иммунитет)
5	0,009126	GO:0004668	Белок-аргинин деиминаза
5	0,009126	GO:0005227	Ca-активированная активность ионных каналов
5	0,009126	GO:0008048	Активатор Ca-чувствительной гуанилатциклазы
5	0,009126	GO:0008294	Ca/кальмодулин аденилатциклазная активность (регуляция вегетативной нервной системы)

5	0,009126	GO:0014808	Выпуск поглощенных ионов кальция в цитозоле из саркоплазматического ретикулула
5	0,009126	GO:0017158	Регулирование Са-зависимого экзоцитоза
5	0,009126	GO:0018101	Пептидил-цитруллин биосинтетических процессов с пептидил-аргинин
5	0,009126	GO:0021819	Формирование архитектоники коры головного мозга (нейротрофический эффект)
5	0,009126	GO:0030130	Клатриновая оболочка секреторных пузырьков транс-Гольджи сети
5	0,009126	GO:0030314	Соединительный комплекс мембран
5	0,009126	GO:0032237	Активация депо-управляемых Са каналов при истощении кальциевого депо клетки
5	0,009126	GO:0032469	Гомеостаз ионов кальция эндоплазматического ретикулула
5	0,009126	GO:0032589	Нейрональная мембрана (ноотропный эффект)
5	0,009126	GO:0035584	Кальций-опосредованная внутриклеточная сигнализация
5	0,009126	GO:0042053	Регулирование метаболического процесса дофамина
5	0,009126	GO:0042538	Гиперосмотический ответ на хлорид натрия (отеки)
5	0,009126	GO:0045588	Положительное регулирование дифференциации гамма-дельта Т-клеток (иммунитет)
5	0,009126	GO:0045760	Положительное регулирование потенциала действия
5	0,009126	GO:0045956	Положительное регулирование кальций-зависимого экзоцитоза
5	0,009126	GO:0048304	Положительное регулирование перехода на IgG изотипы (иммунитет)
5	0,009126	GO:0050848	Регулирование кальций-опосредованной сигнализации
5	0,009126	GO:0051279	Регулирование выпуска поглощенных ионов кальция в цитозоле
5	0,009126	GO:0051561	Повышение митохондриальной концентрации ионов кальция
5	0,009126	GO:0060315	Негативная регуляция рианодин-чувствительных кальций-выпускающих каналов
5	0,009126	GO:0071313	Клеточный ответ на кофеин
5	0,009126	GO:0071318	Клеточный ответ на АТФ
5	0,009126	GO:0090279	Регулирование импорта иона кальция
5	0,009126	GO:0090280	Положительное регулирование импорта иона кальция
5	0,009126	GO:2000503	Положительное регулирование хемотаксиса естественных клеток-киллеров (иммунитет)
13	0,009906	GO:0045776	Регуляция артериального давления (снижение)
20	0,010933	GO:0048661	Положительное регулирование роста гладкомышечных клеток
6	0,012064	GO:0002544	Хронический воспалительный ответ
6	0,012064	GO:0006942	Регулирование поперечно-полосатых мышц
6	0,012064	GO:0008140	цАМФ-зависимый белок CREB
6	0,012064	GO:0010820	Положительное регулирование хемотаксиса Т-клеток (иммунитет)
6	0,012064	GO:0014059	Регулирование секреции дофамина (регуляция вегетативной нервной системы)
6	0,012064	GO:0035240	Связывание дофамина (регуляция вегетативной нервной системы)
22	0,012324	GO:0031424	Ороговение кожи
10	0,012819	GO:0004601	Активность пероксидазы
7	0,013477	GO:0007191	Аденилатциклаза-активирующий сигнальный путь рецептора дофамина (регуляция вегетативной нервной системы)
7	0,013477	GO:0032230	Положительное регулирование передачи сигнала через ГАМКергических синапсы (ноотропный эффект)
7	0,013477	GO:0048266	Поведенческая реакция на боль (анальгетический эффект)
9	0,013519	GO:0002027	Регуляция сердечного ритма
9	0,013519	GO:0004697	Протеинкиназы С активность
9	0,013519	GO:0045987	Положительное регулирование гладких мышц
15	0,013615	GO:0010811	Положительное регуляции адгезии к клеточному субстрату
8	0,013831	GO:0009395	Катаболизм фосфолипидов
18	0,014475	GO:0034332	Организация скрепления межклеточного контакта
14	0,015469	GO:0001975	Ответ на амфетамин (болезни зависимости)
19	0,019	GO:0019233	Восприятие боли (анальгетический эффект)
12	0,019803	GO:0032570	Ответ на прогестероновый стимул (регуляция менструального цикла и беременности)
23	0,021889	GO:0042734	Пресинаптическая мембрана
11	0,022264	GO:0035094	Ответ на никотин (болезни зависимости)
11	0,022264	GO:0042813	Wnt-активированный рецептор
10	0,024871	GO:0005537	Связывание маннозы
10	0,024871	GO:0046697	Децидуализация
4	0,026299	GO:0001821	Секреция гистамина (аллергическое воспаление, иммунитет)
4	0,026299	GO:0002286	Активация Т-клеток, участвующих в иммунном ответе (иммунитет)
4	0,026299	GO:0003300	Гипертрофия мышцы сердца
4	0,026299	GO:0004974	Активность рецепторов лейкотриенов (аллергическое воспаление)

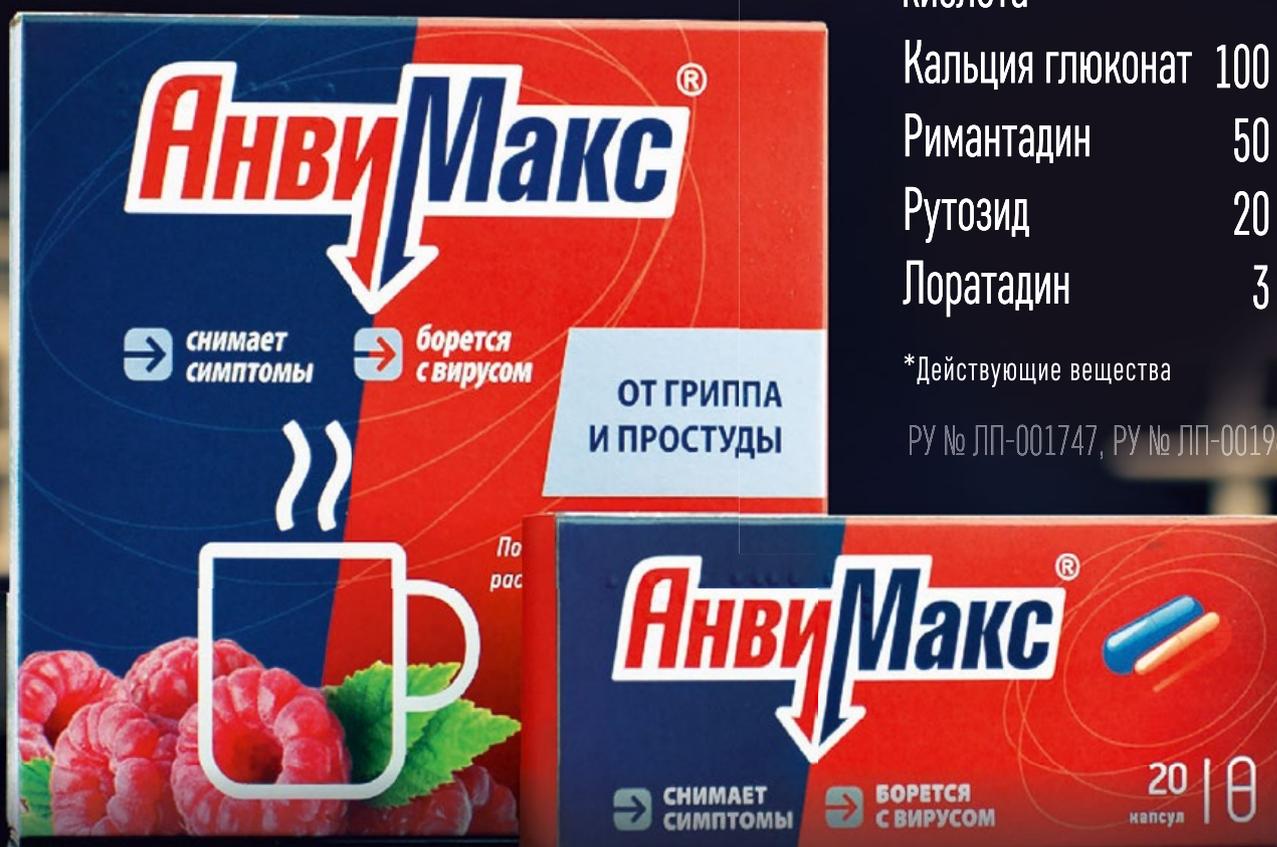
4	0,026299	GO:0005220	Активность инозитол 1,4,5-трисфосфат чувствительных кальций-выпускающих каналов
4	0,026299	GO:0005432	Кальций-натрий антипортер
4	0,026299	GO:0005862	Тонкие нити тропомиозина в мышцах
4	0,026299	GO:0005954	Кальция и кальмодулин-зависимой протеинкиназы комплекс
4	0,026299	GO:0005955	Комплекс кальциневрина
4	0,026299	GO:0016286	SK калиевые каналы
4	0,026299	GO:0017121	Скремблирование фосфолипидов
4	0,026299	GO:0022417	Созревание белка при свертывании
4	0,026299	GO:0030132	Клатриновый слой
4	0,026299	GO:0031340	Положительное регулирование слияния пузырьков
4	0,026299	GO:0031394	Положительное регулирование биосинтеза простагландинов (аллергия, воспаление, иммунитет)
4	0,026299	GO:0032060	Сборка транспортных пузырьков
4	0,026299	GO:0032224	Положительное регулирование холинергической передачи в синапсах (ноотропный эффект)
4	0,026299	GO:0032417	Положительное регулирование натрия: активность водорода антипортера
4	0,026299	GO:0033631	Межклеточная адгезия опосредованная интегринами
4	0,026299	GO:0040011	Передвижение клеток
4	0,026299	GO:0043462	Регулирование активности АТФазы
4	0,026299	GO:0043497	Регулирование активности белка гетеродимеризации
4	0,026299	GO:0045134	Уридин-дифосфатаза
4	0,026299	GO:0046005	Положительное регулирование циркадианного цикла сна/бодрствования и REM сна (седативный эффект)
4	0,026299	GO:0050921	Положительное регулирование хемотаксиса
4	0,026299	GO:0051208	Секвестирование ионов кальция
4	0,026299	GO:0051533	Положительное регулирование NFAT импорта белков в ядре
4	0,026299	GO:0060252	Положительное регулирование пролиферации глиальных клеток (ноотропный эффект)
4	0,026299	GO:0070474	Положительное регулирование гладких мышц матки
4	0,026299	GO:0071361	Клеточный ответ на этанол (болезни зависимости)
4	0,026299	GO:0097104	Постсинаптическая сборка мембраны
4	0,026299	GO:2000107	Негативная регуляция процесса апоптоза лейкоцитов
4	0,026299	GO:2000353	Положительное регулирование апоптоза эндотелиальных клеток
9	0,027527	GO:0034199	Активация протеинкиназы активности
19	0,027807	GO:0009612	Ответ на механический стимул
8	0,030046	GO:0016079	Экзоцитоз синаптических везикул
8	0,030046	GO:0051044	Положительное регулирование протеолиза эктодоменов мембранных белков
5	0,031763	GO:0005021	Фактора роста эндотелия активированного рецептора активности
5	0,031763	GO:0009629	Ответ на гравитацию
5	0,031763	GO:0016595	Связывание глутамата
5	0,031763	GO:0034695	Ответ на стимул простагландина E (аллергия, воспаление, иммунитет)
5	0,031763	GO:0048016	Передача сигналов через инозитолфосфат
5	0,031763	GO:0050862	Положительное регулирование T-клеточного рецептора сигнального пути (иммунитет)
5	0,031763	GO:0050927	Положительное регулирование хемотаксиса
5	0,031763	GO:0051635	Связывание бактериальных клеток (иммунитет)
7	0,032089	GO:0001963	Передача дофаминергического сигнала через синапсы, (регуляция вегетативной нервной системы)
7	0,032089	GO:0005261	Активность катионных каналов
6	0,033036	GO:2000310	Регулирование N-метил-D-аспартат избирательной активности рецептора глутамата (ноотропный эффект)
15	0,034117	GO:0022617	Демонтаж внеклеточного матрикса
11	0,03843	GO:0007220	Обработка рецепторов Notch
76	0,039844	GO:0030168	Активация тромбоцитов
33	0,046765	GO:0045471	Ответ на этанол (болезни зависимости)
12	0,053321	GO:0031623	Интернализация рецепторов
8	0,05716	GO:0002548	Хемотаксис моноцитов (иммунитет)
8	0,05716	GO:0008306	Ассоциативное обучение (ноотропный эффект)

Примечание: N – число белков; P (χ^2) – статистическая достоверность по критерию χ^2 .



БУДЬ ЗДОРОВ!

**ОТ ГРИППА
И ПРОСТУДЫ**



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

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ



жаропонижающее,
противовоспалительное



обезболивающее



сосудосуживающее,
антигистаминное



противовирусное,
иммуномодулирующее,
антитоксическое
и ангиопротекторное

