

©А.В. Шулькин, А.А. Филимонова, 2020

РОЛЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ, ГИПОКСИИ И ИХ КОРРЕКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

А.В. ЩУЛЬКИН, А.А. ФИЛИМОНОВА

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



В представленном обзоре подробно рассмотрены патогенез коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), особенности вируса SARS-CoV-2. С учетом большого значения в развитии этой инфекции окислительного стресса и гипоксии целесообразно применение антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении COVID-19, что может оказаться полезным и существенно улучшить течение заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусы, окислительный стресс, гипоксия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.В. Шулькин., А.А. Филимонова Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19.

Терапия. 2020; 5: 187–194.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>

187

ROLE OF FREE RADICAL OXIDATION, HYPOXIA AND THEIR CORRECTION IN COVID-19 PATHOGENESIS

SCHULKIN A.V., FILIMONOVA A.A.

Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

In following review, the pathogenesis of coronavirus disease of 2019 (COVID-19), the features of the SARS-CoV-2 virus, are shown in peculiarities. Due to big importance of oxidative stress and hypoxia in the development of this infection paid to, it has been suggested that the use of antioxidants and antihypoxants in the complex treatment of COVID-19 may be useful and significantly improve the course of the disease.

Key words: COVID-19, coronaviruses, oxidative stress, hypoxia.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Schulkin A.V., Filimonova A.A. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis.

Therapy. 2020; 5: 187–194.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>

Коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром-2 (SARS-CoV-2), представляет собой новый коронавирус, инфицирование которым приводит к развитию COVID-19. Это заболевание характеризуется гриппоподобными симптомами, а в некоторых случаях прогрессирует в острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. классифицировала COVID-19 как пандемию.

Коронавирусы (альфа-коронавирус, бета-коронавирус, гамма-коронавирус и дельта-коронавирус) – крупные РНК-вирусы, которые принадлежат к подсемейству *Orthocoronavirinae*, семейству *Coronaviridae*, отряду *Nidovirales* и инфицируют широкий спектр позвоночных. Человеческие респираторные коронавирусы известны с 1960-х гг., циркулируют по всему миру и вызывают респираторные инфекции с довольно слабо выраженными симптомами, что позволяет предположить, что эти вирусы хорошо адаптированы к организму человека [2]. На сегодня известно, что людей способны инфицировать семь коронавирусов – 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2. Трое из них – SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2 – вызывают тяжелые заболевания у человека [3].

Генетическая последовательность SARS-CoV-2 в наибольшей степени сходна с последовательностью SARS-CoV-1 – бета-коронавируса, который вызвал эпидемию тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003 г. [3]. Большая часть нашего современного понимания SARS-CoV-2 основана на экспериментах *in vitro* и *in vivo*, которые проводились при изучении патогенеза SARS-CoV-1.

ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

Жизненный цикл вируса состоит из 5 этапов: прикрепление, проникновение, биосинтез, созревание и высвобождение. Как только вирусы связываются с рецепторами хозяина (прикрепление), они проникают в его клетки посредством эндоцитоза или слияния мембран (проникновение). После высвобождения вирусного содержимого внутри клеток-хозяев вирусная РНК поступает в ядро для репликации. Вирусная мРНК используется для создания вирусных белков (биосинтез). Затем собираются новые вирусные частицы (созревание), которые высвобождаются из клеток.

Коронавирусы состоят из четырех структурных белков: Спайк-белка (S), мембранного белка (M), белка-оболочки (E) и нуклеокапсида (N) [4].

Спайк-белок – это трансмембранный гликопротеин, выступающий над вирусной поверхностью, который определяет разнообразие коронавирусов и тропизм к клеткам хозяина. Он состоит из

двух функциональных субъединиц: субъединица S1 отвечает за связывание с рецептором клетки-хозяина, а S2 – за слияние вирусных и клеточных мембран. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) был идентифицирован как основной функциональный рецептор для SARS-CoV [5]. Причем показано, что аффинность связывания ACE2 2019-nCoV была в 10–20 раз выше, чем SARS-CoV [6].

ACE2 представляет собой мембраносвязанную пептидазу, NH₂-концевой домен которой, включая каталитический сайт, ориентирован внеклеточно. ACE2 уравнивает физиологическую функцию ангиотензинпревращающего фермента (ACE). ACE отвечает за образование ангиотензина II путем расщепления ангиотензина I, который впоследствии связывается с рецептором ангиотензина типа I и изменяет тонус сосудов, кровяное давление, объем циркулирующей жидкости и гомеостаз электролитов. В противоположность ACE, ACE2 инактивирует ангиотензин II с образованием ангиотензина 1-7. Этот пептид потенциально оказывает сосудорасширяющее действие и подавляет активность ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, SARS-CoV-2, связываясь с рецептором ACE2, не только проникает внутрь клеток, но и может снижать активность ACE2, что сопровождается повышением активности ACE и может играть важную роль в патогенезе заболевания [7].

Кроме того, описаны дополнительные клеточные рецепторы, способствующие проникновению вируса в клетку: протеаза TMRRSS2, CD147 и, возможно, рецепторы сиаловой кислоты. Характерно, что вся совокупность рецепторов представлена в эндотелии, что делает его наиболее чувствительным по отношению к COVID-19 [8].

Данные *in vitro* с SARS-CoV показали, что рениновые клетки являются первичными клетками, инфицированными в проводящих дыхательных путях [9]. В дальнейшем вирус распространяется и мигрирует вниз по дыхательным путям и запускает более сильный врожденный иммунный ответ. В это время болезнь COVID-19 начинает проявляться клинически [10].

При прогрессировании заболевания вирус достигает единиц газообмена легких и заражает альвеолярные клетки типа II. SARS-CoV размножается в клетках типа II, что приводит к самовоспроизводству большого количества вирусных частиц и гибели клеток, преимущественно путем апоптоза. Высвобождающиеся вирусные частицы в свою очередь инфицируют соседние альвеолярные клетки типа II [10]. Основные функции этого типа клеток – образование альвеолярных клеток I типа (собственно респираторный эпителий), синтез и секреция интерферона и лизоцима, регуляция транспорта воды и ионов через альвеолярный эпителий.

Другими входными воротами вируса могут быть макрофаги и лимфоциты [8].

Активация иммунных клеток необходима для устранения инфекции, но необходимо учитывать, что во многих случаях не сами вирусы, а связанный с ними иммунный ответ хозяина является более фатальным для целостности и функциональности ткани. Нарушение регуляции иммунных реакций после гипервоспаления и «цитокинового шторма» может привести к полиорганной недостаточности, повреждению легочной ткани и снижению легочной емкости при COVID-19 [10].

Антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки, макрофаги) представляют антигены SARS-CoV-2 Т-клеткам после входа вируса в клетки-хозяева. Этот процесс приводит к активации Т-клеток и выработке цитокинов в различных подмножествах Т-клеток, т.е. Th17, с последующим массивным высвобождением цитокинов благодаря петле положительной обратной связи между цитокинами и иммунными клетками. С другой стороны, во время репликации SARS-CoV-2 вирусная геномная дцПНК активирует регуляторные факторы интерферона (interferon regulatory factors – IRF) и TLR-3-индуцированный путь NF-κB, что приводит к продукции IFN типа I и провоспалительных цитокинов в больших количествах [11].

Инфицированные вирусом эпителиальные клетки в свою очередь выступают основным источником бета- и лямбда-интерферонов [12].

Существующие данные в отношении пациентов, инфицированных COVID-19, показали значительно повышенный уровень провоспалительных цитокинов в плазме, включая интерлейкин-6 (IL-6), MCP1, MIP1α, MIP1β, IL1-β, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IP10, PDGFB, основного FGF2, GCSF, GMCSF, IFNγ, TNF-α и VEGFA [10].

Под воздействием вируса и в результате иммуноопосредованной атаки цитотоксическими лимфоцитами и макрофагами существенно изменяется структура и свойства альвеолярной стенки, в частности погибает и десквамируется легочный эпителий, повреждаются эндотелиоциты. Все это создает предпосылки к просачиванию богатой белком жидкой части крови в просвет альвеол. Испарение в ходе дыхания приводит к осаждению на альвеолярной поверхности белковых преципитатов, которые постепенно уплотняются и формируют так называемые гиалиновые мембраны. Эта экссудативная фаза продолжается 10–14 дней. Патоморфологами в дополнение к вышесказанному описана гигантоклеточная реакция в легких, которая является результатом слияния макрофагов, а часть – результатом объединения альвеолоцитов в симпласт [8].

Повреждение легочной ткани приводит к развитию системной гипоксии. При этом стоит отметить, что ее выраженность служит независимым

неблагоприятным прогностическим фактором. Так, более высокие уровни SpO₂ были связаны со снижением смертности независимо от возраста и пола (отношение рисков (ОР) 0,93; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–0,95; p < 0,001). Одышка была также независимо связана со смертностью в многопараметрическом анализе (ОР 2,60; 95% ДИ 1,24–5,43; p=0,01) [13].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ COVID-19

Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между продукцией свободных радикалов и истощением антиоксидантной системы защиты. Свободные радикалы – это молекулы/молекулярные фрагменты, содержащие один или несколько неспаренных электронов, присутствие которых делает их высокоактивными. Активные формы кислорода (пероксид водорода (H₂O₂), супероксидный анион-радикал (O₂^{•-}), синглетный кислород (1O₂), гидроксильный радикал (*OH) и пероксинитрит (ONOO⁻)) – разновидности свободных радикалов, представляющих собой производные кислорода, имеющие неспаренный электрон и обладающих более высокой реакционной активностью по сравнению с молекулярным кислородом. Развитие окислительного стресса ведет к повреждению клеточных макромолекул, таких как липиды, белки и особенно нуклеиновые кислоты, что играет важную роль в патогенезе широкого спектра заболеваний [14].

В доклинических условиях выявлена гиперпродукция активных форм кислорода при SARS-CoV [15].

Известно, что респираторные вирусы могут вызывать повышенную продукцию свободных радикалов за счет активации ферментов, генерирующих активные формы кислорода (НАДФН-оксидазы, ксантиноксидазы и индуцибельной NO-синтазы) и развития митохондриальной дисфункции [16].

НАДФН-оксидазы – семейство ферментов, представляющих собой белки, которые переносят электроны через биологические мембраны (как внутри-, так и внеклеточные) [17]. Это семейство включает пять изоформ НАДФН-оксидаз (Nox 1-5) и два изофермента двойной оксидазы (Duox 1-2), которые катализируют следующие реакции:

- НАДФН + 2O₂ = НАДФ⁺ + 2O₂^{•-} + H⁺ (Nox 1-5);
- H⁺ + НАДФН + O₂ = H₂O₂ + NADP⁺ (Duox 1-2).

НАДФН-оксидаза Nox 2 была впервые описана в нейтрофилах и макрофагах и часто упоминается как фагоцитарная НАДФН-оксидаза. Считается, что Nox 2 является наиболее распространенной изоформой. Она представлена в большом количестве тканей, в том числе в тимусе, тонкой кишке, толстой кишке, селезенке, поджелудочной железе, яичнике, плаценте, простате и др. Nox 2 способствует индуцированной продукции активных форм

кислорода во время инфицирования *in vitro* и *in vivo* вирусом гриппа [18], респираторным синцитиальным вирусом, сендай вирусом [19] и риновирусом [20]. При этом у мышей, нокаутных по Nox2-/-, титр вируса гриппа и вызванное вирусом воспаление также были ниже, чем у диких мышей и коррелировали с улучшением функций легких [21].

Изоформа Nox 4 в наибольшей степени экспрессируется в почках, а также обнаружена в остеокластах, эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц, гемопоэтических стволовых клетках, фибробластах, кератиноцитах и нейронах. Индукция экспрессии мРНК Nox 4 наблюдается в ответ на гипоксию и ишемию, воздействие трансформирующего фактора роста TGF-β1, фактора некроза опухоли TNF-α гладких мышц и ангиотензин II [17], т.е. тех факторов, которые активируются при COVID-19. Показано, что Nox4 может являться источником активных форм кислорода в эпителиальных клетках дыхательных путей, инфицированных вирусом гриппа [22].

Duox 1 и 2 (также известные как оксидазы щитовидной железы) впервые были обнаружены в тироцитах щитовидной железе. В дальнейшем они были выявлены в эпителии дыхательных путей. Показано, что их экспрессия в эпителии дыхательных путей индуцируется в ответ на IL-4 и IL-13, а экспрессия Duox 2 – и в ответ на интерферон-γ [17].

В опытах *in vitro* и *in vivo* было показано, что вирус гриппа вызывал выраженную индукцию Duox2, что оказывало защитное действие, а ингибирование фермента сопровождалось увеличением репликации вируса и повышало вирусную нагрузку [23].

Другим ферментом, участвующим в гиперпродукции активных форм кислорода при респираторных вирусных инфекциях, является ксантиноксидаза [24].

Ксантиноксидоредуктаза – фермент, который катализирует две терминальные реакции в метаболизме пурина у приматов: окисление гипоксантина в ксантин и последующее окисление ксантина в мочевую кислоту. В физиологических условиях фермент транскрибируется в виде ксантиндегидрогеназы, который использует полученные из субстрата электроны для восстановления NAD⁺ до NADH. Однако, при воспалении окисление ключевых остатков цистеина (535 и 992) и/или ограниченный протеолиз превращает ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу. В оксидазной форме сродство к NAD⁺ снижается, в то время как сродство к кислороду увеличивается, что приводит к одновалентному и двухвалентному переносу электронов на O₂, генерирующий O₂^{•-} и перекись водорода (H₂O₂) [25]: ксантин + O₂ = мочевая кислота + H₂O₂ + O₂^{•-}

В опытах *in vivo* вирус гриппа повышал количество ксантиноксидазы в сыворотке и легочной ткани мышей. Введение супероксиддисмутазы – антиоксидантного фермента, связывающего

супероксидный анион-радикал, через 5–8 дней после заражения защищало мышей от потенциально смертельного инфицирования [24].

В исследовании *in vitro* показано, что риновирусы также индуцируют образование ксантиноксидазы, продукцию супероксидного анион-радикала и истощение количества восстановленного глутатиона [26].

Установлено, что при респираторных инфекциях повышенное количество активных форм кислорода может образовываться в митохондриях [27], однако на данный момент нет данных, является ли это следствием прямого влияния вирусов на митохондрии или следствием нарушения метаболизма клетки в результате развивающегося инфекционного процесса.

Важную роль в повреждении биомолекул играют также активные формы азота, например пероксинит (ONOO⁻), образующийся при взаимодействии оксида азота с супероксидным анион-радикалом. Активные формы азота могут вызывать нитрозирование, т.е. изменение структуры различных белков и ингибирование их биологических функций [28].

В экспериментах на мышах было показано, что инфицирование вирусом гриппа или сендай вызывает усиление продукции оксида азота (NO) и образования 8-нитрогуанозина в цитозоле клеток бронхиального эпителия, что свидетельствует о повреждении нуклеиновой кислоты. В то же время у мышей нокаутных по гену индуцибельной NO-синтазы усиления образования 8-нитрогуанозина не происходило. Эти биохимические изменения сопровождалось улучшением гистопатологических изменений в легких и снижением летальности [29].

Сверхэкспрессия белка SARS-CoV 3CL-Pro (протеазы) индуцировала генерацию ROS и активацию транскрипционного фактора NFκB, однако молекулярные механизмы данного процесса не известны [30]. В другом исследовании другая протеаза SARS-CoV, белок 3a, была связана с повреждением митохондрий с последующим развитием апоптоза [31].

В ходе развития COVID-19 показано, что SARS-CoV-2 может взаимодействовать с CD147-рецептором эритроцитов и проникать внутрь клетки. При этом происходит разрушение гемоглобина и высвобождение железа, которое участвует в образовании активных форм кислорода и является индуктором окислительного стресса [32].

Для COVID-19 можно предположить еще один специфический механизм гиперпродукции свободных радикалов, связанный с повышением активности ангиотензина II. Предыдущие исследования продемонстрировали, что ангиотензин II может удвоить продукцию активных форм кислорода *in vivo* за счет активации НАДФН-оксидазы [33]. А развивающееся в дальнейшем открытие




МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

-  Референтный (оригинальный) препарат²
-  Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5, 7, 8}
-  Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев^{6, 7, 8, 9}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-№004831 от 26.04.2018 г., ЛП-№ (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020 Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.mtd.gov.ru, на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Позорель В.Е., Альп А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Биюлтен экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полуцирального ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г., Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-№ (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020 г., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармацевтики в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-№ (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020

Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



митокАТФ-каналов, образование митохондриальной поры (mitochondrial permeability transition pore) и деполяризации митохондриальной мембраны приводит к митохондриальному взрыву продукции свободных радикалов [34].

На данный момент в мире активно разрабатываются разные подходы к лечению и профилактики COVID-19. В качестве одного из перспективных лекарственных средств рассматривается анти-маларийный препарат – хлорохин. Он способен изменять гликозилирование ACE2, что снижает сродство ACE2 к спайковому белку коронавируса, уменьшая проникновение SARS-CoV-2 внутрь клеток. В то же время хлорохин может провоцировать развитие окислительного стресса, что чревато гемолизом, особенно у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [35].

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ГИПОКСИИ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Принимая во внимание все вышеперечисленное, логичным является использование антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении COVID-19 [32]. При этом особенно стоит подчеркнуть, что такие средства ни в коем случае не рассматриваются как альтернатива этиотропному лечению.

Уже на данный момент было проведено несколько нерандомизированных исследований с использованием антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с COVID-19. Например, на 50 пациентах с COVID-19 от умеренной до тяжелой степени в Китае было показано, что внутривенное введение витамина С в дозах от 10 до 20 г/сут приводило к улучшению оксигенации и состояния пациентов [36].

В другом исследовании было показано положительное действие внутривенного и перорального введения глутатиона в дозе 2000 мг [36].

Одним из перспективных средств для коррекции гипоксии и окислительного стресса при вирусных инфекциях является оригинальный отечественный препарат Мексидол (ГН этилметилгидроксипиридина сукцинат) [38].

Первая часть активной молекулы этого лекарственного средства – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин – обладает прямой антиоксидантной активностью за счет наличия в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом [39]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат ингибирует неферментативное и ферментативное железиндуцируемое перекисное окисление липидов, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы и подавляет активность индуцибельной NO-синтазы, т.е. способен влиять на все основные звенья окислитель-

ного стресса при респираторных инфекциях [40].

Вторая часть молекулы – сукцинат (остаток янтарной кислоты) обладает антигипоксическим действием за счет поддержания в условиях гипоксии активности сукцинатоксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, которое в условиях гипоксии угнетается позже НАД-зависимых оксидаз, что позволяет сохранять энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления – сукцината (янтарной кислоты). Более того, сукцинат может влиять на свои специфические рецепторы GPR91, запуская каскад биохимических реакций адаптации к гипоксии [39].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) уже показал свою эффективность в комплексной терапии гриппа. Его применение в составе комплексного лечения среднетяжелой и тяжелой форм гриппа приводило к сокращению длительности периодов заболевания, сроков редукции основных клинических симптомов, повышало эффективность купирования синдрома эндогенной интоксикации и вызывало снижение липопероксидации [32].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) является нейрцитопротектором, широко применяемым в клинической практике. Поскольку при COVID-19 установлено наличие полиморфных неврологических осложнений (острой некротической энцефалопатии, вирусной энцефалопатии, острого нарушения мозгового кровообращения и др.) [41], применение этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексной терапии этого заболевания становится еще более актуальным.

Для максимального раскрытия терапевтического препарата рекомендована последовательная терапия оптимальными дозировками: начинать лечение следует с инъекций Мексидола по 500 мг/сут в течение 14 дней (фаза насыщения), с последующим переходом на таблетированную форму препарата Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза/сут в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта). Таким образом, учитывая мультимодальное, многокомпонентное действие этилметилгидроксипиридина сукцината, его применение может быть весьма перспективным в комплексном лечении вирусных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 является опасным, социально значимым заболеванием, лечение и профилактика которого только разрабатывается в настоящее время. Учитывая важную роль окислительного стресса и гипоксии в патогенезе вирусных инфекций, применение антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении данных заболеваний может оказаться полезным и существенно улучшить течение заболевания.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 475–81. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
2. Banerjee A., Kulcsar K., Misra V. et al. Bats and Coronaviruses. *Viruses.* 2019; 11(1): 41. doi: 10.3390/v11010041.
3. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–34. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
4. Bosch B.J., van der Zee R., de Haan C.A., Rottier P.J. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003; 77(16): 8801–11. doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003.
5. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426(6965): 450–54. doi: 10.1038/nature02145.
6. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483): 1260–63. doi: 10.1126/science.abb2507.
7. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318(5): H1084–H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
8. Деев Р.В. Клеточная трансплантация в программе лечения COVID-19: пересадка стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток. *Гены и Клетки.* 2020; 2: 9–17. [Deev R.V. Cell transplantation in the treatment program COVID-19: transplantation of stem stromal (mesenchymal) cells. *Geny i kletki.* 2020; 2: 9–17 (In Russ.).] doi: 10.23868/202004012.
9. Sims A.C., Baric R.S., Yount B. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol.* 2005; 79: 15511–24. doi:10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005.
10. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020; 55(4): 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
11. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424–32. doi: 10.1002/jmv.25685.
12. Hancock A.S., Stairiker C.J., Boesteanu A.C. et al. Influenza A virus infection reveals in vivo Wnt pathway downregulation. *J Virol.* 2018; 92: e01325–18. doi: 10.1128/JVI.01325-18.
13. Xie J., Covassin N., Fan Z. et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; S0025-6196(20)30367-0. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
14. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free radicals in biology and medicine* (5 ed.) Clarendon Press. Oxford Published in 2015 by Oxford University Press; 2015.
15. van den Brand J.M.A., Haagmans B.L., van Riel D. et al. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Pathol.* 2014; 151(1): 83–112. doi: 10.1016/j.jcpa.2014.01.004.
16. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10(8): 392. doi: 10.3390/v10080392.
17. Bedard K., Krause K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2007; 87(1): 245–313. doi: 10.1152/physrev.00044.2005.
18. To E.E., Broughton B.R., Hendricks K.S. et al. Influenza A virus and TLR7 activation potentiate NOX2 oxidase-dependent ROS production in macrophages. *Free Radic Res.* 2014; 48(8): 940–47. doi: 10.3109/10715762.2014.927579.
19. Fink K., Duval A., Martel A. et al. Dual role of NOX2 in respiratory syncytial virus- and sendai virus-induced activation of NF- κ B in airway epithelial cells. *J Immunol.* 2008, 180, 6911–22. doi: 10.4049/jimmunol.180.10.6911.
20. Kaul P., Biagioli M.C., Singh I., Turner R.B. Rhinovirus-induced oxidative stress and interleukin-8 laboration involves p47-phox but is independent of attachment to intercellular adhesion molecule-1 and viral replication. *J Infect Dis.* 2000; 181(6): 1885–90. doi: 10.1086/315504.
21. Snelgrove R.J., Edwards L., Rae A.J., Hussell T. An absence of reactive oxygen species improves the resolution of lung influenza infection. *Eur J Immunol.* 2006; 36: 1364–73. doi: 10.1002/eji.200635977.
22. Amatore D., Sgarbanti R., Aquilano K. et al. Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redox-sensitive pathways activated by NOX4-derived ROS. *Cell. Microbiol.* 2015; 17(1): 131–45. doi: 10.1111/cmi.12343.
23. Strengert M., Jennings R., Davanture S. et al. Mucosal reactive oxygen species are required for antiviral response: role of Duox in influenza a virus infection. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(17): 2695–709. doi: 10.1089/ars.2013.5353.
24. Oda T., Akaike T., Hamamoto T. et al. Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with pyran polymer-conjugated SOD. *Science* 1989; 244: 974–76. doi: 10.1126/science.2543070.
25. Cantu-Medellin N., Kelley E.E. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biol.* 2013; 1: 353–58. doi: 10.1016/j.redox.2013.05.002.
26. Papi A., Contoli M., Gasparini P. et al. Role of xanthine oxidase activation and reduced glutathione depletion in rhinovirus induction of inflammation in respiratory epithelial cells. *J Biol Chem.* 2008; 283: 28595–606. doi: 10.1074/jbc.M805766200.
27. Kim S., Kim M.J., Park D.Y. et al. Mitochondrial reactive oxygen species modulate innate immune response to influenza A virus in human nasal epithelium. *Antivir. Res.* 2015; 119: 78–83. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.04.011.

28. Berg R.M.G., Moller K., Bailey D.M. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(7): 1532–44. doi: 10.1038/jcbfm.2011.48.
29. Akaike T., Okamoto S., Sawa T. et al. 8-nitroguanosine formation in viral pneumonia and its implication for pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 685–90. doi: 10.1073/pnas.0235623100.
30. Lin C.W., Lin K.H., Hsieh T.H. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 46: 375–80. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00045.x.
31. Padhan K., Minakshi R., Towheed M.A.B. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a protein activates the mitochondrial death pathway through p38 MAP kinase activation *J Gen Virol.* 2008; 89(Pt 8): 1960–69. doi: 10.1099/vir.0.83665-0.
32. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020; 2: 97–102. [Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infektsionnye bolezni.* 2020; 2: 97–102 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102.
33. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T. et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1916–23. doi: 10.1172/JCI118623.
34. Zhang G.X., Lu X.M., Kimura S., Nishiyama A. Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation. *Cardiovasc Res.* 2007; 76: 204–12. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.07.014.
35. Chary M.A., Barbuto A.F., Izadmehr S. et al. COVID-19: therapeutics and their toxicities. *Journal of Medical Toxicology. J Med Toxicol.* 2020; 1–11. doi: 10.1007/s13181-020-00777-5.
36. Cheng R.Z. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020; 5: 100028. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028.
37. Horowitz R.I., Freeman P.R., Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med Case Rep.* 2020; 30: 101063. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101063.
38. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(12): 86–90. [Voronina T.A. Spectrum of pharmacological effects of Mexidol. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 12: 86–90 (In Russ.)].
39. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 12–2: 87–93. [Shchulkin A.V. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018; 12–2: 87–93 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201811812287.
40. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 2: 35–39. [Shchulkin A.V. Effect of Mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 2: 35–39 (In Russ.)].
41. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. Доступ: <http://neuronews.ru/index.php/rubriki/glavnaya-tema/item/3701-nevrologicheskaya-klinicheskaya-patologiya-assotsirovannaya-s-covid-19> (дата обращения – 01.08.2020). [Fedin A.I. Neurological clinical pathology associated with COVID-19. Available at: <http://neuronews.ru/index.php/rubriki/glavnaya-tema/item/3701-nevrologicheskaya-klinicheskaya-patologiya-assotsirovannaya-s-covid-19> (date of access – 01.08.2020) (In Russ.)].

Поступила/Received: 11.05.2020

Принята в печать/Accepted: 01.06.2020

194



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Алексей Владимирович Шулькин, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 390000, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. Тел.: 8 (920) 952-00-24. E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Анастасия Александровна Филимонова, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 390000, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. Тел.: 8 (920) 952-00-24. E-mail: anastasiyamolyanova2011@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Alexey V. Schulkin, PhD, associate professor, associate professor of Department of pharmacology with a course of pharmacy of Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 390000, Ryazan, 9 Vysokovol`tnaya Str. Tel.: +7 (920) 952-00-24. E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Anastasia A. Filimonova, PhD, associate professor of the Department of nursing of Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 390000, Ryazan, 9 Vysokovol`tnaya Str. Tel.: +7 (920) 952-00-24. E-mail: anastasiyamolyanova2011@yandex.ru