



Возможности патогенетической терапии при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19

Л. А. ШОВКУН¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Е. Д. КАМПОС⁴, Н. Ю. НИКОЛЕНКО⁴, И. Ф. ШЛЫК¹, А. М. САРЫЧЕВ⁵

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗ, Москва, РФ

⁵Моноинфекционный госпиталь МБУЗ «Клинико-диагностический центр "Здоровье"» г. Ростов-на-Дону, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 при назначении препарата Ремаксол.

Материалы и методы: обследовано 105 пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с поражением легочной ткани от 25 до 50% (КТ-2), которые были разделены на 2 группы (основная и группа сравнения). Все пациенты получали стандартное лечение, пациенты основной группы (55 человек) дополнительно получали Ремаксол внутривенно по 200,0 мл № 10 ежедневно, затем № 5 через день. Контроль за эффективностью лечения осуществлялся между 3-й и 4-й нед. исследования.

Результаты: у пациентов, получавших Ремаксол, отмечалась более частая выраженная положительная динамика клинических и лабораторных симптомов (снижение частоты лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, кашля и хрипов, повышение SpO₂, снижение нейтрофилии, повышенной свертываемости крови, уровня ферритина, достоверное повышение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах и уменьшение активности миелопероксидазы в нейтрофилах) по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение. На КТ легких через 3 нед. у пациентов основной группы преобразование участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации отмечалось у 58,2% (32 чел.), у 52,2% (29 чел.) наблюдалась картина организуемой пневмонии, уменьшение размеров уплотненных участков отмечалось у 54,6% (30 чел.); а в группе сравнения – у 24,0% (12 чел.), 20% (10 чел.) и 24% (12 чел.) соответственно, во всех трех сравнениях ($p < 0,05$).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, свободнорадикальное окисление, Ремаксол

Для цитирования: Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Кампос Е. Д., Николenco Н. Ю., Шлык И. Ф., Сарычев А. М. Возможности патогенетической терапии при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 46-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-46-52>

The potential of Pathogenetic Therapy in the Treatment of New Coronavirus Infection COVID-19

L. A. SHOVKUN¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, E. D. KAMPOS⁴, N. YU. NIKOLENKO⁴, I. F. SHLYK¹, A. M. SARYCHEV⁵

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Immunology Research Institute, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

⁵Monoinfection Hospital of Zdorovye Clinical Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

The objective: to increase efficacy of treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19 by prescription of Remaxol.

Subjects and Methods: 105 patients with confirmed new coronavirus infection COVID-19 with lung damage from 25 to 50% (CT-2) were examined and divided into 2 groups (Main Group and Comparison Group). All patients received standard treatment; patients from Main Group (55 people) additionally received Remaxol intravenously 200.0 ml No. 10 daily, then No. 5 every other day. Treatment efficacy was assessed between the 3rd and 4th week of the study.

Results: the patients treated with Remaxol showed more pronounced positive changes of clinical and laboratory symptoms (lower frequency of fever, improved state of health, appetite, decreased dyspnea, cough and wheezing, higher level of SpO₂, decreased neutrophilia and blood clotting, ferritin levels, a significant increase in activity of superoxide dismutase in erythrocytes and a decrease in myeloperoxidase activity in neutrophils) versus patients receiving standard treatment. The CT lung scan after 3 weeks in patients from Main Group showed the transformation of ground-glass areas into impactions according to the consolidation type in 58.2% (32 people), in 52.2% (29 people) there appeared an organizing pneumonia, a decrease in size of impactions was observed in 54.6% (30 people); in Comparison Group – in 24.0% (12 people), 20% (10 people) and 24% (12 people), respectively, in all three comparisons ($p < 0.05$).

Key words: new coronavirus infection COVID-19, free radical oxidation, Remaxol

For citations: Shovkun L. A., Kudlay D. A., Kampos E. D., Nikolenko N. Yu., Shlyk I. F., Sarychev A. M. The potential of pathogenetic therapy in the treatment of new coronavirus infection COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 46-52 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-46-52>

Для корреспонденции:

Шовкун Людмила Анатольевна
E-mail: lshovkun@mail.ru

Correspondence:

Lyudmila A. Shovkun
Email: lshovkun@mail.ru

Этиотропное и патогенетическое лечение COVID-19 достаточно полно освещено в литературе и представлено во Временных методических рекомендациях МЗ РФ [2]. Однако применение различных препаратов, действующих этиологически и на различные звенья патогенеза, не всегда оказывает должный эффект. Установлено, что проникновение вируса *SARS-CoV-2* в организм человека приводит к активации врожденного иммунного ответа, который запускает различные адаптивные механизмы иммунной защиты, в том числе и гиперпродукцию таких медиаторов, как цитокины, что в дальнейшем приводит к полиорганному поражению внутренних органов [16]. Появление гипериммунных реакций в виде значительного увеличения провоспалительных цитокинов сопровождается повреждением различных органов и систем при COVID-19 [6, 17-19]. Причины появления такой реактивности изучены недостаточно и крайне мало изучена реакция врожденной иммунной системы у *SARS-CoV-2*-инфицированных больных [14, 15]. Известно, что ключевым проявлением активации врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение общего числа нейтрофилов [21], которые обеспечивают первую линию защиты. Прогностическими неблагоприятными признаками для тяжелой формы COVID-19 являются лимфоцитопения, выраженный нейтрофилез [15] и высокое содержание ферритина, что сопровождается синдромом активации макрофагов. Вследствие выраженного фагоцитоза возникает высокой интенсивности генерация активных форм кислорода (АФК) [12], что сопровождается окислительным стрессом (ОС) и приводит к более тяжелому течению заболевания [8]. ОС увеличивает образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) и супрессирует адаптивное звено иммунной системы – Т-клетки, осуществляющие уничтожение инфицированных вирусом клеток. Это создает порочный круг, который препятствует специфическому иммунному ответу против *SARS-CoV-2* [8]. При COVID-19 концентрация НАД⁺ в клетках, необходимая для окисления, и количество АТФ, предназначенное для фосфорилирования субстратов анаэробного гликолиза, критически снижаются и сопровождаются гипоксией и резким уменьшением энергообразования. Именно это обстоятельство диктует необходимость применения препаратов, направленных на увеличение образования АТФ, устранения гипоксии и стимуляции антиоксидантных процессов. Очевидно, что вся патогенетическая цепочка носит выражен-

ную гипоксическую направленность и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии [11, 13]. Гипоксия и снижение энергетического обмена, изменение окислительно-восстановительного состояния порождают окислительное повреждение и гибель клеток. Некоторые авторы указывают на то, что ОС можно рассматривать в качестве главного фактора в патогенезе COVID-19 [1, 3, 7]. Важным звеном в патогенезе развития ОС и активации свободнорадикального окисления являются разрушение гемоглобина, выход из гемоглобина двухвалентного железа, которое дополнительно участвует в образовании АФК и является инициатором процессов прооксидации. Активность кислорода резко возрастает при его одноэлектронном восстановлении, в результате которого образуются свободные радикалы – АФК. Источником электронов служат ионы металлов переменной валентности (железо), что в свою очередь активизирует реакцию Фентона ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{HO}^\cdot + \text{HO}^\cdot$), повышая продукцию АФК [20].

В таком процессе важную роль играет ферритин, который связывает свободное железо при разрушении гемоглобина, он участвует в порочном круге, сохраняющем и обостряющем воспаление. Обнаружена роль Н-цепи ферритина в активации макрофагов, обеспечивающей увеличение секреции воспалительных цитокинов. Повышенный уровень ферритина может указывать на неблагоприятный прогноз и косвенно свидетельствует о высоком уровне АФК [20]. В связи с этим возникает вопрос о стратегии патогенетической терапии при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. И главным в патогенетической терапии, на наш взгляд и по данным литературы, является терапия, направленная на нормализацию свободнорадикального окисления (СРО), коррекцию гипоксии и восстановление энергетического баланса [1, 10, 11]. Какова последовательность в этом случае патогенетических методов?

Коррекцию СРО следует начинать как можно раньше поскольку, используя препараты с аддитивным действием, устраняется прооксидация, гипоксия и, как следствие, нарушения метаболизма и энергетического дисбаланса [22]. Одними из наиболее доступных и известных лекарственных средств с хорошим профилем безопасности в отечественной системе здравоохранения уже длительное время являются сукцинаты [4, 10]. Такими препаратами, обладающими многофакторным действием, являются многокомпонентные препараты, включающие

янтарную кислоту (Ремаксол, Реамберин, Цитофлавин, Мексидол) [5, 22].

Антиоксиданты и антигипоксанты широко применяются в настоящее время в амбулаторной и клинической практике для лечения различных заболеваний и могут быть использованы в комплексной терапии больных COVID-19.

В нашем исследовании мы применяли отечественный препарат Ремаксол, обладающий многообразным действием в связи с компонентами, входящими в его состав.

Компоненты Ремаксоло обеспечивают комплексное решение проблемы ОС, гипоксии, нарушения метаболизма и энергетического дисбаланса. Механизм действия Ремаксоло опосредуется биологическими эффектами его активных компонентов. В состав Ремаксоло входят метионин, янтарная кислота, инозин и никотинамид, а также электролиты – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и N-метилглукзамин. Таким образом, активные компоненты Ремаксоло обладают взаимопотенцирующими эффектами и определяют его лечебную эффективность [5].

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с COVID-19 при назначении препарата Ремаксол.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 105 больных с COVID-19, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией со степенью поражения КТ-2 (от 25 до 50% поражения легочной ткани). Все пациенты получали лечение согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [2]. Пациенты основной группы (ОГ) дополнительно получали Ремаксол – по 200,0 мл внутривенно капельно ежедневно № 10, затем № 5 через день. Пациенты группы сравнения (ГС) дополнительных препаратов не получали. Все пациенты, имевшие сопутствующие заболевания, продолжали их лечение согласно ранее подобранным схемам. Контроль эффективности лечения проводили между 3-й и 4-й нед. после начала исследования.

Большинство больных имели сопутствующие заболевания: сахарный диабет – 16,2%, артериальную гипертензию 1, 2, 3-й степени – 50,5%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 17,1%, ожирение 1-й, 2-й степени – 12,4%.

При поступлении имелись следующие жалобы: кашель (100%), одышка (100%), хрипы в легких (100%), слабость (96,2%), потеря обоняния (85,7%), лихорадка (100%), боли в животе (20,9%), снижение аппетита (92,4%).

Всем больным проведен комплекс лабораторно-инструментальных методов исследований:

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, D-димер, ферритин, сахар крови, С-реактивный белок, сатурация крови кислородом, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Для оценки СРО и антиоксидантной защиты исследовался уровень активности миелопероксидазы в нейтрофилах колориметрическим методом [9] и супероксиддисмутазы в эритроцитах по методу Winterburn C. C. et al. [23].

Контроль клинико-лабораторных показателей осуществлялся в соответствии с протоколами по показаниям, динамика по КТ ОГК проводилась в среднем через 3 нед.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин), Р (для относительных показателей), доверительный интервал для абсолютных и относительных показателей рассчитывался по методу Клоппера – Пирсона. Уровень статистической значимости различий (*p*) определяли с помощью теста Манна – Уитни. Различия считались достоверными при значении *p* < 0,05.

Результаты исследования

Сравнительный анализ частоты клинических симптомов представлен в табл. 1. Установлено, что у больных ОГ и ГС до лечения статистически достоверных различий по указанным симптомам не выявлено (*p* > 0,05). Таким образом, по частоте клинических симптомов сравниваемые группы однородны.

После лечения частота симптомов в ОГ была статистически значимо меньшей (*p* < 0,05), чем в ГС, по показателям: температура, потеря обоняния, кашель, отделение мокроты, хрипы в легких, боли в животе, снижение аппетита (табл. 1).

На фоне лечения Ремаксолом в группе ОГ по сравнению с ГС отмечалась статистически значимая более выраженная нормализация по показателям: сатурация, содержание нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в крови, фибриногена, общего белка, С-реактивного белка, МНО, D-димера, ферритина (табл. 2).

Особенное значение имеет уровень ферритина, так как его показатель является прогностическим: в группе ОГ его средний показатель значительно снизился, достигнув референтных значений, а в ГС оставался на высоком уровне. Среднее содержание гемоглобина в ОГ повысилось, а в ГС осталось в пределах гипогемоглобинемии.

Ионы металлов, в частности Fe^{2+} , инициируют и усиливают образование АФК, и среди них самого агрессивного гидроксильного радикала HO^* . Связывание этих ионов в комплекс существенно снижает скорость свободнорадикальных

Таблица 1. Частота клинических симптомов у больных до и после лечения (%)

Table 1. The frequency of clinical signs in the patients before and after treatment (%)

Клинические симптомы	ОГ (n = 55) Р [95% ДИ]		ГС (n = 50) Р [95% ДИ]	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общая слабость	96,4 [87,5-99,6]*	40,0 [27,0-54,1]	96,0 [86,3-99,5]*	60,0 [45,2-73,6]
Температура	100*	21,8 [11,8-35,0]	100*	52,0 [37,4-66,3]**
Потеря обоняния	72,7 [59,0-83,7]*	43,6 [30,0-57,7]	86,0 [73,3-94,2]	74,0 [59,7-85,4]**
Кашель	100*	43,6 [30,0-57,7]	100*	90,0 [78,2-96,7]**
Одышка	100*	27,3 [16,1-41,0]	100*	70,0 [55,4-82,1]
Отделение мокроты	94,6 [84,9-98,9]*	38,2 [25,4-52,3]	90,0 [78,2-96,7]	70,0 [55,4-82,1]**
Хрипы в легких	100*	27,3 [16,1-41,0]	100*	56,0 [41,3-70,0]**
Боль в животе	21,8 [11,8-35,0]*	0	20,0 [10,0-33,7]	6,0 [1,3-16,6]**
Снижение аппетита	90,9 [80,0-96,7]*	7,3 [2,0-17,6]	94,0 [83,5-98,8]*	30,0 [17,9-44,6]**

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 * – $p < 0,05$ – в группе между показателем «до лечения» и «после лечения»;
** – $p < 0,05$ – между показателями «после лечения» в группах (ОГ и ГС)

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели у больных до и после лечения

Table 2. Clinical and laboratory parameters in patients before and after treatment

№	Показатель	ОГ (n = 55) М [95% ДИ]		ГС (n = 50) М [95% ДИ]	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	ЧДД (в мин)	28,2 [26,3-30,1]*	20,0 [18,0-22,0]	28,1 [26,4-29,8]*	22,5 [20,2-24,8]
2	ЧСС (в мин)	90,7 [83,7-97,7]*	76,3 [70,1-83,5]	94,4 [86,1-102,7]*	78,2 [72,2-84,3]
3	Сатурация (%)	90,1 [88,1-92,1]*	97,8 [96,6-99,0]	92,2 [90,1-94,3]	93,1 [90,1-96,0]**
4	Гемоглобин (г/л)	120,8 [104,2-137,4]	136,5 [124,3-150,2]	118,6 [103,3-133,9]	116,9 [102,4-131,4]
5	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,9 [3,0-4,8]	4,2 [3,6-5,0]	4,0 [3,2-4,8]	4,0 [3,6-4,7]
6	Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	8,8 [5,1-11,7]	6,6 [5,1-8,1]	8,6 [6,1-11,1]	7,2 [5,0-9,4]
7	Нейтрофилы (%)	88,1 [85,5-90,8]*	58,4 [52,3-62,5]	86,2 [83,0-98,5]	78,7 [73,5-84,0]**
8	Лимфоциты (%)	13,6 [10,2-17,0]*	34,0 [30,0-38,0]	13,5 [9,8-17,2]*	23,1 [19,5-26,7]**
9	Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	210,5 [188,0-232,3]	265,0 [233,7-237,6]	214,6 [190,2-238,8]	290,4 [260,3-320,5]**
10	Фибриноген г/л	9,4 [8,2-10,6]*	4,1 [3,0-5,2]	9,1 [8,4-9,8]	7,8 [6,5-9,1]**
11	СОЭ (мм/ч)	38,5 [30,1-47,0]*	20,1 [11,9-28,3]	36,9 [28,6-45,2]	25,8 [18,5-33,3]
12	Общий белок (г/л)	66,5 [62,0-71,0]	73,4 [69,3-77,5]	64,3 [60,1-68,5]	60,0 [57,1-62,9]**
13	С-реактивный белок (мг/л)	56,2 [51,2-60,6]*	10,5 [6,9-14,1]	60,7 [55,2-66,3]*	22,4 [18,4-27,4]**
14	МНО (международное нормализованное отношение)	0,91 [0,89-0,93]*	1,05 [1,01-1,09]	0,92 [0,88-0,96]	0,96 [0,92-1,0]**
15	D-димер (количественный метод, нг/мл)	330,7 [310,5-350,9]*	200,9 [160,1-241,7]	298,9 [273,4-324,3]	270,2 [235,1-305,3]**
16	Ферритин нг/мл:				
		мужчины 470,6 [430,3-510,9]*	143,1 [118,1-168,2]	482,6 [444,3-520,9]*	250,3 [219,6-281,0]**
		женщины 376,8 [341,3-412,5]*	90,5 [76,2-104,8]	367,9 [330,5-405,3]*	180,5 [157,0-204,1]**

процессов. Ферритин является одним из наиболее активных антиоксидантов, который элиминирует ионы металлов с переменной валентностью, катализирующих реакции образования гидроксил радикалов. Были исследованы показатели СРО (активность миелопероксидазы в нейтрофилах) и антиоксидантной защиты (активность супероксиддисмутазы эритроцитов). Миелопероксидаза относится к гемсодержащим белкам и способствует синтезу гипохлорит-аниона, который, будучи сильным окислителем, обладает неспецифическим бактерицидным действием. Таким образом, обмен железа и активность СРО являются тесно

связанными процессами, отражающими течение воспалительной реакции и влияющими на выраженность клинических симптомов. На фоне проводимого лечения в ГС состояние системы СРО и антиоксидантной защиты достоверно не изменялось. Среднее значение активности миелопероксидазы оставалось значительно повышенным, что свидетельствовало о сохраняющейся высокой активности СРО, а активность супероксиддисмутазы в эритроцитах – сниженной, что указывало на низкий уровень антиоксидантной защиты. Преобладание процессов прооксидации над антиоксидантными способствовало повреждению кле-

точных мембран и вело к гипоксии и дисбалансу энергетических процессов. В ОГ на фоне лечения, включавшего Ремаксол, в отличие от ГС, отмечалась положительная динамика средних показателей антиоксидантной защиты и СРО: активность супероксиддисмутазы значительно повысилась, а миелопероксидазы уменьшилась, что закономерно сопровождалось снижением уровня ферритина (табл. 3).

На фоне лечения Ремаксолом через 3 нед. у пациентов ОГ отмечалась более выраженная положительная рентгенологическая динамика (табл. 4). Преобразование участков «матового стекла» в уплотнение по типу консолидации отмечалось у 58,2% (32 пациента) ОГ, у 52,2% (29 человек) наблюдалась картина организующейся пневмонии, уменьшение размеров уплотненных участков выявлено у 54,6% (30 чел.). В ГС частота этих положи-

Таблица 3. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в группах пациентов до и после лечения

Table 3. Indicators of free radical oxidation and antioxidant protection in groups of patients before and after treatment

№	Показатель	ОГ (n = 55) М [95% ДИ]		ГС (n = 50) М [95% ДИ]		Здоровые доноры (n = 20) М [95% ДИ]
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
1	Супероксиддисмутаза в эритроцитах (у.е./мгНв)	4,6 [2,5-6,8]*	10,7 [9,0-12,4]*, **	4,5 [2,7-6,6]	5,9 [4,1-7,6]**	11,1 [10,1-12,2]
2	Активность миелопероксидазы в нейтрофилах (у.е./мг/мин)	2,9 [3,1-2,6]*	1,8 [1,7-2,0]*, **	2,8 [3,0-2,6]	2,7 [2,9-2,5]**	1,2 [0,9-1,5]

Таблица 4. Рентгенологическая картина у пациентов ОГ и ГС после лечения (%)

Table 4. X-ray picture in patients from MG and CG after treatment (%)

№	Рентгенологический признак	ОГ (n = 55) Р [95% ДИ]	ГС (n = 50) Р [95% ДИ]
1	Преобразование участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной ткани) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких	58,2 [44,1-71,4]*	24,0 [13,1-38,2]
2	Формирование картины организующейся пневмонии	52,3 [38,8-66,4]*	20,0 [10,0-33,7]
3	Уменьшение размеров уплотненных участков легочной ткани	54,6 [40,6-68,0]*	24,0 [13,1-38,2]

Примечание: * – $p < 0,05$ между ОГ и ГС

тельных рентгенологических симптомов составила 24,0% (12 человек), 20% (10 чел.) и 24% (12 чел.) соответственно, что было статистически значимо реже, чем в ОГ ($p < 0,05$).

Закключение

Включение Ремаксола в курс лечения пациентов с COVID-19, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией со степенью по-

ражения КТ-2, характеризуется более выраженной положительной клинико-лабораторной динамикой и более частой положительной динамикой в легочной ткани по данным КТ ОГК – консолидацией измененных участков легочной ткани без видимого увеличения объема поражения легких, уменьшением размеров уплотненных участков легочной ткани, организацией пневмонических явлений, что связано с положительным влиянием на гипоксию, СРО и энергетический баланс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А. Антиоксиданты/антигипоксантаы – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 97-102.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 МЗ РФ, Москва, 2020.
3. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Николенко Н. Ю. Эффективность адеметионина при лекарственном поражении печени на фоне противотуберкулезной терапии // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 1. – С. 20-23.

REFERENCES

1. Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni), 2020, vol. 18, no. 2, pp. 97-102. (In Russ.)
2. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) MZ RF [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19), the Russian Ministry of Health]. Moscow, 2020.
3. Ivanova D.A., Borisov S.E., Nikolenko N.Yu. Efficacy of ademetionine in drug-induced liver injury against the background of anti-tuberculosis therapy. Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya, 2018, no. 1, pp. 20-23. (In Russ.)

4. Иванова Д. А., Кудлай Д. А., Борисов С. Е., Николенко Н. Ю. Эффективность силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – № 4. – С. 28-33.
5. Коваленко А. Л., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражениях печени различного генеза // Фармацевтическая промышленность. – 2010. – № 4. – С. 58-61.
6. Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Андропова Н. В., Анисимова Е. Н., Головкин А. С., Демина Д. В., Здитовецкий Д. Э., Калинина Ю. С., Каспаров Э. В., Козлов И. Г., Корсунский И. А., Кудлай Д. А., Кузьмина Т. Ю., Миноранская Н. С., Продеус А. П., Старикова Э. А., Черданцев Д. В., Чесноков А. Б., П. А. Шестерня, А. Г. Борисов. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. – Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с.
7. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. – М.: Изд-во РАН, 2019. – 214 с. – ISBN978-5-907036-45-1.
8. Пинегин Б. В., Воробьева Н. В., Пашенков М. В., Черняк Б. В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 4. – С. 221-229.
9. Саидов М. З., Пинегин Б. В. Спектрофотометрический метод определения миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках // Лабораторное дело. – 1991. – № 3. – С. 56-59.
10. Суханов Д. С., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 10. – С. 34-39.
11. Фисенко В. П., Чичкова Н. В. Современная пандемия COVID-19 и лекарственные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – № 4. – С. 43-44.
12. Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д. Туберкулез легких и свободно-радикальное окисление // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 56-61.
13. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 995-998.
14. Cecchini R., Cecchini A. L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression // Med. Hypotheses. – 2020. – Vol. 143. – P. 110102.
15. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) Infection // Arch. Med. Res. – 2020. – Vol. 51, № 5. – P. 384-387.
16. Matthew Z. T., Poh C. M., Renia L., MacAry P. A., Ng L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – № 20. – P. 363-374.
17. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033-1034.
18. Moore J. B., June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020. – Vol. 368, № 6490. – P. 473-474.
19. Osman M. S., van Eeden C., Cohen T. J. W. Fatal COVID-19 infections: Is NK cell dysfunction a link with autoimmune HLH? // Autoim. Rev. – 2020. – Vol. 19, № 7. – P. 102561.
20. Ruscitti P., Berardicurti O., Cipriani P., Iagnocco A., Shoenfeld Y. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. An immunomodulatory perspective to alleviate the storm // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1130.
21. Semenza G. L. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 96, № 3. – P. 1173-1172.
22. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Campos E. Pathogenetic treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19 // Eur. Respir. J. – 2021. – № 58, Suppl. 65. – PA801.
23. Winterburn C. C., Havkins R. T., Bian M., Karve R. W. The estimation of cell superoxide dismutase activity // J. Lab. Clin. Med. – 1975. – Vol. 85, № 2. – P. 337-341.
4. Ivanova D.A., Kudlay D.A., Borisov S.E., Nikolenko N.Yu. The effectiveness of silymarin in the prevention of drug-induced liver damage in patients with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2017, no. 4, pp. 28-33. (In Russ.)
5. Kovalenko A.L., Sukhanov D.S., Romantsov M.G. Efficiency of the original drug of Remaxol, solution for infusions, in liver lesions of various genesis. *Farmatsevticheskaya Promyshlennost*, 2010, no. 4, pp. 58-61. (In Russ.)
6. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetskiy D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunskiy I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T. Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya: Prakticheskoye posobiye dlya infektzionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious diseases specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p.
7. Lukyanova L.D. *Signalnyye mekhanizmy gipoksii. Monografiya*. [Signaling mechanisms of hypoxia. Monograph]. Moscow, Izd-vo RAN Publ., 2019, 214 p. ISBN978-5-907036-45-1.
8. Pinegin B.V., Vorobyova N.V., Paschenkov M.V., Chernyak B.V. The role of mitochondrial reactive oxygen species in the activation of innate immunity. *Immunologiya*, 2018, vol. 39, no. 4, pp. 221-229. (In Russ.)
9. Saidov M.Z., Pinegin B.V. The spectrophotometric method for the determination of myeloperoxidase in phagocytic cells. *Laboratornoye Delo*, 1991, no. 3, pp. 56-59. (In Russ.)
10. Sukhanov D.S., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L., Romantsov M.G. Induction of endogenous S-adenosyl-L-methionine in hepatic cells in pharmacotherapy of toxic and drug induced liver lesions in the experiment. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2011, vol. 74, no. 10, pp. 34-39. (In Russ.)
11. Fisenko V.P., Chichkova N.V. The modern COVID-19 pandemic and medications. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2020, no. 4, pp. 43-44. (In Russ.)
12. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D. Pulmonary tuberculosis and free-radical oxidation. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2019, no. 2, pp. 56-61. (In Russ.)
13. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.*, 2020, vol. 11, no. 7, pp. 995-998.
14. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 143, pp. 110102.
15. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.*, 2020, vol. 51, no. 5, pp. 384-387.
16. Matthew Z.T., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, no. 20, pp. 363-374.
17. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1033-1034.
18. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 2020, vol. 368, no. 6490, pp. 473-474.
19. Osman M.S., van Eeden C., Cohen T.J.W. Fatal COVID-19 infections: Is NK cell dysfunction a link with autoimmune HLH? *Autoim. Rev.*, 2020, vol. 19, no. 7, pp. 102561.
20. Ruscitti P., Berardicurti O., Cipriani P., Iagnocco A., Shoenfeld Y. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. An immunomodulatory perspective to alleviate the storm. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 1130.
21. Semenza G.L. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J. Appl. Physiol.*, 2004, vol. 96, no. 3, pp. 1173-1172.
22. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Campos E. Pathogenetic treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 2021, no. 58, suppl. 65, PA801.
23. Winterburn C.C., Havkins R.T., Bian M., Karve R.W. The estimation of cell superoxide dismutase activity. *J. Lab. Clin. Med.*, 1975, vol. 85, no. 2, pp. 337-341.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Шовкун Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза.
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры туберкулеза.
E-mail: campos84@mail.ru

Шлык Ирина Федоровна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры кардиологии,
ревматологии и функциональной диагностики.
E-mail: sushkinaif@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич
ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины и
молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (499) 617-10-27.
E-mail: D62454@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич
ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
научный сотрудник научно-клинического отдела.
107014, Москва,
ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: Nynik77@gmail.com

Сарычев Алексей Михайлович
Моноинфекционный госпиталь МБУЗ
«Клинико-диагностический центр "Здоровье"»,
кандидат медицинских наук,
заведующий приемным отделением.
344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Адыгейская, д. 12.
Тел.: +7 (863) 210-55-22.
E-mail: sarichevam@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
29, Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don, 344022.

Lyudmila A. Shovkun
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department.
Email: lshovkun@mail.ru

Elena D. Campos
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Tuberculosis Department.
Email: campos84@mail.ru

Irina F. Shlyk
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics
Department.
Email: sushkinaif@mail.ru

Dmitry A. Kudlay
Immunology Research Institute of the Federal Medical
Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Personalized
Medicine and Molecular Immunology Laboratory no.71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522.
Phone: +7 (499) 617-10-27.
Email: D62454@gmail.com

Nikolay Yu. Nikolenko
Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control,
Researcher of Research Clinical Department.
10, Stromynka St., Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
Email: Nynik77@gmail.com

Aleksey M. Sarychev
Mono-infection Hospital
of Zdorovye Clinical Diagnostic Center,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Admission Department.
12, Adygeyskaya St., Rostov-on-Don, 344002.
Phone: +7 (863) 210-55-22.
Email: sarichevam@gmail.com

Поступила 23.03.2022

Submitted as of 23.03.2022