

# Лечение пациентов с COVID-19 кверцетином: проспективное одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование

Хасан Онал<sup>1</sup>, Бенгу Арслан<sup>2</sup>, Нурджан Уджунджу Эргун<sup>1</sup>, Сейма Топуз<sup>1</sup>, Седа Йилмаз Семерчи<sup>1</sup>, Мехмет Курнази<sup>1</sup>, Юлет Болу<sup>1</sup>, Мехмет Бозкурт<sup>1</sup>, Нуреттин Сунер<sup>1</sup>, и Али Коджатас

1

1Связь недоступна

2Учебно-исследовательская больница Кануни Султана Сулеймана

19 января 2021 г.

## Абстрактный

Цель настоящего исследования было оценить влияние кверцетина на лечение COVID-19. Методы. Это было одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое когортное исследование. Обычный уход по сравнению с добавками QCB (кверцетин, витамин С, бромелайн) сравнивался между 447 пациентами, по крайней мере, с одним хроническим заболеванием и респираторными симптомами от умеренной до тяжелой. Регистрировались демографические особенности, признаки, результаты лабораторных исследований и данные о приеме лекарств пациентами. Конечная точка заключалась в том, что добавление QCB продолжалось в течение всего периода наблюдения от исходного уровня исследования до выписки, интубации или смерти. Результаты. Наиболее частыми жалобами при обращении были усталость (62,4%), кашель (61,1%), анорексия (57%), жажда (53,7%), респираторный дистресс (51%) и озноб (48,3%). Снижение СРП, уровни прокальцитонина и ферритина были выше в группе QCB (все P были <0,05). В группе QCB увеличение количества тромбоцитов и лимфоцитов было выше (все P были <0,05). QCB не снизил риск событий во время наблюдения. Поправки на статистически значимые параметры, включая стадию легкого, использование фавипирира и наличие сопутствующей патологии, не повлияли на результаты. В то время как не было различий между группами с точки зрения частоты событий, группа QCB имела более продвинутые легочные данные. Показано, что добавка QCB положительно влияет на лабораторное выздоровление. Заключение Мы предполагаем, что это может объясняться неоптимальной биодоступностью QCB. Итак, мы пришли к выводу, что если можно достичь стабильного уровня в крови для QCB, это может повлиять на лечение COVID-19, увеличение количества тромбоцитов и лимфоцитов было выше (все P были <0,05). QCB не снизил риск событий во время наблюдения. Поправки на статистически значимые параметры, включая стадию легкого, использование фавипирира и наличие сопутствующей патологии, не повлияли на результаты. В то время как не было различий между группами с точки зрения частоты событий, группа QCB имела более продвинутые легочные данные. Показано, что добавка QCB положительно влияет на лабораторное выздоровление. Заключение Мы предполагаем, что это может объясняться неоптимальной биодоступностью QCB. Итак, мы пришли к выводу, что если можно достичь стабильного уровня в крови для QCB, это может повлиять на лечение COVID-19, включая легочную стадию, использование фавипирира и наличие сопутствующей патологии не повлияло на результаты. В то время как не было различий между группами с точки зрения частоты событий, группа QCB имела более продвинутые легочные данные. Показано, что добавка QCB положительно влияет на лабораторное выздоровление. Заключение Мы предполагаем, что это может объясняться неоптимальной биодоступностью QCB. Итак, мы пришли к выводу, что если можно достичь стабильного уровня в крови для QCB, это может повлиять на лечение COVID-19, включая легочную стадию, использование фавипирира и наличие сопутствующей патологии не повлияло на результаты.

## Вступление

Продолжаются научные исследования новых профилактических и терапевтических стратегий против тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом-2 (SARS-CoV-2). Пока нет доказанного лечебного средства от новой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), и хотя ожидается эффективная вакцина, предлагаются «дикие» протоколы, основанные на «древних» противовоспалительных и противовирусных препаратах. Необходимо разработать действенный и альтернативный терапевтический подход.

Воздействуя в первую очередь на клетки носоглотки, SARS-CoV-2 может воздействовать на различные ткани, такие как легкие, эндотелий сосудов, почки и нервную систему в различной степени, и может вызвать тяжелое заболевание и смерть. [1,2] С преимуществом отсутствия системного воздействия. Доказано, что токсичность флавоноидов, включая кверцетин, повышает эффективность обычных лекарств против коронавируса. [3] Флавоноиды обязаны своими антиоксидантными, противовоспалительными и противовирусными свойствами по отношению к широкому спектру ДНК и РНК-вирусов своей плейотропной молекулярной структурой, которая действует, воздействуя на различные клетки по множеству путей. [4,5] Таким образом, это исследование было направлено на то, чтобы определить, имел ли кверцетин лечебную роль в лечении COVID-19.

**Материал и методы:**

Дизайн: Это было одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое когортное исследование. Это исследование было проведено в учебно-исследовательской больнице Кануни Султана Сулеймана при Университете медицинских наук, которая была признана больницей пандемии. Министерство здравоохранения и местный комитет по этике одобрили исследование (номер утверждения комитета по этике: КАЕК / 2020.05.50).

Участники: В период с 7 марта по 8 июля 2020 года взрослые, которые были госпитализированы в пандемическое отделение с диагнозом COVID-19, включенным после индивидуального информированного письменного согласия. Все участники оценивались с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носоглотки и компьютерной томографии грудной клетки (ККТ). Во всех случаях применялся протокол лечения, рекомендованный Министерством здравоохранения. Рекомендуемая схема лечения - гидроксихлорохин, 400 мг в день в течение следующих 5 дней, и / или фавипиравир, 2 x 600 мг в течение 4 дней после введения ударной дозы 2 x 1600 мг в первый день. Добавка QCB (1000 мг кверцетина, 1000 мг витамина С и 100 мг бромелайна) добавлялась ежедневно в 2 приема 52/447 пациентам с по крайней мере одним хроническим заболеванием и респираторными симптомами от умеренной до тяжелой. Сгенерированные компьютером случайные числа, используемые для простой рандомизации. Критерии исключения, определяемые как тяжелая дыхательная недостаточность, шок и / или комбинированная недостаточность других органов, которые требовали наблюдения и лечения в ОИТ; наличие в анамнезе аллергических реакций на любой компонент QCB; беременным или кормящим женщинам; женщинам детородного возраста с положительным результатом теста на беременность, кормящим грудью, выкидышем или в течение 2 недель после родов; и участие в другом клиническом испытании против лечения SARS-CoV-2 в настоящее время или за последние 28 дней.

Об исследовании сообщили в соответствии с *Сводные стандарты отчетности об испытаниях* руководств и зарегистрированы на ClinicalTrials.gov (номер: NCT04377789) 20 марта 2020 г. Первичная конечная точка исследования была определена, поскольку добавление QCB продолжалось в течение всего периода наблюдения от исходного уровня исследования до выписки, интубации или смерти. Регистрировались демографические характеристики, показатели жизнедеятельности, результаты лабораторных анализов во время наблюдения, данные о приеме лекарств, прошлые и текущие диагнозы пациентов. Результаты ССТ случаев оценивались в 5 стадий: стадия 0 - легкое полностью нормальное, стадия 1; световое одностороннее матовое изображение, этап 2; мультифокальное двустороннее матовое изображение, этап 3; мультифокальное двустороннее матовое стекло и этап 4; непрозрачность, воздушная бронхограмма, двустороннее матовое стекло и непрозрачность соответственно.

## Статистический анализ

Количественные данные были описаны как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или как медианное значение (min-max). Расчет размера выборки был выполнен на основе полученных нами результатов с использованием одностороннего теста Макнемара. Размер выборки из 447 человек, по крайней мере 49 в каждой группе, оказался достаточным для выявления клинически значимой разницы между группами с 80% -ной мощностью и 5% -ным уровнем значимости. Качественные данные описывались количеством случаев (доля, %). Характеристики пациентов сравнивались с использованием  $\chi^2$  или точный критерий Фишера для категориальных данных и U-критерий Манна-Уитни для непрерывных данных. Модели регрессии пропорциональных рисков Кокса использовались для оценки связи между использованием QCB и составной конечной точкой интубации или смерти. Статистическая значимость принималась, когда значение вероятности (P) было  $<0,05$ , и изменения считались значимыми при этом значении P.

### Полученные результаты

Всего в исследование было включено 447 взрослых пациентов с COVID, госпитализированных в отделение COVID в период с 7 марта по 8 июля 2020 г. Блок-схема исследования представлена на Рисунке 1 (Рисунок 1). Ни одного из побочных эффектов, связанных с добавкой QCB, у участников не наблюдалось.

Наиболее частыми симптомами при поступлении были утомляемость (62,4), кашель (61,1%), анорексия (57%), жажда (53,7%), респираторный дистресс (51%) и озноб (48,3%; таблица 1).

Не было значительных различий в распределении по полу и возрасту между группой стандартного лечения и группой стандартного лечения плюс QCB ( $p = 0,30$ ;  $p = 0,19$ ). Что касается коморбидных заболеваний, в группе стандартного лечения плюс QCB было значительно больше случаев хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и туберкулеза ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,07$ ), хотя по другим заболеваниям значительных различий не было. . Обе группы не различались по курению ( $p = 0,34$ ; таблица 2). Легочные данные в группе стандартной терапии плюс QCB были значительно более серьезными, чем в группе

группа стандартной терапии ( $p = 0,04$ ; таблица 2). Доля пациентов с сатурацией кислорода  $<93$  мм рт. Ст. При поступлении и / или последующем наблюдении была значительно выше в группе, получавшей стандартную терапию плюс QCB ( $p = 0,021$ ; Таблица 2). Мазок из носоглотки Результат ПЦР SARS CoV2 был положительным в 40-50% случаев для обеих групп ( $p = 0,84$ ; Таблица 2).

Снижение уровней С-реактивного белка, прокальцитонина и ферритина было значительно выше в группе, получавшей стандартное лечение плюс QCB, по сравнению с другой группой ( $P_{scr} = 0,001$ ; Pпрокальцитонин = 0,004; Pферритин = 0,021; Таблица 3, Рисунок 2). Кроме того, увеличение количества тромбоцитов и лимфоцитов было значительно выше в группе, получавшей стандартную терапию плюс QCB ( $P_{platelet} = 0,009$ ,  $P_{lymphocyte} = 0,014$ ; Таблица 3). Было обнаружено, что добавление QCB к стандартной терапии / рутинному уходу не снижает риск событий в течение периода наблюдения за услугами (Омнибус-тесты коэффициентов модели  $p = 0,028$ , коэффициент опасности: 0,180,  $p = 0,094$ , (0,024 - 1.34); Таблица 4).

После корректировки условий (стадия ЧМТ, насыщение кислородом, использование фавипиравира, наличие сопутствующего хронического заболевания) между группами наблюдались аналогичные результаты (статистически значимые различия сохранялись, как и предыдущие). Таким образом, добавка QCB оказалась эффективной при лечении COVID-19.

## Обсуждение

Кверцетин, как обычный компонент многих фруктов и овощей, таких как каперсы, любисток и чай (*Camellia sinensis*), является флавоноидом. [6] Существует множество литературы, подтверждающей противовирусные свойства кверцетина в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*. Доказано, что кверцетин ингибирует несколько респираторных вирусов в клеточных культурах. [7, 8] Известно, что вирусный S-белок SARS-CoV-2 инфицирует человеческую клетку через связывание с рецептором ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2). Этот механизм вируса стал мишенью для нескольких противовирусных терапий. Таким образом, исследования *in silico* продемонстрировали, что различные небольшие молекулы, которые связываются либо с изолированным вирусным S-белком SARS-CoV-2 в области его рецептора хозяина, либо с интерфейсом S-белок-человеческий ACE-2. [9] Кверцетин считается одной из пяти самых маленьких молекул. Имея это преимущество в виде совместного использования одного и того же рецептора (ACE-2) и дополнительной протеазы FURIN с SARS-CoV для связывания клетки, кверцетин считается эффективным лекарством против COVID-19. [11,12] Кроме того, кверцетин, благодаря из-за своей схожей биохимической структуры, сообщалось, что он является конкурентным ингибитором SARS-CoV-2 для проникновения в человеческие клетки, как лютеолин. Следовательно, он обладает способностью предотвращать заражение SARS-CoV-2. [10] Некоторые природные полифенольные соединения, такие как кверцетин и кемпферол, оказались противовирусными в виртуальных исследованиях. [13] следовательно, обладает способностью предотвращать заражение SARS-CoV-2. [10] Некоторые природные полифенольные соединения, такие как кверцетин и кемпферол, оказались противовирусными в виртуальных исследованиях. [13] следовательно, обладает способностью предотвращать заражение SARS-CoV-2. [10] Некоторые природные полифенольные соединения, такие как кверцетин и кемпферол, оказались противовирусными в виртуальных исследованиях. [13]

Шукор и др. (1999) показали, что флавоноиды, которые включают группу катехолов, обладают лучшей ингибирующей способностью в отношении АПФ. [14] Таким образом, кверцетин, по-видимому, является наиболее эффективным ингибитором АПФ. Выведение кверцетина у человека относительно низкое, с периодом полураспада от 11 до 28 часов [13]. Параллельно с этими данными биодоступность кверцетина при пероральном приеме широко варьирует от 0 до 50% [14]. В основном, в зависимости от индивидуальных особенностей, средний конечный период полувыведения в 3,5 часа определяется для 500 мг кверцетина перорально [17]. Сообщается, что изокверцетин (гликозилированный кверцетин) более абсорбируется, чем кверцетин в форме агликона, а одновременный прием кверцетина с витамином С, фолиевой кислотой и дополнительными флавоноидами улучшает биодоступность. [13, 15] Кверцетин обладает способностью к спонтанному окислению до О-семихинона (антиоксидант) или О-хинон / хинонметид (QQ; прооксидант), и это может привести к процессу «парадокса кверцетина» [18]. Следовательно, неадекватный аскорбат или Уровни глутатиона могут вызвать превращение кверцетина в QQ, который имеет прооксидантные эффекты. Поскольку его совместное введение с витамином С имеет решающее значение. [19,20] Следовательно, комбинация кверцетина и витамина С не только обеспечит вирусную блокаду SARS-CoV-2, но и усилит иммунный ответ.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США охарактеризовало кверцетин как статус GRAS (общепризнанный как безопасный) [6]. Кроме того, Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) заявило о нескольких положительных физиологических эффектах кверцетина, включая защиту ДНК, белков и липидов от окислительного повреждения (EFSA, 2011). Бромелайн - это неочищенный экстракт ананаса, который считается пищевой добавкой и свободно доступен широкой публике в магазинах здорового питания и аптеках по всему миру. [22] Также показано, что бромелайн улучшает пероральную биодоступность кверцетина до 80% по сравнению с витамином С. [22]

Пероральный прием кверцетина до 1 г / день в течение 3 месяцев не привел к значительным побочным эффектам. [15] Безопасность пероральных добавок на основе кверцетина во время беременности и грудного вскармливания не установлена. Ни одного из побочных эффектов, связанных с добавкой QCB, у участников не наблюдалось. SARS CoV2 может влиять на многие другие системы наряду с легкими, и его действие может продолжаться после разрешения острого периода инфекции. Это может вызвать эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и цитокиновый шторм. [24] В случае достижения значительного уровня кверцетина в крови побочные эффекты SARS CoV2, как в остром, так и в хроническом периоде, могут быть преодолены. Ингибирующее действие кверцетина на систему ксантиндегидрогеназа / ксантинооксидаза является еще одним механизмом уменьшения окислительного повреждения, вызванного патологическими состояниями. [24, 25] Как наиболее мощный поглотитель активных форм кислорода, кверцетин также снижает реперфузионное повреждение ишемии в экспериментальных моделях. [25,26] Кроме того, кверцетин оказывает антигипертензивное действие и улучшает функцию эндотелия, ингибируя эндотелин-1. [27,28] В зависимости от некоторых факторов, его структурная связь с кромогликатом натрия, кверцетин является мощным антигистаминным средством, которое может предотвратить приступы аллергии и астмы. [29,30] Несколько исследований продемонстрировали, что кверцетин вызывает подавление МРНК гистидиндекарбоксилазы в линии тучных клеток человека; он также подавляет выработку лейкотриена B4 в лейкоцитах. [33-35] Кроме того, он подавляет высвобождение TNF $\alpha$  и оксида азота из макрофагов. [31,32] Независимо от его антиоксидантных свойств, кверцетин, как было отмечено, положительно влияет на функцию эндотелия за счет ингибирования PDE5A. [36, 37] Кверцетин обладает способностью регулировать функцию тромбоцитов путем ингибирования индуцированной тромбином и индуцированной коллагеном активации тромбоцитов. [37] Возможное влияние кверцетина на функции тромбоцитов может включать подавление CD40L на тромбоцитах и вмешательство в молекулы адгезии. [38,39] В текущем исследовании, хотя поражение легких было более выраженным и значительно коморбидная ХОБЛ присутствовала в группе с QCB. Кроме того, было достигнуто значительное снижение в острой фазе реагентов (APR). Кроме того, предполагается, что добавка QCB влияет на увеличение количества тромбоцитов и лимфоцитов. Повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов из «гиперреактивных» моноцитов, как полагают, является причиной увеличения APR при COVID-19. [41] Следовательно,

[42] Переменная биодоступность, высокие биотрансформации из-за адсорбции в кишечнике и сложность кишечной микробиоты делают маловероятным достижение флавоноидов и их метаболитов микромолярных концентраций в крови. [43] Мы пытались решить эту проблему с помощью добавок витамина С и бромелаина. Хотя результаты исследования легких более продвинуты в группе пациентов, получающих QCB, они имеют положительный эффект с точки зрения улучшения лабораторных маркеров / результатов. Мы предполагаем, что одинаковая частота событий между группами связана с неоптимальной биодоступностью кверцетина. Более того, возможное влияние гидроксихлорохина, включенного в стандартное лечение, на биодоступность QCB не было хорошо описано.

Заключение Мы предполагаем, что QCB оказывает положительный эффект в дополнение к обычному лечению COVID-19 даже для пациентов с более серьезным поражением легких, необходимы дальнейшие исследования с изокверцетином, другой формой кверцетина с более высокой биодоступностью, как свет надежды.

Подтверждение: Никто.

Рекомендации

1. Руссо Г.Л., Тедеско И., Спаньоло С., Руссо М. Полифенолы-антиоксиданты в лечении рака: друг, враг или фольга? *Semin Cancer Biol.* 2017; 46: 1-13.
2. Спаньоло К., Мочча С., Руссо Г.Л. Противовоспалительные эффекты флавоноидов при нейродегенеративных расстройствах. *Европейский журнал медицинской химии.* 2018; 153: 105-15.
3. Феррер Дж. Л., Остин М. Б., Стюарт С. мл., Ноэль Дж. П. Структура и функция ферментов, участвующих в биосинтезе фенилпропаноидов. *Plant Physiol Biochem.* 2008; 46 (3): 356-70.
4. Пуэллес В.Г., Лютгетманн М., Линденмейер М.Т., Сперхак Дж. П., Вонг М. Н., Аллвейс Л. и др. Мультиорганный и почечный тропизм SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 383 (6): 590-2.
5. Варга З., Фламмер А. Дж., Штайгер П., Хаберекер М., Андерматт Р., Зинкернагель А. С. и др. Инфекция эндотелиальных клеток и эндотелиит при COVID-19. *Ланцет.* 2020; 395 (10234): 1417-8.

6. Дэвис Дж. М., Мерфи Е. А., Кармайл Мэри. Влияние диетического флавоноида кверцетина на работоспособность и здоровье. *Curr Sports Med Rep.* 2009; 8 (4): 206-13.
7. Дебиаджи М., Татео Ф., Пагани Л., Луини М., Ромеро Э. Влияние прополис-флавоноидов на инфекционность и репликацию вируса. *Microbiologica.* 1990; 13 (3): 207-13.
8. Де Пальма А.М., Влиген И., Де Клерк Э., Нейтс Дж. Селективные ингибиторы репликации пикорнавирусов. *Med Res Rev.* 2008; 28 (6): 823-84.
9. Смит М., Смит Дж. С.. Перепрофилирование терапии для COVID-19: стыковка на базе суперкомпьютера с интерфейсом вирусного белка SARS-CoV-2 и белка вирусного спайка и человеческого ACE2. 2020.
10. Йи Л, Ли З, Юань К., Цюй Х, Чен Дж, Ван Г и др. Небольшие молекулы, блокирующие проникновение коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома в клетки-хозяева. *J Virol.* 2004; 78 (20): 11334-9.
11. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Структура, функция и антигенность гликопротеина шипа SARS-CoV-2. *Клетка.* 2020; 181 (2): 281-92.e6.
12. Чжан Д.Х., Ву К.Л., Чжан Х, Дэн С.К., Пэн Б. Скрининг *in silico* китайских лекарственных трав с потенциалом прямого подавления нового коронавируса 2019 года. *J Integr Med.* 2020; 18 (2): 152-8.
13. Манах Ч., Мазур А., Скальберт А. Полифенолы и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16 (1): 77-84.
14. Graefe EU, Derendorf H, Veit M. Фармакокинетика и биодоступность флавонола кверцетина у людей. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37 (5): 219-33.
15. Харвуд М., Даниелевска-Никиель Б., Борзеллека Дж. Ф., Фламм Г. В., Уильямс Г. М., Lines TC. Критический обзор данных, касающихся безопасности кверцетина и отсутствия доказательств токсичности *in vivo*, включая отсутствие генотоксических / канцерогенных свойств. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45 (11): 2179-205.
16. Али М.Ю., Сеонг С.Х., Чжон Х.А., Чой Дж.С. Ангиотензин-1-превращающая ферментная ингибирующая активность кумаринов из *Angelica decursiva*. Молекулы (Базель, Швейцария). 2019; 24 (21): 3937.
17. Мун Ю.Дж., Ван Л., ДиЧензо Р., Моррис М.Э. Фармакокинетика кверцетина у человека. Утилизация лекарств *Biopharm.* 2008; 29 (4): 205-17.
18. Awad HM, Voersma MG, Boeren S, Van Bladeren PJ, Vervoort J, Rietjens IM. Тушение кверцетинхинон / хинонметидов различными поглотителями тиолатов: стабильность и обратимость образования конъюгата. *Chem Res Toxicol.* 2003; 16 (7): 822-31.
19. Boots AW, Kubben N, Haenen GR, Bast A. Окисленный кверцетин реагирует с тиолами, а не с аскорбатом: значение для добавок кверцетина. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 308 (3): 560-5.
20. Борс В., Мишель С., Шикора С. Взаимодействие флавоноидов с аскорбатом и определение их одновалентных окислительно-восстановительных потенциалов: исследование импульсного радиолиза. *Free Radic Biol Med.* 1995; 19 (1): 45-52.
21. Ботинки А.В., Ли Х., Шинс Р.П., Дюн Р., Хеемскерк Дж. В., Баст А. и др. Парадокс кверцетина. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 222 (1): 89-96.
22. Паван Р., Джайн С., Шраддха, Кумар А. Свойства и терапевтическое применение бромелайна: обзор. *Biotechnol Res Int.* 2012; 2012: 976203-.
23. Lab`ò N, Ohnuki H, Tosato G. Васкулопатия и коагулопатия, связанные с инфекцией SARS-CoV-2. Ячейки. 2020; 9 (7).
24. Биндоли А., Валенте М., Каваллини Л. Ингибирующее действие кверцетина на активность ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы. *Pharmacol Res Commun.* 1985; 17 (9): 831-9.

25. Zhu JX, Wang Y, Kong LD, Yang C, Zhang X. Влияние экстракта *Biota orientalis* и его флавоноидных компонентов, кверцетина и рутина на уровни мочевой кислоты в сыворотке у мышей, индуцированных оксонатом, и активность ксантиндегидрогеназы и ксантинооксидазы в печени мышей. *J Ethnopharmacol.* 2004; 93 (1): 133-40.
26. Ромеро М., Хименес Р., Санчес М., Лопес-Сепульведа Р., Зарсуэло М.Дж., О'Валле Ф. и др. Кверцетин подавляет продукцию супероксида в сосудах, индуцированную эндотелином-1: роль NADPH-оксидазы, несвязанной eNOS и PKC. *Атеросклероз.* 2009; 202 (1): 58-67.
27. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Влияние кверцетина на здоровье: от антиоксиданта до нутрицевтиков. *Eur J Pharmacol.* 2008; 585 (2-3): 325-37.
28. Гук И., Бровкович В., Нанобаш Вили Дж., Вейгель Г., Ноймайер С., Партика Л. и др. Биофлавоноид кверцетин улавливает супероксид и увеличивает концентрацию оксида азота при ишемии-реперфузии: экспериментальное исследование. *Br J Surg.* 1998; 85 (8): 1080-5.
29. Fanning MJ, Macander P, Drzewiecki G, Middleton E, Jr. Кверцетин подавляет анафилактическое сокращение гладких мышц подвздошной кишки морской свинки. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1983; 71 (4): 371-3.
30. Pearce FL, Befus AD, Bienenstock J. Тучные клетки слизистой оболочки. III. Влияние кверцетина и других флавоноидов на антиген-индуцированную секрецию гистамина тучными клетками кишечника крыс. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73 (6): 819-23.
31. Bureau G, Longpré F, Martinoli MG. Ресвератрол и кверцетин, два природных полифенола, уменьшают апоптотическую гибель нейрональных клеток, вызванную нейровоспалением. *J Neurosci Res.* 2008; 86 (2): 403-10.
32. Кумазава Ю., Кавагути К., Такимото Х. Иммуномодулирующие эффекты флавоноидов на острые и хронические воспалительные реакции, вызванные фактором некроза опухоли альфа. *Curr Pharm Des.* 2006; 12 (32): 4271-9.
33. Кимата М., Шичиджо М., Миура Т., Серизава И., Инагаки Н., Нагаи Х. Влияние лютеолина, кверцетина и байкалеина на опосредованное иммуноглобулином E высвобождение медиатора из культивируемых тучных клеток человека. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30 (4): 501-8.
34. Кемпураджд Д., Кастеллани М.Л., Петрарка С., Фридас С., Конти П., Теохаридис Т.С. и др. Ингибирующее действие кверцетина на высвобождение триптазы и интерлейкина-6 и транскрипцию мРНК гистидиндекарбоксилазы линией клеток тучных клеток-1 человека. *Clin Exp Med.* 2006; 6 (4): 150-6.
35. Shaik YB, Castellani ML, Perrella A, Conti F, Salini V, Tete S, et al. Роль кверцетина (натурального растительного соединения) при аллергии и воспалении. *Средства для гомеостаза J Biol Regul.* 2006; 20 (3-4): 47-52.
36. Lines TC, Ono M. FRS 1000, экстракт кожуры красного лука, сильно ингибирует фосфодиэстеразу 5A (PDE 5A). *Фитомедицина.* 2006; 13 (4): 236-9.
37. Хаббард Г.П., Вольфрам С., де Вос Р., Бови А., Гиббинс Дж. М., Лавгроув Дж. Прием лукового супа с высоким содержанием кверцетина подавляет агрегацию тромбоцитов и подавляет основные компоненты стимулированного коллагеном пути активации тромбоцитов у человека: пилотное исследование. *Британский журнал питания.* 2006; 96 (3): 482-8.
38. Пигнателли П., Ди Санто С., Карневале Р., Виоли Ф. Полифенолы, кверцетин и катехин, взаимодействуют друг с другом в подавлении экспрессии CD40L тромбоцитов. *Thromb Haemost.* 2005; 94 (4): 888-9.
39. Фан П.С., Гу З.Л., Шэн Р., Лян З.К., Ван ХХ, Чжу Ю. Ингибирующее действие кверцетина на пролиферацию эндотелиальных клеток микрососудов человека *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin.* 2003; 24 (12): 1231-4.
40. Кузнецова Т., Преиндж КХМ, Гласс С.К., де Винтер МРJ. Транскрипционная и эпигенетическая регуляция макрофагов при атеросклерозе. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17 (4): 216-28.
41. Мендес Л.Ф., Гаспар В.М., Конде Т.А., Мано Дж.Ф., Дуарте И.Ф. Опосредованная флавоноидами иммуномодуляция макрофагов человека включает ключевые метаболиты и метаболические пути. *Научный доклад* 2019; 9 (1): 14906-.
42. Родригес-Матеос А., Возур Д., Крюгер К. Г., Шанмуганаягам Д., Рид Дж., Калани Л. и др. Биодоступность, биоактивность и влияние на здоровье диетических флавоноидов и родственных соединений: обновленная информация. *Arch Toxicol.* 2014; 88 (10): 1803-53.

## Фигурные легенды

Рисунок-1: Была продемонстрирована блок-схема исследования.

Рисунок-2: Изменения в реактантах острой фазы и параметрах общего анализа крови во время наблюдения

Таблица 1. Симптомы у всех пациентов на момент госпитализации

Таблица 2. Сравнение демографических характеристик групп

Таблица 3. Сравнение групп по лабораторным показателям.

Таблица-4 Среднее время наблюдения в больнице, частота выписок и частота событий в группах

Таблица 1. Симптомы у всех пациентов на момент допуск

Симптомы	N = 447 (%)
Кашель	273 (61,1)
Жар	160 (35,8)
Больное горло	135 (30,2)
Респираторный дистресс	228 (51)
Усталость	279 (62,4)
Плохой аппетит	255 (57,0)
Потеря запаха	90 (20,1)
Потеря вкуса	123 (27,5)
Жажда	240 (53,7)
Тошнота	168 (37,6)
Рвота	107 (23,9)
Понос	129 (28,9)
Боль в мышцах	100 (22,4)
Боли в суставах	174 (38,9)
Грудная боль	129 (28,9)
Боль в спине	161 (36)
Головная боль	213 (47,7)
Головокружение	134 (30)
Обморок	15 (3,4)
Холод	216 (48,3)
Бессонница	159 (35,6)

Таблица 2. Сравнение демографических характеристик группы

	Стандарт лечебная группа n (%)	Стандарт лечение плюс QCB Group n (%)	p
<b>N</b>	395	52	
Стандартная терапия			
Гидроксихлорохин	387 (98)	49 (94,2)	0,12
Фавипиравир	45 (11,4)	14 (26,9)	0,004
<b>Секс</b>			0,30
Мужчина	220 (55,7)	33 (63,5)	
женский	175 (44,3)	19 (36,5)	
<b>Возраст</b>			0,19

	Стандарт лечебная группа n (%)	Стандарт лечение плюс QCB Group n (%)	
18-30	21 (5,3)	0 (0)	
30-40	40 (10,1)	1 (1,9)	
40-50	81 (20,5)	10 (19,2)	
50-60	96 (24,3)	17 (32,7)	
60-70	81 (20,5)	13 (25,0)	
70-80	41 (10,4)	8 (15,4)	
80-90	29 (7,3)	3 (5,8)	
90-100	6 (1,5)	0 (0)	
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
ХОБЛ	20 (5,1)	7 (13,5)	0,02
Астма	52 (13,2)	10 (19,2)	0,28
Сердечная болезнь	85 (21,6)	16 (30,8)	0,16
Гипертония	149 (37,7)	24 (46,2)	0,29
Сахарный диабет	110 (27,8)	16 (30,8)	0,74
Злоба	14 (3,6)	2 (3,8)	0,91
Ожирение	3 (0,8)	1 (1,9)	0,39
Ревматологические Болезнь	22 (5,6)	3 (5,8)	0,95
Хроническая печенъ болезнь	3 (0,8)	0 (0)	0,52
Хронический почечный болезнь	0 (0)	1 (1,9)	0,11
Туберкулезный	6 (1,5)	3 (5,8)	0,07
<b>Курение</b>			0,34
-	229 (58)	27 (51,9)	
+	36 (9,1)	8 (15,4)	
Прошлая история курение	130 (32,9)	17 (32,7)	0,04
<b>ССТ при поступлении</b>			
0: Совершенно нормально 1: Незначительное, одностороннее матовое стекло	0	25 (6,4)	2 (3,8)
2-мультифокальный двусторонний матовое стекло 3- Мультифокальный двусторонний матовое стекло и opacity 4- Воздух бронхограмма, двусторонний матовое стекло и непрозрачность			
1	46 (11,7)	0 (0)	
2	123 (31,3)	14 (26,9)	
3	166 (42,2)	30 (57,7)	
4	33 (8,4)	6 (11,5)	



		Стандарт лечебная группа n (%)	Стандарт лечение плюс QCB Group n (%)	
Частично кислород				0,021
насыщенность				
	> 93	263 (66,6)	26 (50)	
	<93	132 (33,4)	26 (50)	
SARS-CoV-2 тест				0,84
результат				
	Положительный	180 (45,6)	23 (44,2)	
	Отрицательный	199 (50,4)	26 (50,0)	
	Результат теста нет	16 (4,1)	3 (5,8)	
	пока известно			

Таблица 3. Сравнение групп по лабораторным показателям.

		Стандартное лечение Медиана (мин-макс)	Стандартное лечение плюс медиана QCB (мин-макс)
С-реактивный белок (мг / литр)			
	1. измерение	20,15 (0,1-352,9)	49,18 (4,6-339)
	2. измерение	15,27 (0,1-326,0)	22,23 (0,4-88,8)
	Разница между результатами (2-1)	- 2,21	- 34,64
Прокальцитонин (нг / мл)			
	1. измерение	0,09 (0,02-305,7)	0,15 (0,04-10,5)
	2. измерение	0,06 (0,00-39)	0,06 (0,02-55)
	Разница между результатами (2-1)	- 0,00	- 0,06
LDH (Ед / литр)			
	1. измерение	265,5 (20-1247)	309 (140-556)
	2. измерение	242 (41-972)	233,5 (37-566)
	Разница между результатами (2-1)	- 33	- 47,5
Hgb			
	1. измерение	13,5 (4,8-17,5)	13,3 (8,9-16)
	2. измерение	12,5 (4,2-20,5)	12,4 (8,5-16)
	Разница между результатами (2-1)	- 0,7	- 0,8
Количество лейкоцитов на мм3			
	1. измерение	6,73 (0,4-39,3)	7,16 (3,1-43)
	2. измерение	5,94 (1,8-21,6)	6,81 (4,0-18,9)
	Разница между результатами (2-1)	- 0,69	- 0,5
Количество нейтрофилов на мм3			
	1. измерение	4,36 (0,01-79)	4,20 (0,9-40)
	2. измерение	3,57 (1,0-40,8)	4,64 (2,3-17,91)
	Разница между результатами (2-1)	- 0,52	- 0,08
Количество лимфоцитов на мм3			
	1. измерение	1,50 (0,00-26,8)	1,30 (0,5-3,80)
	2. измерение	1,40 (0,2-21,5)	1,55 (0,4-3,5)
	Разница между результатами (2-1)	- 0,10	0,10
Количество тромбоцитов на мм3			
	1. измерение	214,5 (9-768)	232 (114-471)
	2. измерение	242 (4-698)	309,5 (64-687)

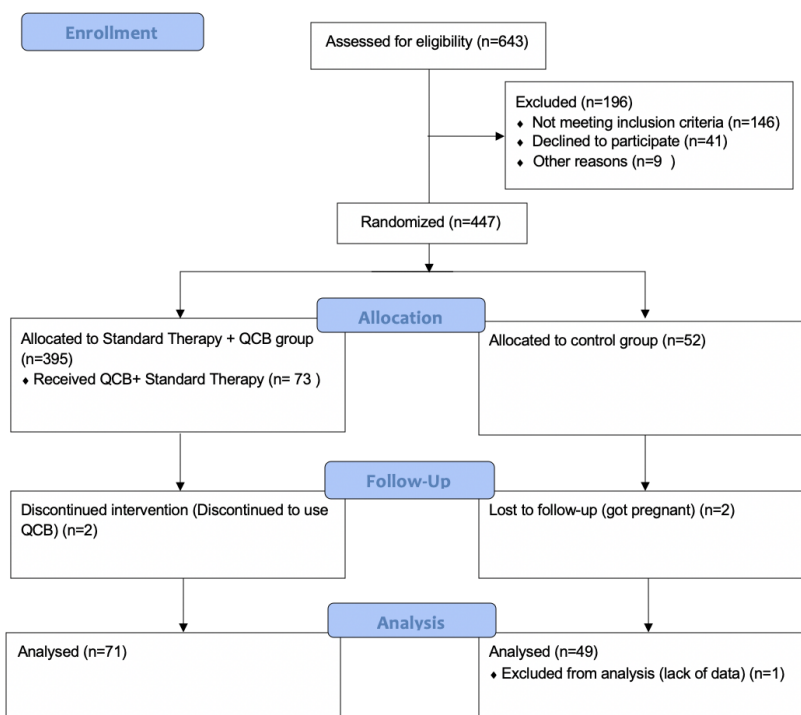
		Стандартное лечение	Стандартное лечение плюс QCB
D-димер (мг / дл)	Разница между результатами (2-1)	14	69
	1. измерение	0,68 (0,16-48,0)	0,94 (0,19-7,1)
	2. измерение	0,76 (0,17-14,5)	0,81 (0,17-35,2)
	Разница между результатами (2-1)	- 0,03	0,08
Ферритин (нг / мл)	1. измерение	199,6 (3,9-15029)	370 (65,9-2166)
	2. измерение	257 (3,3-80503)	375,3 (23,5-1621)
	Разница между результатами (2-1)	25,7	- 8,1

Таблица-4 Среднее время наблюдения в больнице, частота выписок и частота событий в группах

		Стандартное лечение	Стандартное лечение и
		Медиана (мин-макс)	медиана QCB (мин-макс)
<b>Итоги</b>			
Наблюдение (дни)		6 (2-57)	8 (2-30)
Увольнять		371 (93,9)	51 (98,1)
<b>События</b>			
	Потребность в интенсивной	14 (3,5%)	0 (0)
	терапии Смерть в палате	10 (2,5%)	1 (1,9%)

Фигура 1. Блок-схема исследования

CONSORT 2010 Flow Diagram



Фигура 2: Изменения в острой фазе реактантов и показателей общего анализа крови в период наблюдения.

