

# ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕГУЛЯТОРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 И ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Миронова Г.Д.<sup>1</sup>, Белослудцева Н.В.<sup>1</sup>, Ананян М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 Пущино, Институтская 3, [miroнова40@mail.ru](mailto:miroнова40@mail.ru);

<sup>2</sup> ООО Продвинутые Технологии, 119333 Москва, Россия, [nanotech@nanotech.ru](mailto:nanotech@nanotech.ru)

*Адрес для корреспонденции* [miroнова40@mail.ru](mailto:miroнова40@mail.ru), Миронова Галина Дмитриевна

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-015-00029 А).

*Используемые сокращения:* митоK<sub>АТФ</sub>, митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал; УДФ, уридин-5'-дифосфат; УТФ, уридин-5'-трифосфат; 5-ГД, 5-гидроксидеканоат; АФК, активные формы кислорода.

## **Абстракт**

Поверхностные белки недавно выявленного коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (COVID-19), связываясь с гемоглобином эритроцитов, вызывают его разрушение и высвобождение окисленного железа в свободной форме в кровотоке. С одной стороны, это приводит к нарушению газотранспортной функции крови, а с другой – к гиперпродукции активных форм кислорода (АФК). Оба события могут привести к развитию в организме окислительного стресса. При этом, в первую очередь, страдает ткань лёгкого, где развивается гипоксический синдром, а далее и другие ткани организма. Применение в этом случае уридина, который предупреждает повреждение структур азрогематического барьера лёгких при экспериментальной гипоксии, а также антиоксиданта дигидрокверцетина, убирающего АФК с высокой эффективностью, может являться перспективным для лечения COVID-19 и предупреждения осложнений, а также для восстановления организма после этого тяжелого инфекционного заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19; гемоглобин; свободное железо; окислительный стресс; уридин; митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал; АФК; антиоксидант; дигидрокверцетин.

Коронавирус COVID-19, вызывающий пандемию, которую мы сейчас наблюдаем, рассматривается как тяжёлое заболевание в связи с его высокой вирулентностью, необычностью протекания и тяжёлыми осложнениями, иногда оканчивающихся смертельным исходом, а также отсутствием в настоящее время анти-сыворотки (Zhang et al., 2020). Этот вирус является уникальным, поскольку он влияет на молекулы гемоглобина (Hb) в крови, в связи с чем развивается тяжелая гипоксемия и полиорганная недостаточность кислорода из-за серьезного снижения пропускной способности молекул Hb (Jiang et al., 2020; Liu, and Li, 2020).

Данные китайских учёных указывают на то, что поверхностные белки мембраны коронавируса (гликопротеины) связываются с гемоглобином (его бета-1 цепью) эритроцитов, в результате чего увеличивается уровень ферритина (Liu and Li, 2020; Chen, N. et al., 2020; Zhou et al., 2020). Полагают, что ферритин является маркёрным белком для этого заболевания. Это подтверждается также учёными других стран (Shoenfeld, 2020). Связывание гемоглобина может привести к разрушению его гемма. Высвобождающее из гемма свободное железо поступает в кровяное русло и разносится по тканям.

В отсутствие иона железа гемоглобин больше не может связываться с кислородом, то есть, не может выполнять свою функцию. Он становится бесполезным и просто переносится кровью с вирусом COVID-19, прикрепленным к его порфирину, не доставляя кислород тканям, что ведёт к развитию в них гипоксии с последующей деструкцией тканей. Организм компенсирует недостаток пропускной способности и доставки кислорода гемоглобином, заставляя почки выделять гормоны, такие как эритропоэтин, которые, стимулируя костный мозг, наращивают наработку новых эритроцитов с помощью вновь образованного и полностью функционирующего гемоглобина. В этих случаях использование эритропоэтинов не лечит первопричину; пораженный гемоглобин навсегда лишается способности переносить кислород, потому что он потерял ион железа (Hadadi et al., 2020).

В каждом геме гемоглобина, как известно, находится ион железа, который в своей свободной форме обычно довольно токсичен (Som Dev and Jodie L. Babitt, 2017). Однако он заперт в центре с помощью специального белка порфирина, действующего как «контейнер». Таким образом, ион железа безопасно переносится гемоглобином по тканям. При попадании в альвеолы лёгких, ион железа в гемоглобине окисляется, соединяясь с некоторым количеством кислорода, который он далее отдаёт в дальнейшем клеткам организма (Coates, 2014).

COVID-19 и его гликопротеины связываются с геммом, при этом токсичный окислительный ион железа высвобождается и в свободной форме переносится по организму (Liu and Li., 2020; Shoenfeld, 2020). В условиях организма свободное железо легко

окисляется, и, как общеизвестно, запускает реакцию перекисного окисления липидов и белков (González et al., 2012). Для снижения образования перекисей, железо частично связывается с белком с образованием ферритина. Вероятно поэтому для коронавируса характерно значительное увеличение ферритина (Liu and Li, 2020; Chen, N. et al., 2020; Zhou et al., 2021), которое может носить компенсаторный характер, снижая концентрацию свободного железа в организме (Lee and Means, 1995).

Ион железа обладает высокой реакционной способностью и вызывает образование активных форм кислорода (АФК), которые стимулируют окисление липидов и белков, что приводит к деструкции тканей при различных патологиях, включая вирусные инфекции (Drakesmith and Prentice, 2008; Tarifeño-Saldivia et al., 2018). В норме, этот процесс происходит в организме в ограниченной степени. Существуют специальные механизмы очистки и защиты, чтобы сохранить окислительно-восстановительный баланс (Bresgen and Eckl, 2015). В частности, легкие имеют три основных защитных механизма поддержания «железного гомеостаза», два из которых находятся в легочных альвеолах. Первый из них – это макрофаги, которые удаляют любые свободные радикалы. Второй механизм – это эпителиальный слой альвеол, который и является мишенью COVID-19. В нём содержится высокий уровень специальных молекул-антиоксидантов, достаточном для уборки естественных АФК. В случае инфицирования COVID-19, когда увеличивается количество свободного железа и появляется большое количество АФК, в ткани легкого развивается процесс окислительного стресса. Это приводит к глубокому повреждению и двустороннему воспалению лёгких, что не характерно для обычного воспаления (Zhang and Liu 2020). Данные рентгенографии и компьютерной томографии, которые в настоящее время являются одним из основных видов исследований диагностического характера, подтверждают, что воспаление вызвано окислительным стрессом и, вероятно, имеет скорее химическую, а не вирусную этиологию. Это подтверждается также опытом врачей-патологоанатомов, которые на основе наблюдения за больными COVID-19, а также данных, собранных при вскрытии скончавшихся пациентов, называют COVID-19 не пневмонией, а гипоксическим синдромом, сопровождающимся нехваткой кислорода.

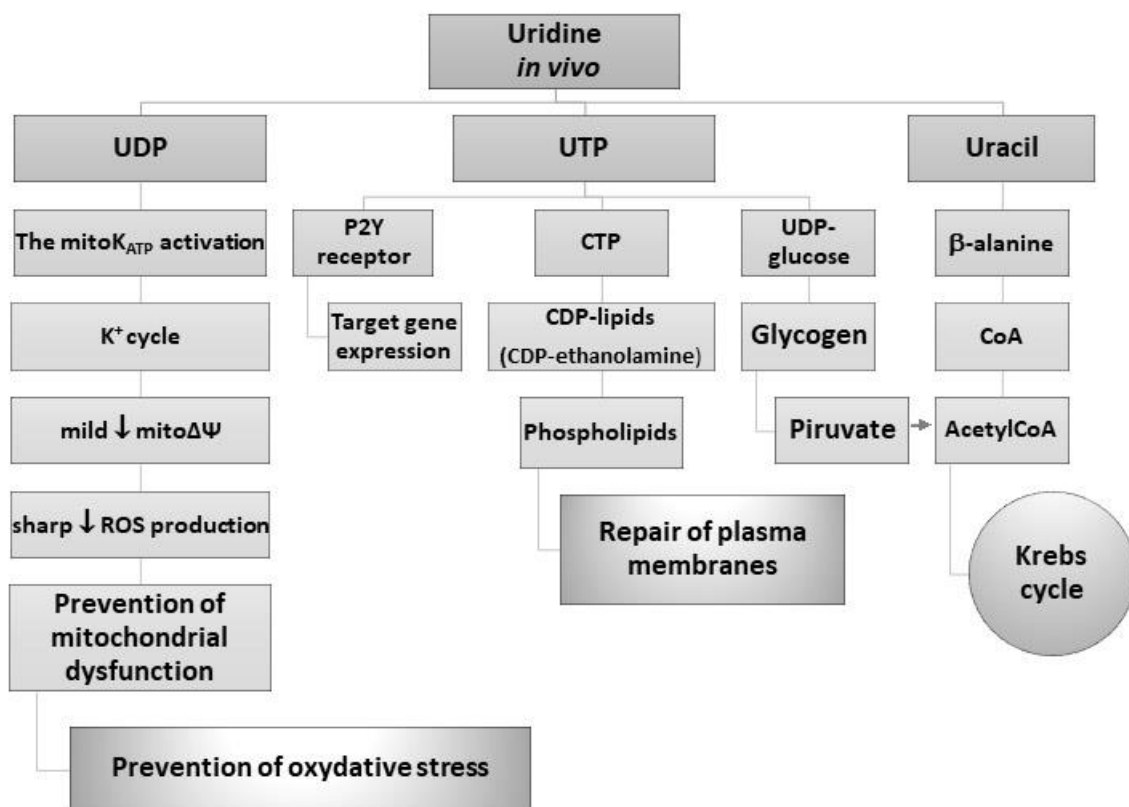
Однако, при этом заболевании поражаются не только структуры лёгкого. Другие органы также страдают от недостатка кислорода в условиях отсутствия постоянного потока активного гемоглобина эритроцитов, а также от увеличенного количества АФК. Работа печени, например, направлена на то, чтобы удалить железо в свободной форме и сохранить его в своем «железном хранилище», которое со временем становится перегруженным (Jiang et al., 2020). Нарушение функции печени и повреждение гепатоцитов сопровождается выходом в кровь фермента, называемого аланинаминотрансферазой, который также является

маркёрным ферментом при COVID-19. Умеренное повышение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, наряду с компенсатором повышением уровня гемоглобина на ранних стадия заболевания COVID-19, связано с плохим прогнозом и может быть важным диагностическим критерием для последующего развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома у инфицированных больных (Jiang et al., 2020).

В дальнейшем, развитие окислительного стресса может служить ключевым фактором при поражении мозга и нервной ткани. В конце концов, если иммунная и антиоксидантная системы пациента не справляются с вирусом, и насыщение крови кислородом становится слишком низким, в то время как концентрация АФК значительно увеличивается, все органы организма постепенно начинают отключаться. В этом случае могут помочь, вероятно, свежие эритроциты с нормальным гемоглобином в виде трансфузии или, возможно, препарат искусственной крови (Zhang and Liu, 2020).

Один из подходов к лечению COVID-19 связан с подбором веществ, которые ингибируют репликацию ДНК белков этого вируса, в результате этого он становится неспособным к размножению (Caly et al., 2020). Другой подход связан с защитой гемоглобина от разрушения, для чего могут быть использованы антималярийные препараты (Gautret et al., 2020; Wang et al., 2020; Jaffe, 2020; Zhou et al., 2020), которые в определенной степени облегчают симптомы респираторного дистресса. Однако, терапевтический эффект этих препаратов в отношении COVID-19 ещё клинически не доказан. Трудность применения антималярийных препаратов также заключается и в том, что они могут иметь серьезные побочные эффекты и усиливать аллергические реакции. Кроме того, они должны использоваться в гораздо более высоких дозах, чем при малярии, и иногда вызывают постоянную аритмию (Gautret et al., 2020; Chen et al., 2006). В недавних исследованиях было предложено также использовать противовирусное лекарство фавипиравир, которое способно предотвращать проникновение вируса в здоровые клетки (Liu and Li, 2020).

Как сказано выше, связывание белков вируса с молекулой гемоглобина ведёт к снижению количества активного гемоглобина и, как следствие, развитию тяжёлой гипоксии, усугубляемой развитием окислительного стресса по вышеописанному механизму, что затрудняет работу разных органов и тканей, в частности, мозга и лёгких. Это побудило нас предложить использование антигипоксического средства уридина в составе комплексной терапии COVID-19. Анализ механизмов, опосредующих защитное действие уридина и его производных (УДФ и УТФ) на клеточный метаболизм, представлен на рис. 1.



**Рис. 1.** Возможные механизмы защитного действия уридина *in vivo* при развитии окислительного стресса и энергетическом дисбалансе.

Недавно в нашей лаборатории был обнаружен протекторный эффект уридина на изменения в ультраструктуры ткани легких крыс, которые подвергались воздействию острой нормобарической гипоксии (Rozova et al., 2019). Животное на 30 мин помещалось в барокамеру, содержащую газовую смесь из 7% кислорода и 14 % инертного газа азота, вместо 21% кислорода воздуха. Следует отметить, что ткань легкого была наиболее восприимчива к воздействию гипоксии, в то время как в сердце патологические изменения в ультраструктуре кардиомиоцитов были менее выраженными (Mironova et al., 2015; 2019; Rozova et al., 2019). Было показано, что уридин оказывает выраженное протекторное действие против гипоксического повреждения ткани лёгкого. Острая гипоксия приводила к резкому увеличению толщины воздушно-гематологического барьера легкого (АВВ), наблюдаемое во всех его слоях. Толщина эпителиального слоя альвеол увеличивалась на 61%; среднего интерстициального слоя на 47%, и эндотелиального слоя в 2,3 раза. Таким образом, гипоксия приводила к внутриальвеолярному отеку всех слоев, что хорошо определяется методом электронной микроскопии. В присутствии уридина толщина эпителиального и эндотелиального слоев АВВ стала такой же, как в контрольной группе. Только средний альвеолярный слой в присутствии уридина восстановился не полностью.

Срочная и выраженная гипоксия влияет также на ультраструктуру митохондрий во всех слоях альвеол (Rozova et al., 2019). В частности, в этих органеллах наблюдается набухание митохондриального матрикса различной степени, частичная или полная вакуолизация, нарушения в расположении митохондриальных крист, разрушение наружной и внутренней митохондриальных мембран. Следует отметить, что в условиях гипоксии клетка пытается адаптироваться, что можно наблюдать по увеличению в этих условиях митохондриального морфогенеза, так что общее количество митохондрий несколько увеличивается. Введение уридина животным уменьшало количество митохондрий с нарушенной ультраструктурой и предотвращало вызванное гипоксией набухание митохондрий.

Защитное действие уридина на ультраструктурные изменения в альвеолярных слоях и митохондриях, выявленное при гипоксии, может быть связано с активацией митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (mitoKATP). Введение селективного ингибитора этого канала 5-гидроксидеканоата (5-НД) перед инъекцией уридина устраняло практически все наблюдаемые положительные эффекты уридина (Rozova et al., 2019). Ранее нами было показано, что основной причиной защитного действия уридина при гипоксии является его влияние на функционирование mitoKATP, который, согласно литературным и нашим данным, участвует в защите тканей от гипоксического воздействия и вызывает адаптацию к ним (Mironova et al., 2010; 2019). Установлено, что активация этого канала предупреждает образование повышенных количеств активных форм кислорода (АФК), которые способны окислять белки и липиды, приводя к повреждению клеточных мембран (Pain et al., 2000; Akopova et al., 2020).

Следует подчеркнуть, что положительный эффект уридина мы связываем с тем, что, попадая в клетку, он превращается в УДФ, который, как показано нами, является метаболическим активатором mitoKATP (Mironova et al., 2004). Сам УДФ не проходит в клетку (Pizzorno et al., 2002; Connolly and Duley, 1999), но синтезируется в ней уже через час после введения уридина (Mironova et al., 2018). Концентрация уридина в плазме крови и тканях жестко регулируется клеточными транспортными механизмами и активностью уридинфосфориллазы, которая связана с цитоскелетом и с клеточной мембраной и напрямую регулируется геном *p53*. Введение уридина приводит к повышению его содержания в крови, а уже через 0.5-1 ч, после синтеза в клетке УДФ и УТФ, проявлению его терапевтического действия на уровне клетки (Krylova et al., 2007; Krylova et al., 2012; Mironova et al., 2018).

Снижение скорости образования перекисных соединений при гипоксии было обнаружено нами на модели ишемии миокарда (Krylova et al., 2006; 2012). Уридин при этом предупреждал изменения окислительного и энергетического обменов в ткани сердца. Он

снижал размер области инфаркта миокарда, активируя синтез гликогена, АТФ и креатинфосфата, что предупреждало развитие нарушений в энергообеспечении тканей при гипоксии. Его положительный эффект воздействия на синтез гликогена может также снять патологические изменения при развитии сахарного диабета, который, как показано, является тяжёлым осложнением при COVID-19 (Jiang et al., 2020).

Пиримидиновый нуклеозид уридин, необходимый для синтеза РНК и биомембран, является ключевым элементом в регуляции нормальных физиологических процессов, происходящих в клетке (Zhang et al, 2020), а также ряда патологических состояний (McEvelly et al., 2011; Gallai et al., 1992). Биологический эффект уридина связан с его метаболизмом (Connolly and Duley, 1999). Он, превращаясь в клетке в УТФ, и далее в ЦТФ (для цитизина системы транспорта не существует), влияет на синтез липидов мозга и восстанавливает структуру мембраны, в частности, миелиновую оболочку нервных клеток. Поэтому его уже давно используют для восстановления памяти и коррекции заболеваний мозга (Negrão et al., 2014). Однако, фосфонуклеотиды уридина, в отличие от него самого, не проходят в клетку (Pizzorno et al., 2002; Yamamoto et al., 2011). Недавно мы показали, что уридин, превращаясь в клетке в УТФ и УДФ, оказывает антигипоксическое действие, что влияет на функционирование сердечно-сосудистой (Krylova et al., 2006; 2012) и дыхательной (Rozova et al., 2019) систем, а также обладает противовоспалительной активностью (Mironova et al., 2018). Эти эффекты мы связываем с образованием в клетке УДФ (Mironova et al, 2004), который не проходит в клетку, а синтезируется в ней из уридина (Mironova et al, 2018).

Общеизвестно, что клетки иммунной системы зараженного вирусом организма, начинают активно выбрасывать в кровь воспалительные цитокины, что, как любая воспалительная реакция, заканчивается развитием «цитокинового шторма» (Lin et al., 2006; Novoselova et al., 2009). В норме, цитокины, через увеличение перекисных радикалов активируют синтез транскрипционных факторов, которые стимулируют синтез других белков, необходимых организму для защиты от патогенного фактора. В небольшом количестве цитокины защищают организм от вирусов и бактерий. Однако, в избытке это заканчивается воспалением. В этой ситуации, как следует из наших исследований, уридин устраняет этот «цитокиновый шторм» (Mironova et al., 2018).

Антивоспалительный эффект уридина связан с его ингибирующим влиянием на избыточный синтез провоспалительных цитокинов, наблюдаемый при развитии воспаления. При снижении их избыточного синтеза, уменьшается также стимуляция синтеза транскрипционных факторов, стимулирующих синтез белков, ответственных за развитие воспаления (Mironova et al., 2018). Общеизвестно, что клетки иммунной системы зараженного вирусом человека начинают активно выбрасывать в кровь цитокины (Lin et al.,



2006; Wu et al., 2008). К этому классу веществ относятся около сотни сложных белков, которые участвуют во многих иммунных и воспалительных процессах человеческого организма. В избытке эти вещества способны повреждать стенки сосудов и вызвать кровоизлияния в мозг, что и приводит к развитию тех или иных неврологических симптомов. В этой ситуации, как следует из наших исследований, уридин устраняющий этот «цитокиновый шторм», резко снижает синтез транскрипционных факторов увеличивающих синтез белков, вызывающих воспаление и является перспективным лекарственным средством для лечения коронавируса (Mironova et al, 2018).

Следует отметить, что диета, усиленная антиоксидантами, также снижает «цитокиновый шторм» (Novoselova et al., 2009) и поэтому может являться перспективным подходом для лечения коронавируса. Как известно, старение организма связывают в большей степени с увеличением в тканях перекисей. Поэтому, людям в возрасте врачами рекомендуется принимать антиоксиданты. Как стало ясно, осложнения при коронавирусе чаще наступают у пожилых людей и это связано, вероятно, не только с тем, что у них много сопутствующих заболеваний, но и с тем, что в старости, как известно, нарушен окислительный обмен, что ослабляет организм и замедляет выздоровление больного. Мы не исключаем также, что это связано и со значительным снижением активности mitoКАТР канала (Krylova et al, 2006), который тормозит скорость образования перекисей в митохондриях (Mironova et al., 2010. Акопова, 2020). Вероятно поэтому людям в возрасте рекомендуется принимать антиоксиданты.

Учитывая описанную выше возможность развития окислительного стресса в организме при COVID-19, что подтверждается и другими авторами (Jiang et al., 2020), мы полагаем, что использование эффективных антиоксидантов, весьма перспективно для лечения и предупреждения развития заболевания, а также в восстановительный период, который при этом заболевании длится довольно долго. Таким эффективным антиоксидантом является дигидрокверцетин.

В настоящее время ООО «Продвинутые технологии» (Россия) впервые разработан водный раствор дигидрокверцетина и организовано его опытно-промышленное производство. Водный раствор дигидрокверцетина – «Таксифолин аква» зарегистрирован в качестве биологически активной добавки и имеет свидетельство о Государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.003036.07.18. Препарат обладает мощным антиоксидантным действием, в несколько раз превышающим известный науке природный аналог, витамин С (Li et al.2016), защищает и укрепляет стенки сосудов, снижая их проницаемость и ломкость, восстанавливает микроциркуляцию крови, нормализует обмен веществ в клетках. Следует

подчеркнуть, что высокие дозы витамина С в настоящее время рекомендуются для лечения COVID-19 (Carr et al. 2020; Cheng et al. 2019).

Применение дигидрокверцетина в составе комплексной терапии позволяет в короткие сроки нормализовать или значительно улучшить основные показатели, характеризующие состояние кровообращения в слизистой оболочке бронхов, что, в свою очередь, способствует скорейшему купированию локального воспаления (Теселкин Ю.О. и др, 1999; Rabe et al., 2007).

Показано, что у больных острой пневмонией, получавших комплексную терапию в сочетании с дигидрокверцетином, быстрее исчезали признаки легочного воспаления, содержание АФК в сыворотке крови, по сравнению с аналогичными показателями у не принимавших его больных. Применение дигидрокверцетина в составе комплексной терапии позволяет в короткие сроки нормализовать или значительно улучшить основные показатели, характеризующие состояние кровообращения в слизистой оболочки бронхов, что, в свою очередь, способствует скорейшему купированию локального воспаления (Теселкин Ю.О. 1999). Показано также, что у больных хронической обструктивной болезнью легких, имеющих нарушения в эндобронхиальной микрогемодинамике слизистой оболочки бронхов, дигидрокверцетин снимает, в зависимости от тяжести заболевания, характерные морфофункциональные нарушения в микрососудистом русле (Даниленко, 2008).

Таким образом, учитывая литературные данные, а также мнение практикующих врачей, можно признать, что COVID-19 в осложнённых случаях сопровождается развитием гипоксического синдрома в лёгких, что вызывает глубокие структурные изменения в этой ткани. Из-за разрушения вирусом гемоглобина и снижением его активных форм, снабжающих организм кислородом, а также из-за появления в тканях окисленного железа в них наблюдается развитие окислительного стресса. Это связано с повышением количества АФК продуктов, разрушающих мембраны клеток, что приводит к деструкции тканей. Для снятия окислительного стресса у больных с COVID-19, мы предлагаем использовать препараты уридина и дигидрокверцетина, которые показали себя перспективными в лечении гипоксического синдрома в лёгких. Они могут быть перспективным как для терапии инфицированных больных, так и, что особенно важно, в плане ускорения восстановления их здоровья после такого тяжёлого заболевания.

## Литература:

1. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020; 92: 479–490.
2. Jiang X, Coffee M, Bari A, Wang J, Jiang X, Huang J, Shi J, Dai J, Cai J, Zhang T, Wu Z, He G, Huang Y. Towards an Artificial Intelligence Framework for Data-Driven Prediction of Coronavirus Clinical Severity. *Computers, Materials & Continua* 2020; 63: 537-551.
3. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv: The Preprint Server for Chemistry* 2020; [https://chemrxiv.org/articles/COVID-19\\_Disease\\_ORF8\\_and\\_Surface\\_Glycoprotein\\_Inhibit\\_Heme\\_Metabolism\\_by\\_Binding\\_to\\_Porphyrin/11938173](https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173)
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395: 507-513.
5. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of ferritin, procalcitonin, and c-reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *Research Square. Infectious Diseases* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-18079/v1
6. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmunity Reviews* 2020; 102538.
7. Hadadi A, Mortezaazadeh M, Kolahdouzan K, Alavian G. Does recombinant human erythropoietin administration in critically ill COVID-19 patients have miraculous therapeutic effects? *Journal of Medical Virology* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25839>
8. Dev S and Babitt J. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int* 2017; 21: S6–S20.
9. Coates T. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med* 2014; 72: 23–40.
10. González PM, Piloni NE, Puntarulo S. Iron overload and lipid peroxidation in biological systems. Chapter in book. *Lipid Peroxidation*. 2012. DOI: 10.5772/46181
11. Lee MH, Means Jr. RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: Associated diseases and clinical significance. *The American Journal of Medicine* 1995; 98: 566-571.
12. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 541–552.
13. Tarifeño-Saldivia E, Aguilar A, Contreras D, Mercado L, Morales-Lange B, Márquez K, Henríquez A, Riquelme-Vidal C and Boltana S. Iron overload is associated with oxidative stress and nutritional immunity during viral infection in fish. *Front. Immunol* 2018; 9: 1296. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01296
14. Bresgen N, Eckl PM. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism. *Biomolecules* 2015; 5: 808–847.
15. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. ***Antiviral Research* 2020; 178: 104787.**
16. Hoanga VT, Meddeba L, Mailhe M, Doudier B, Courjone J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949.

17. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–271.
18. Jaffe S. Regulators split on antimalarials for COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1179. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30817-5
19. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov* 2020; 6: 14. DOI:10.1038/s41421-020-0153-3
20. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44:173-175.
21. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93: 449-463.
22. Lin CW, Lin KH, Hsieh TH, Shiu SY, Li JY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 3753-80.
23. Wu YH, Tseng CP, Cheng ML, Ho HY, Shih SR, Chiu DT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229e infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197: 812–816.
24. Rozova EV, Mankovskaya IN, Belosludtseva NV, Khmil HV, Mironova GD. Uridine as a protector against hypoxia-induced lung injury. *Scientific Reports* 2019; 9: 9418.
25. Rozova EV, Mankovskaya IN, Mironova GD. Structural and dynamic changes in mitochondria of rat myocardium under acute hypoxic hypoxia: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Biochemistry (Moscow)* 2015; 80: 994-1000.
26. Mironova GD, Rozova EV, Belosludtseva NV, Man'kovskaya IN. Dynamic restructuring of the myocardial mitochondria in response to uridine modulation of the activity of mitochondrial ATP-dependent potassium channel under conditions of acute hypoxic hypoxia. *Bull Exp Biol Med* 2019; 166: 806-810.
27. Mironova GD, Pavlik LL, Kirova YI, Belosludtseva NV, Mosentsov AA, Khmil NV, Germanova EL, Lukyanova LD. Effect of hypoxia on mitochondrial enzymes and ultrastructure in the brain cortex of rats with different tolerance to oxygen shortage. *Bioenerg Biomembr* 2019; 51: 329-340.
28. Mironova GD, Shigaeva MI, Gritsenko EN, Murzaeva SV, Gorbacheva OS, Germanova EL, Lukyanova LD. Functioning of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rats varying in their resistance to hypoxia. Involvement of the channel in the process of animal's adaptation to hypoxia. *J Bioenerg Biomembr* 2010; 42: 473-481.
29. Pain T, Yang X, Critz S, Yue Y, Nakano A, Liu G, Heusch G, Cohen M, Downey J. Opening of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res* 2000; 87: 460-466.
30. Akopova O, Kolchinskaya L, Nosar V, Mankovskaya IN, Sagach V. Diazoxide affects mitochondrial bioenergetics by the opening of  $mK_{ATP}$  channel on submicromolar scale. *BMC Molecular and Cell Biology* 2020; 21: 31.
31. Mironova GD, Negoda AE, Marinov BS, Paucek P, Costa AD, Grigoriev SM, Skarga YY, Garlid KD. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent  $K^+$  channel (mitoKATP) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) *J Biol Chem* 2004; 279: 32562-32568.
32. Pizzorno G, Cao D, Leffert JJ, Russell RL, Zhang D, Handschumacher RE. Homeostatic control of uridine and the role of uridine phosphorylase: a biological and clinical update. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1587: 133-144.
33. Connolly GP, Duley JA. Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 218-225.

34. Mironova GD, Khrenov MO, Talanov EY, Glushkova OV, Parfenyuk SB, Novoselova TV, Lunin SM, Belosludtseva NV, Novoselova EG, Lemasters JJ. The role of mitochondrial KATP channel in anti-inflammatory effects of uridine in endotoxemic mice. *Arch Biochem Biophys* 2018; 654: 70-76.
35. Krylova IB, Kachaeva EV, Rodionova OM, Negoda AE, Evdokimova NR, Balina MI, Saprionov NS, Mironova GD. The cardioprotective effect of uridine and uridine-5'-monophosphate: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Exp Gerontol* 2006; 41: 697-703.
36. Krylova IB, Bulion VV, Selina EN, Mironova GD, Saprionov NS. Effect of uridine on energy metabolism, LPO, and antioxidant system in the myocardium under conditions of acute coronary insufficiency. *Bull Exp Biol Med* 2012; 153: 644-646.
37. Zhang Y, Guo S, Xie C, Fang J. Uridine metabolism and its role in glucose, lipid, and amino acid homeostasis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2020; 7091718. DOI:10.1155/2020/7091718
38. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992; 86: 3-7.
39. McEvilly M, Popelas C, Tremmel B. Use of uridine triacetate for the management of fluorouracil overdose. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2011; 68: 1806-1809.
40. Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H, Libório T, Melo Silva U, Figueira R, Gonçalves S, Neto Parra L. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag* 2014; 4: 191-6.
41. Yamamoto T, Koyama H, Kurajoh M, Shoji T, Tsutsumi Z, Moriwaki Y. Biochemistry of uridine in plasma. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 1712-1724.
42. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC & Lei HY. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75: 185-194.
43. Novoselova EG, Lunin SM, Novoselova TV, Khrenov MO, Glushkova OV, Avkhacheva NV, Safronova VG, Fesenko EE. Naturally occurring antioxidant nutrients reduce inflammatory response in mice. *Eur J Pharmacol* 2009; 615: 234-240.
44. Li J, Dong J, Ouyang J, Cui J, Chen Y, Wang F, Wang J. Synthesis, characterization, solubilization, cytotoxicity and antioxidant activity of aminomethylated dihydroquercetin. *Med Chem Commun* 2016; 8: 353-363.
45. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Carr Critical Care* 2020; 24:133
46. Cheng et al.. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov* 2020; 5: 100028.
47. Теселкин и др. Использование нового антиоксидантного средства диквертина при лечении больных острой пневмонией. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. - 1999. - N1.
48. Даниленко и др. Коррекция дигидрокверцетином нарушений микрогемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский медицинский журнал*, 20103: 59-62
49. Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.