

УДК: 616.98:578.834.1-008.9+612.017

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.2-73.26>

МЕХАНИЗМ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ COVID-19 И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ

¹СТРУТИНСКИЙ Ф., доктор биологических наук, доцент,^{1,2}МЕРЕУЦЭ И., доктор медицинских наук, профессор,¹КАРАУШ В., кандидат биологических наук,²ДУБЧЕНКО В., доктор фармацевтических наук, профессор,¹ПОЛЯКОВА Л., кандидат биологических наук,¹ФЕДАШ В., кандидат медицинских наук,²ГУТЮМ Ю., студент,²ГУТЮМ В., студент.¹Институт Физиологии и санокреатологии²Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая ТестемицануE-mail: nutrivit@yandex.ru

Rezumat: Mecanismul tulburărilor metabolice în maladia COVID-19 și posibilele căi de prevenire.

În articol sunt prezentate rezultatele studiilor privind influența COVID-19 asupra metabolismului proteinelor și, în special, al aminoacizilor imunoactivi, precum și a glutationului, care reflectă potențialul antioxidant al organismului. A fost demonstrată posibilitatea utilizării suplimentelor alimentare pentru creșterea activității sistemului imunitar și a rezistenței acestuia împotriva infecției cu coronavirus, atât în măsuri preventive, cât și ca element suplimentar în procedurile medicale în timpul pandemiei SARS-CoV-2.

Cuvinte cheie: pandemic, COVID-19, metabolism, glutation, imunitate, supliment alimentar.

Summary: The mechanism of metabolic disorders in COVID-19 and possible ways of prevention

The article presents the results of studies on the effect of COVID-19 on protein metabolism and, in particular, immunoreactive amino acids, as well as glutathione, which reflects the antioxidant potential of the body. The possibility of using dietary supplements to increase the activity of the immune system and its resistance against coronavirus infection, both in preventive measures and as an additional element in medical procedures during the SARS-CoV-2 pandemic, has been shown.

Keywords: pandemic, COVID-19, metabolism, glutathione, immunity, dietary supplement.

Аннотация:

В работе приведены результаты исследований по влиянию COVID-19 на белковый обмен и в частности иммуноактивных аминокислот, а так же глутатиона, который отражает антиоксидантный потенциал организма. Показана возможность использования биологически активных добавок для повышения активности иммунной системы и ее устойчивости против коронавирусной инфекции, как в профилактических мероприятиях, так и качестве дополнительного элемента в лечебных процедурах при пандемии SARS-CoV-2.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, метаболизм, глутатион, иммунитет, биологически активная добавка.

Введение.

Вспышка нового острого респираторного синдрома коронавируса SARS-CoV-2, сопровождаемая распространением по всему миру, представляет глобальную угрозу не только населению Республики Молдова, но и всего земного шара.

Быстрое распространение и острое протекание синдрома коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, обусловлено широким диапазоном агрессивных инвазивных механизмов вируса. Коронавирус использует многоуровневую стратегию, чтобы избежать иммунного ответа. Считается, что тяжелое течение COVID-19, которое во многих случаях приводит к летальному исходу,

провоцируется в первую очередь слишком острым ответом со стороны иммунной системы пациента, а не самой по себе вирусной атакой на организм. Чтобы разобраться в природе деструктивного воздействия коронавируса, нужно понять, как именно SARS-CoV-2 внедряется в клетки, обманывая иммунитет.

Патоген COVID-19, официально обозначенный как SARS-CoV-2, представляет собой β-коронавирусную РНК диаметром 60-140 нм. С генетической точки зрения, SARS-CoV-2 имеет сходство с SARS-CoV в пропорции 79%. Из вирусных белков (S, M, E1, E2) структурный белок S имеет первостепенное значение с функцией связы-

вания фермента превращения ангиотензиногена II (ECA2) и ролью рецептора для проникновения в клетку-хозяина. Коронавирусы проникают в клетку за счет рецепторного эндоцитоза и опосредованного рецептором слияния мембран при участии поверхностных гликопротеинов S и HE. Геном выходит в цитоплазму и, являясь мРНК, направляет синтез неструктурных белков, включая вирусную RdRp, которая осуществляет синтез полноразмерного антигена [15].

Клетки нашего организма могут эффективно обнаруживать вторжение и направлять сигнальные молекулы иммунитету, предупреждая об атаке. Но в случае с новым коронавирусом мы видим, что естественные защитные системы не всегда работают корректно. Иммунный ответ может задерживаться, что позволяет вирусу укрепиться в организме.

Секрет успеха коронавируса кроется в применении многовекторной тактике обхода иммунитета. Вирус подавляет способность клетки производить необходимые белки, активно разрушает мРНК и мешают экспорту информационных РНК из ядра в основную область клетки [18].

SARS-CoV-2 проникает в организм человека с помощью рецептора ACE2, покрывающего поверхность слизистой оболочки легких и других органов. Все зависит от состояния и активности молекулы ACE2, так как с их помощью взаимодействие S-белка вируса с рецепторами SRB1 приводит к заражению. Этим объясняют, почему коронавирус у людей протекает по-разному. Это зависит от того, имеются ли на поверхности клеточных оболочек работоспособные молекулы ACE2.

Коронавирусы изменяют работу ангиотензинпревращающего фермента в различных органах. Этот фермент представляет собой рецептор и точку входа для некоторых коронавирусов, в том числе SARS и SARS-CoV-2. Он присутствует практически во всех тканях организма человека, однако большое его количество локализуется в эндокринной части поджелудочной железы [11]. Что усиливает эффект имеющейся или вновь проявившейся гипергликемии.

Причиной массового поражения легких при заражении коронавирусом, является взаимодействие некоторых фрагментов оболочки SARS-CoV-2 и белка PALS1, который играет важную роль в сцеплении клеток друг с другом. Белки оболочки вируса разрушают молекулы PALS1 и «вытягивают» их из межклеточного пространства. Это ускоряет распространение коронавируса. В результате этих процессов легочная ткань

быстрее повреждается. В некоторых случаях у пациента может развиваться тяжелая форма пневмонии и другие осложнения, угрожающие его жизни.

По данным ряда авторов, по мере проявления остроты протекания коронавирусной инфекции COVID-19 наблюдается увеличение использования экстракорпоральной мембранной оксигенации преимущественно у пациентов старшего и пожилого возраста (старше 50 лет) [4, 10]. Выявленные особенности, очевидно, связаны с изменениями в анатомии легких пожилых людей, а возрастная атрофия мышц приводит к изменениям физиологических функций дыхательной системы, уменьшению клиренса дыхательных путей к уменьшению резерва легкого, снижению защитной и барьерной функции [2].

Несвоевременное и некачественное реагирование иммунной системы на разрушение белка SRB1, связывающего клеточные структуры, приводит к тому, что на их месте образуется соединительная ткань и орган утрачивает свои функции.

Оказалось, что один из фрагментов оболочки коронавируса, Eс18, может встраиваться в молекулы белка PALS1. Он играет важную роль в сцеплении клеток легких друг с другом.

Когда вирусный белок встраивается в PALS1, последний дестабилизируется: в частности, разрушаются соединения между клетками легких. Это привлекает внимание иммунных клеток, в результате чего возникает воспалительная реакция. Из-за этого легочная ткань повреждается во многих местах и вирус распространяется быстрее.

Чтобы замедлить или даже полностью остановить коронавирусную инфекцию, нужны препараты, которые ингибируют процесс соединения молекул Eс18 с белками клеток.

Снижение кислорода в крови является одним из ключевых признаков COVID-19, причем не только у тяжелобольных, но и у тех, кто переносит вирус в легкой форме. Коронавирусная инфекция также пагубно воздействует на незрелые эритроциты, из-за чего снижается иммунный ответ и кислород медленнее переносится кровью. Чем человек тяжелее переносил заболевание, тем больше незрелых эритроцитов медики фиксировали у него в крови. Чтобы компенсировать истощение здоровых незрелых эритроцитов, организм вырабатывает их значительно больше, чтобы обеспечить организм достаточным количеством кислорода. У здоровых людей доля таких эритроцитов содержала менее 1%, причем основная их часть находится в костном мозге. У пациентов, которые находились на лечении их содержание достигало 60% [17].

Таким образом, SARS-CoV-2 инфицирует не только клетки слизистых- носоглотку, верхние дыхательные пути, легкие, но и другие органы, в том числе участвующие в процессах кроветворения.

Вирус так же может попадать в организм через слизистые ЖКТ. Кишечник является самым главным иммунным органом, и то, что происходит в нем, влияет на работу всех тканей и органов. Если в кишечнике происходит дисрегуляция, то наблюдаются серьезные мультисистемные процессы в организме. Вирус, инфицируя клетки кишечника, может в том числе нарушать его проницаемость. Вирусные частицы SARS-CoV-2, обнаруженные в желудочно-кишечном тракте, попадая в кровоток, приводят гипервоспалительному иммунному ответу, характерному для MIS-C. Предполагают, что в этих процессах повинен зонулин. Белок зонулин синтезируется в клетках кишечника и печени, который обратимо регулирует кишечную проницаемость при целиакии. Повышенный уровень зонулина указывает на нарушениях плотных контактов кишечного эпителия, что приводит к утечке антигена SARS-CoV-2 в кровотоки и проявлению мультисистемного синдрома, чаще проявляемому у детей (MIS-C) [14].

Причиной чрезмерного воспаления является S-белок (белок-"шип"), способный выступать в качестве суперантигена, провоцирующего чрезмерную реакцию иммунной системы. Специалисты Питтсбургского университета и Медицинского центра Седарс-Синай раскрыли причину возникновения сильного воспаления, которое развивается у пациентов с COVID-19 и в ряде случаев становится смертельно опасным. Отмечается, что белок – «шип» (S-белок) взаимодействует с иммунными Т-клетками, при чрезмерной активации которых возникает цитокиновый шторм. Оказалось, что определенная часть S-белка, взаимодействующая с Т-клетками, обладает поразительным сходством в аминокислотной последовательности и структурой с бактериальным белком, вызывающим синдром цитокинового шока [17].

Попадая в клетку, вирус разрушает ядро клетки и ее генетический аппарат. Клетки и органы утрачивают свои регуляторные способности и наступает тотальное нарушение метаболизма известного под названием оксидативного стресса. Оксидативный стресс сопровождается массивным образованием свободных радикалов и метаболитов, которые не могут своевременно нейтрализоваться и экскретироваться из организма, тем самым формируя в организме токсическую среду. Этому способствует напряжение и угнетение иммунной системы организма.

Иммунная система играет не только защитную роль, но и выполняет целый ряд других жизненно важных функций.

Принято считать, что иммунная система расходует свои ресурсы на: борьбу с внешними негативными агентами; восстановление поврежденных тканей; выведение из организма продуктов метаболизма; поддержание саногенного гомеостаза; анализ полученного опыта, чтобы предотвратить его повторения в будущем; восполнение сил и самовосстановление, и целый ряд других процессов.

Многочисленные литературные источники [1, 3, 5] отмечают тот факт, что окислительный стресс и потенцируемое им воспаление составляют основу патогенеза различных хронических заболеваний, отягощающих течение коронавирусной инфекции COVID-19 (сахарный диабет, тяжелые формы ожирения, бронхолегочные болезни, сердечно-сосудистые заболевания, рак, болезни почек и печени). Причиной окислительного стресса является нарушение баланса в системе редокс-гомеостаза, характеризующегося избыточной продукцией реактивных форм кислорода и недостаточной активностью системы антиоксидантной защиты.

У 77% людей поступающих в больницу в связи с хроническими заболеваниями вызванных метаболическим синдромом, имеется недостаточность глутатиона [18]. Среди всех потенциальных антиоксидантов в организме именно глутатион обеспечивает устойчивые условия для эффективного функционирования антиоксидантной системы и его дефицит может быть причиной нарушений различных органов и систем.

В последнее время, многие специалисты высказывают мнение, что дефицит глутатиона является наиболее вероятным объяснением отягощающего влияния факторов риска на клиническое течение инфекции COVID-19 [1, 3, 16]. Дефицит эндогенного глутатиона сопровождается многими хроническими заболеваниями, ухудшающие прогноз COVID-19. Снижение уровня глутатиона у таких пациентов уже само по себе сопровождается окислительным стрессом, тем самым, потенцируя воспалительные изменения в легких, что в конечном итоге, приводит к развитию острого респираторного дистресссиндрома, полиорганной недостаточности и витальному исходу.

Полоников А. [16], на основании собственных наблюдений пациентов COVID-19, пришел к выводу, что причиной тяжелых проявлений и смерти больных является эндогенный дефицит глутатиона.

Поддержание высоких концентраций восстановленного глутатиона в большинстве типов клеток подчеркивает его жизненно важную роль в организме. Глутатион защищает органы и ткани от повреждения окислительным стрессом, подавляет репликацию различных вирусов, вовлечен в регуляцию клеточного иммунитета, регулирует синтез и восстановление витаминов А, С, и Д, участвует в контроле процессов клеточной пролиферации и апоптоза, а также многих других биологических процессах [16].

Следует отметить, что эндогенный дефицит глутатиона является характерной особенностью людей пожилого возраста. Исследования на людях и животных указывают на то, что уровень эндогенного глутатиона прогрессивно снижается с возрастом, что делает клетки пожилых людей более восприимчивыми, чем у молодых, к окислительному повреждению,

Глутатион, благодаря своей способности борьбы со свободными радикалами, играет также важную роль в поддержании иммунной системы в активном состоянии. Активность иммунной системы зависит от состояния Т-лимфоцитов, которые первыми распознают чужеродных для организма токсических агентов по принципу «свой-чужой» и передают полный набор этой информации другим структурам иммунной системы для выработки соответствующих антител. Насколько быстро они выявят чужеродных агентов и насколько полно и объективно будет считана с них информация и передана последующим структурам иммунной системы для принятия мер, зависит от состояния рецепторов Т-лимфоцитов, насколько они чисты от свободных радикалов. И здесь ведущая роль отводится глутатиону. К тому же в синтезе Т-лимфоцитов принимает участие цистеин и является его незаменимым компонентом.

Глутатион участвует в многочисленных биохимических процессах организма, в частности борется с мутагенными явлениями.

Коронавирусная инфекция с течением времени проявляется в более непредсказуемой и агрессивной форме. Показатели крови пациентов свидетельствуют об изменениях, которые могут происходить за считанные часы. В частности в «геометрической прогрессии» увеличивается количество тромбоцитов, что служит причиной тромбоза сосудов, а также вызывает инфаркты у людей [8].

Следующими особенностями вируса COVID-19 являются:

а) очень высокая мутабельность вируса, которая позволяет ему вырабатывать новые механиз-

мы проявления инфекционности, которая уже не реагирует на прежние протоколы лечения, и вынуждает общество постоянно искать новые подходы в борьбе с ним;

б) слабый и непродолжительный иммунитет, который сохраняется не более 4-8 месяцев;

в) последствия COVID-19 иногда намного опаснее самого заболевания. По сообщению японского врача Коити Хирахата, более 30% его пациентов стали лежачими больными после перенесенной коронавирусной инфекции, причем в основном тяжелые последствия наблюдаются у молодых людей.

Группа ученых из Бельгии и Нидерландов выяснила, что каждому третьему, перенесшему COVID-19 в легкой форме, нужно ставить диагноз «хроническая коронавирусная инфекция». Они всесторонне исследовали как восстанавливаются пациенты после легких форм COVID-19 и пришли к шокирующим выводам: у многих осложнения начинаются через недели и даже месяцы, а каждый третий становится в той или иной степени зависимым от постороннего ухода [20].

В связи с мировой пандемии вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, на данный момент, особенно остро стоит вопрос расширения исследований по влиянию COVID-19 на метаболические процессы, белковый обмен, антиоксидантный потенциал организма, а также поиска дополнительных способов профилактики коронавирусной инфекции.

Материалы и методы.

Анализ содержания аминокислот в сыворотке крови и эритроцитах выполнены на аминокислотном анализаторе T339 М методом ионообменной хроматографии на ионитах, который включает определение около 40 свободных аминокислот и их производных.

Пробы крови центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин. Супернатант депротеинизируют равным по объему 6 N раствором сульфосалициловой кислоты. Смесь перемешивают, помещают на 1 час в холодильник для осаждения белков, затем центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин. Перед анализом из супернатанта выпаривают кислоту в вакуумном роторном испарителе при 40°C, промывая дистиллированной водой до pH 2,2 досуха. Сухой остаток перерастворяют стартовым буфером pH 2,2 и наносят на хроматографическую колонку. После удаления сыворотки к оставшимся в осадке эритроцитам к 1 объему эритроцитарной массы добавляют 3 объема 4% сульфосалициловой кислоты. Для лучше-

го осаждения супернатант трижды замораживают и оттаивают, затем центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин и наносят на хроматографическую колонку [9]. Полученные данные статистически обработаны методом Стьюдента.

Результаты и их обсуждение.

Принимая во внимание значимость глутатиона в формировании антиоксидантного потенциала организма и поддержании функционального тонуса иммунной системы в активном состоянии, нами было изучено влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на метаболизм глутатиона.

Глутатион представляет собой соединение из трех аминокислот: цистеина, глицина и глутаминовой кислоты. С биохимической точки зрения, особую актуальность представляет цистеин, поскольку он является носителем -SH-сульфгидрильной группы, которая играет очень разнообразную функцию в организме и в частности является мишенью для улавливания свободных радикалов и токсических метаболитов. Эти особенности молекулы цистеина делают её активным центром по защите клеточных структур от избытка свободных радикалов, формируют антиоксидантный потенциал организма и выполняют очень важную детоксификационную функцию.

О влиянии коронавирусной инфекции COVID-19 на состояние метаболизма глутатиона и его составных компонентов, судили по показателям эритроцитов пациентов болеющих COVID-19. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели метаболизма глутатиона в эритроцитах крови у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 (мкМ/100мл)

Аминокислоты	Уровень окисленного глутатиона		
	49,40±23,57	50,95±2,19	52,50±19,00
Цистеин	2,30±0,63	2,34±0,05	2,38±0,44
Глицин	38,82±8,94	38,06±1,07	37,30±6,33
Глутаминовая кислота	20,76±5,49	19,16±2,20	17,57±5,73
Метионин	1,55±0,43	1,52±0,04	1,49±0,29

Приведенные в таблице результаты отражают особенности метаболизма глутатиона при коронавирусной инфекции. Прежде всего, следует отметить высокий уровень окисленного глутатиона, который колеблется от 49,40±23,57 до 52,50±19,00 мкМ/100мл, что свидетельствует об интенсивных антиоксидантных процессах в организме. Сложившаяся ситуация обусловлена высокой концентрацией свободных радикалов, которые являются следствием деятельности вируса COVID-19 и ак-

тивное противостояние им имеющихся резервов глутатиона.

Глутатион существует в организме в двух формах: окисленной (неактивной) и восстановленной (активной). Соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в норме составляет 10/1, а уменьшение соотношения является маркером оксидативного стресса. При избыточной продукции свободных радикалов наблюдается резкое истощение запасов восстановленного глутатиона. Наличие достаточной концентрации восстановленного глутатиона является важным фактором выживания клеток в условиях оксидантного стресса обусловленного вирусом COVID-19 [6].

Концепция борьбы с коронавирусной пандемией, в настоящее время, направлена в основном на разработку новых лечебных препаратов и массовую вакцинацию населения против COVID-19, а так же различные ограничительные меры социального характера. К сожалению, к настоящему времени не разработаны эффективные лекарственные препараты против SARS-CoV-2 способных подавлять распространение вируса. Вопрос с вакцинами на сегодня остается наиболее эффективным, поскольку она готовит иммунную систему ко встрече с вирусом, но и она вызывает много вопросов. Во - первых, существует целый ряд ограничений против прививки от коронавируса. Во-вторых, как показывает практика, SARS-CoV-2 обладает высокой мутабельностью и адаптивностью, что повышает его устойчивость к иммунному ответу организма. Новые штаммы COVID-19 более инвазивные и более устойчивы, создадут новые защитные механизмы от антител, фармпрепаратов и существующих вакцин.

Южноафриканский штамм коронавируса на 2/3 снижает иммунный ответ человека после прививки вакциной Pfizer. Штамм «дельта» обладает еще более высокой устойчивостью, а выделенный недавно новый штамм в Великобритании AY.4.2, на 10-15% более заразный, чем вид «дельта». Новый штамм вируса, на сегодня, является самым опасным и заразным в мире [19].

Таким образом, мутации коронавируса делают существующие препараты для профилактики и лечения COVID-19 мало эффективными.

Высокая мутабельность вируса позволяет ему вырабатывать новые механизмы проявления инфекционности, которая уже не реагирует на прежние протоколы лечения и вынуждает общество постоянно искать новые подходы в борьбе с ним. Эффективность разработанных вакцин также снижается по мере возникновения новых штаммов.

По мнению вирусологов, противовирусные препараты могут быть эффективны не более 7-10 дней. Затем идет адаптация к ним вируса, они становятся неэффективными и требуют замены. Дальнейшее их использование только мешает иммунитету самостоятельно бороться с опасным вирусом [7].

Существующие вакцина ориентированы на выработку антител в основном на более инвазивный S-белок вируса, известного как «шип»-белок. Однако COVID-19 обладает еще 25 активными белковыми структурами, которые неизвестно как себя поведут в дальнейшем. Останутся они в неактивной форме или будут активированы с неизвестной инвазивностью, никто не может спрогнозировать.

Опыт борьбы с пандемией COVID-19, свидетельствует о том, что концепция борьбы с пандемией должна быть существенно пересмотрена. Она должна быть направлена не только на поиск новых лечебных препаратов и вакцин против вируса COVID-19, но и поиска альтернативных подходов для борьбы с новыми мутациями, в повышении сопротивляемости населения к вирусной инфекции, а также разработке эффективных методов постковидной реабилитации. Мы ведем борьбу с вирусом и ничего не предпринимаем для естественного укрепления и стимуляции иммунной системы населения.

Любой вирус может пробить иммунную систему, если она совсем не готова к встрече с ним. Ущерб будет сильнее, чем после профилактических мероприятий. Несмотря на свою эффективность, вакцинация не дает 100% защищенность от коронавируса [15].

В исследованиях опубликованных в журнале *Frontiers in Plant Science* отмечается, что слабым звеном SARS-CoV-2 является «основная протеаза» Mpro – фермент, участвующий в репликационном механизме вируса. Также стало известно, что Mpro подавляется при взаимодействии с различными химическими соединениями растительных продуктов, известных мощными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [13].

С этой целью, система профилактики должна более широко использоватьнутрицевтики, диетотерапию и элементы образа жизни, для создания благоприятных условий формирования большого разнообразия антител и постоянно расширять свою картотеку.

Перспективным способом борьбы с коронавирусом, является укрепление иммунитета населения с включением в протокол профилактических мер биологически активных добавок с высокими иммуностимулирующими свойствами, что повы-

сит устойчивость населения к вирусной и бактериальной инфекции.

Опыт борьбы с пандемией в Китае и Тайланде, где широко используются фито- и ароматерапия, подтверждает данную точку зрения. В отмеченных регионах самый низкий процент инфицированности коронавирусом и эффективные протоколы лечения COVID-19.

Одним из возможных подходов при профилактике и лечении болезней вызванных коронавирусом, является сочетание компонентов с разной биологической активностью и свойствами. Их можно просто смешать, а можно химически сшить, т.е. получить синтетический конъюгат.

Биологически активные пищевые добавки (БАД) в этом отношении имеют большое преимущество. Постоянный химический состав фармакологических препаратов позволяет вирусу быстро адаптируется к ним. БАДы отличаются большим разнообразием биологически активных веществ и их плавающим составом, что не позволяет вирусу адаптироваться к их химическому составу.

Эта особенность позволяет им благоприятно влиять на снижение инвазивности коронавируса, снижает вероятность и остроту мутагенных процессов и тонизирует иммунную систему пациента.

Для изучения отмеченных особенностей, нами была разработана биологически активная добавка в виде спиртовой (32-35%) настойки. Формула биологической добавки включала в себя фитопродукты из местной фитофлоры, с антиоксидантными, регенерирующими, иммуномодулирующими, антисептическими, противовоспалительными, противовирусными, антибактериальными, кардиостимулирующими и другими полезными фармакологическими свойствами.

По набору биологически активных веществ, разработанная биологически активная добавка обладают потенциальными способностями позволяющими снизить вирусную нагрузку за счет специфического ингибирования вируса SARS-CoV-2, купировать воспалительный процесс, блокировать свободнорадикальное воздействие активных форм кислорода на эпителий бронхов и легких, увеличить скорость транспорта кислорода через биологические мембраны, что повысит диффузию кислорода из легких в кровь, и из крови в ткани и нормализует процессы тканевого дыхания, диминуцию гипоксии. Это, в свою очередь улучшит легочную и альвеолярную вентиляцию легких, уменьшит зависимость от постоянной дотации кислорода, будет способствовать уменьшению тяжести течения периода восстановления после искусственной вентиляции легких, разрешению

пневмонии, возвращение к самостоятельному дыханию.

Эффективность разработанной биологически активной добавки была протестирована на модельных животных (белые крысы линии Вистар), где было установлено её положительное влияние на антиоксидантный потенциал организма. Это послужило основанием для апробации её иммуностимулирующих и антиоксидантных свойств в условиях пандемии COVID-19. Апробацию проводили в амбулаторных и стационарных условиях Центра COVID-19. Условия апробации предусматривали использование биологически активной пищевой добавки в качестве дополнительного элемента в принятом протоколе лечения больных COVID-19.

В таблице 2 приведена динамика клинических показателей пациентов с диагнозом COVID-19, легкой формы, лечившихся в амбулаторных условиях с использованием биологически активной пищевой добавки. Состояние пациентов контролировали по таким показателям как общее самочувствие, температура, отсутствие реакции на запах и вкус, боли в горле, кашель, нарушения дыхания и боли в груди.

Данные приведенных в таблице 2 демонстрируют, что в исследуемой группе, пациенты которой получали дополнительно к протоколу лечения, биологически активную пищевую добавку, на 5 день лечения, все контролируемые показатели у всех больных были на уровне здорового человека и пациенты не нуждались в дальнейшем лечении. Контролируемые клинические показатели у пациентов контрольной группы, которые лечились

только согласно протоколу, то есть не получали биологически активную пищевую добавку (БАД), приходили в норму только на 15 день. Анализ полученных результатов исследований, позволил выявить достаточно высокую эффективность лечения больных COVID-19 с использованием БАД, которые приведены в таблице 3.

Таблица 3

Общие показатели эффективности у больных с диагнозом COVID-19, легкой формы, проводивших лечение амбулаторно с БАД, n=14

Эффективность	Результаты	
	общ. число (количество пациентов)	%
Высокая	7	50
Средняя	6	42,9
Низкая	1	7,1
Отсутствие эффекта	-	-
Всего больных	14	100

Как следует из приведенных в таблице 3 данных, комплексное лечение пациентов (с использованием БАД), в 50% случаев оценивается как высокое, в 42,9% как среднее и только в 7,1% как слабое. Не было случая, в котором отсутствовал эффект от использования БАД.

По аналогичной схеме проходила апробация разработанной биологически активной пищевой добавки в стационарных условиях Центра COVID-19, с контролем тех же клинических показателей. Результаты исследований приведены в таблице 4. Материалы исследований демонстрируют следующую картину. В начале исследований в обеих группах, из 12 пациентов, у 4 было зафик-

Таблица 2

Динамика клинических признаков у больных с диагнозом Covid - 19, легкой формы, проводивших лечение амбулаторно с БАД, n=14

Клинические признаки	Исследуемая группа			Контрольная группа		
	В день обращения	На 5-е сутки	На 14 сутки	В день обращения	На 5-е сутки	На 14 сутки
1. Общее состояние	Удов. у 10 (71,4%)	Удов. 14 (100%)	-	Удов. у 10 (71,4%)	Удов. у 12 (85,7%)	Удов. 14 (100%)
2. Температура	37,6±0,02, p<0,05	36,6±0,02, p<0,05	-	37,3±0,04, p<0,05	37,1±0,02, p<0,05	36,7±0,01, p<0,05
3. Ринорея, отсутствие обоняния и вкуса	7 (50%)	Отсутствует 100%	-	7 (50%)	2 (14,2%)	Отсутствует 100%
4. Боли горле	6 (42,8%)	Отсутствует 100%	-	7 (50%)	2 (14,2%)	Отсутствует 100%
5. Сухой кашель	5 (35,7%)	Отсутствует 100%	-	6 (42,8%)	1 (7,1%)	Отсутствует 100%
6. Респираторные дисфункции	ЧД≤25±1	ЧД≤22±1	-	ЧД≤26±1	ЧД≤25±1	
7. Боль в груди	4 (28,6%)	Отсутствует 100%	-	7 (50%)	2 (14,2%)	Отсутствует 100%

сировано удовлетворительное самочувствие, что составляло 33,3% от общего количества. К 5 дню лечения, в исследуемой группе, получавшей дополнительно к протоколу лечения БАД, количество пациентов с удовлетворительным самочувствием составило 10 человек или 83,3%. В контрольной группе, пациенты которой получали только предписанный протокол лечения, к аналогичному периоду, удовлетворительное самочувствие было отмечено только у 8 пациентов или у 66,6%.

К 14 дню наблюдений у всех пациентов исследуемой группы, все контролируемые клинические показатели были в пределах физиологической нормы. В контрольной группе к 14 дню наблюдались расстройства респираторного характера, а общее удовлетворительное самочувствие было у 91,6% пациентов.

Таким образом проведенные исследования по выявлению эффективности БАД в борьбе с пандемией COVID-19 показали высокую эффективность, как в условия стационара, так и в амбулаторных условиях.

Дальнейшие исследования показали, что формула разработанной пищевой добавки оказала положительное влияние на иммунную систему пациентов (таблица 5).

Так, у пациентов получавших дополнительно к протоколу лечения БАД, уровень Ig M к 5 дню наблюдений возрос до $39,9 \pm 2,2$ в сравнении с исход-

ным $28,7 \pm 11,1$ или возрос на 39,0% и практически был на нормативных показателях. В контрольной группе, пациенты которой получали лечение только согласно протоколу, уровень Ig M возрос с $27,5 \pm 10,6$ до $32,6 \pm 3,6$ или увеличился только на 18,5% и был ниже нормативных показателей на 22,7%. На 14 день наблюдений, уровень Ig M в исследуемой группе составил $42,0 \pm 3,1$ против $34,2 \pm 1,6$ в контрольной группе, при норме 40, и был выше в сравнении с контрольной группой на 22,8%.

Фитокомпозиция в форме БАДа оказала положительное влияние и на динамику Ig G. Уровень Ig G у пациентов получавших дополнительно к протоколу БАД, к 5 дню наблюдений возрос с $668,7 \pm 19,2$ до $676,4 \pm 12,4$, в то время как в контрольной группе он снизился с $654,3 \pm 12,6$ до $644,4 \pm 13,4$. На 14 день наблюдений, у пациентов исследуемой группы, получавших дополнительно к протоколу лечения БАД, уровень Ig G возрос до $690,3 \pm 14,1$ при норме 700. В контрольной группе, пациенты которой получали только протокол лечения, на 14 день, уровень Ig G составил $653,1 \pm 0,8$ и был ниже даже с периодом госпитализации ($654,3 \pm 12,6$).

Использование БАДа в качестве вспомогательного элемента в протоколе лечения положительно повлияло на динамику восстановления Ig A.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют положительное влияние биологиче-

Таблица 4

Динамика клинических признаков у больных с диагнозом COVID - 19, средней формы, проводивших лечение в стационаре с БАД, n=12

Клинические признаки	Исследуемая группа			Контрольная группа		
	В день госпитализации	На 5-е сутки	На 14 сутки	В день госпитализации	На 5-е сутки	На 14 сутки
1. Общее состояние	Удов. у 4 (33,3%)	Удов. 10 (83,3%)	-	4 (33,3%)	8 (66,6%)	11 (91,6%)
2. Температура	$38,5 \leq 0,02$	$36,7 \pm 0,02$	-	$38,2 \leq 0,1$	$37,2 \leq 0,1$	$36,9 \leq 0,1$, $p < 0,05$
3. Ринорея	6 (50%)	Отсутствует	-	8 (66,6%)	2 (16,6%)	Отсутствует
4. Боль в груди	6 (50%)	Отсутствует	-	6 (50%)	1 (8,3%)	Отсутствует
5. Чихание	6 (50%)	Отсутствует	-	8 (66,6%)	1 (8,3%)	Отсутствует
6. Кашель с мокротой	8 (66,6%)	Отсутствует	-	8 (66,6%)	2 (16,6%)	Отсутствует
7. Головная боль	8 (66,6%)	2 (16,6%)	-	10 (83,3%)	Отсутствует	Отсутствует
8. Частота дыхания	$28,0 \leq 1,0$	$23,0 \leq 1,0$	-	$27,0 \leq 1,0$	$25,0 \leq 1,0$	$22,0 \leq 1,0$

Таблица 5

Динамика показателей иммуноглобулинов у больных с инфекцией COVID-19 со средней формы госпитализированных принимавших БАД, n=12

Иммуноглобулин	Исследуемая группа			Контрольная группа			Норма
	В день госпитализации	5-е сутки	14 сутки	В день госпитализации	5-е сутки	14 сутки	
Ig M	$28,7 \pm 11,1$	$39,9 \pm 2,2$	42	$27,5 \pm 10,6$	$32,6 \pm 3,6$	$34,2 \pm 1,6$	40
Ig G	$668,5 \pm 19,2$	$676,4 \pm 12,4$	690	$654,3 \pm 12,6$	$644,4 \pm 13,4$	$653,1 \pm 0,8$	700
Ig A	$61,7 \pm 12,8$	$66,9 \pm 7,9$	68	$60,8 \pm 13,7$	$61,3 \pm 11,2$	$64,6 \pm 7,6$	70

ски активной пищевой добавки на динамику восстановления иммунной системы пациентов при пандемии COVID-19 с легкой и средней формой тяжести.

Для оценки клинического и общего физиологического состояния организма, весьма значимой представляется также оценка аминокислотного пула по содержанию отдельных функциональных групп аминокислот, и в частности, иммуноактивных (таблица 6).

Иммуноактивные свободные аминокислоты участвуют в синтезе иммуноактивных белков организма, обладают способностью ускорять производство Т-лимфоцитов, усиливают выработку специфических антител и поэтому наравне с пептидами перспективны в качестве иммуномодуляторов.

Данные представленные в таблице 6 свидетельствуют о положительном влиянии биологически активной добавки на динамику восстановления аминокислотного пула иммуноактивных аминокислот. К 5 дню наблюдений, в исследуемой группе, получавшей к протоколу лечения дополнительно биологически активную добавку, аминокислотный пул иммуноактивных аминокислот был в основном восстановлен и соответствовал принятым нормативным показателям. В контрольной группе, контролируемый набор иммуноактивных аминокислот частично был восстановлен только к 14 дню.

Особое внимание следует обратить на влияние биологически активной добавки на быстрое восстановление у пациентов исследуемой группы таких аминокислот как цистеин, глицин, глутами-

новая аминокислота, которые являются предшественниками, участвующими в синтезе глутатиона. Глутатион, как было показано выше, является главным антиоксидантным агентом и активатором иммунной системы, что очевидно и обеспечило полученный положительный результат в борьбе с пандемией COVID-19.

Следует так же отметить, что ни один пациент, принимавший БАД, не перешел в тяжелую форму болезни. После восстановления, у пациентов принимавших БАД не были отмечены побочные явления постковидного синдрома.

Кроме апробации БАД в лечебных процессах, были проведены исследования по изучению влияния БАД в качестве профилактического агента. Исследования проводили на 36 индивидуумах ухаживающих за больными COVID-19 с нерегулярным соблюдением рекомендуемых гигиенических мероприятий, но принимавших БАД. Спустя 15 дней наблюдений после выздоровления больных, ни один человек не заболел COVID-19. Отмеченные результаты указывают на высокий иммуностимулирующий потенциал разработанной биологически активной добавки против COVID-19.

По окончании исследований была дана общая оценка эффективности использования БАД в условиях стационара, которая представлена в таблице 7.

Представленные в таблице 7 результаты исследований показали, что высокую активность БАД проявил в 41,6% случаев, среднюю в 50,0% и слабую в 8,4% случаев. Не было отмечено ни одного случая без проявления эффекта или его отрицательного действия.

Таблица 6

Динамика показателей иммуноактивных аминокислот у больных с инфекцией COVID-19 со средней формы госпитализированных принимавших БАД, n=12

Аминокислота	Исследуемая группа			Контрольная группа			Минимальные показатели у взрослых
	день госпитализации	5-е сутки	14 сутки	день госпитализации	5-е сутки	14 сутки	
Валин	84,6±0,18	90,1±0,17	92,4±0,11	86,2±0,17	87,3±0,19	89,1±0,12	92
Треонин	67,8±0,19	69,8±0,19	72,9±0,18	69,1±0,12	70,1±0,14	71,3±0,11	73
Глутаминовая кислота	88,1±1,08	90,4±0,12	92,1±0,14	89,2±0,19	90,4±0,11	91,1±0,08	92
Аспарагиновая кислота	0,6±0,09	0,9±0,19	1,1±0,11	0,61±0,03	0,19±0,01	0,9±0,01	1
Серин	54,6±0,19	59,4±0,56	60,4±0,18	55,3±0,17	57,3±0,01	58,6±0,11	60
Глицин	108,9±1,7	118,4±0,13	122,6±0,11	109,4±0,29	119,9±0,4	120,6±0,14	122
Аланин	176,6±0,18	176,8±0,16	176,9±0,19	175,6±0,12	175,8±0,14	176,5±0,13	177
Цистеин	0,7±0,22	0,8±0,12	0,8±0,14	0,7±0,11	0,8±0,11	0,8±0,01	0,8
Аргинин	14,1±0,13	14,9±0,11	15,1±0,17	13,9±0,18	14,6±0,21	14,8±0,19	15

Таблица 7

Общие показатели эффективности у больных с диагнозом COVID-19, средней формы, проводивших лечения в стационаре с БАД, n=12

Эффективность	Результаты	
	общ. число (количество пациентов)	%
Высокая	5	41,6
Средняя	6	50
Низкая	1	8,4
Отсутствие эффекта	-	-
Всего больных	12	100

Полученные результаты дают основание сделать следующие предварительные заключения:

1. Подобраный состав фитокомпозиции в биологически активной добавке, с широким спектром фармакологических свойств, проявляется в их эффективном и полиактивном действии.

2. Биологически активная добавка, в комплексе с лечебными мероприятиями предусмотренными протоколом лечения, стимулирует антиоксидантную систему организма, оказывает положительное влияние на поддержание иммунной системы в активном состоянии, успешно борется с проникающими антигенами и профилактирует мутагенные процессы.

3. Быстрое (не более 5 дней) восстановление иммуноактивных аминокислот и отсутствие эффектов постковидного синдрома у пациентов принимавших биологически активную добавку, свидетельствует о том, что фитокомпозиция профилактирует мутагенные процессы и ускоряет восстановление метаболических процессов.

4. Высокая эффективность биологически активной добавки при использовании ее в профилактических целях, дает основание предположить, что: а) набор биологически активных веществ пищевой добавки блокирует активность ACE2 тем самым предотвращают возможность попадания вируса в организм; б) биологически активные вещества пищевой фитокомпозиции блокируют S-белок шипа вируса не давая ему возможность активировать рецепторы для входа в организм через слизистые оболочки дыхательных путей. (SRB1, ACE2)

5. Результаты использования БАД в качестве вспомогательного продукта при лечении больных COVID-19 легкой и средней формой тяжести, дают основание предположить: а) что биологически активные вещества БАД поддерживают иммунную систему пациентов в активном состоянии тем самым своевременно реагировать и распоз-

нать вирус SARS-Cov-2 и успешно с ним бороться; б) биологически активные вещества БАД ингибируют функциональную активность Mrp0 участвующего в репликационных механизмах вируса, тем самым подавляя механизмы его размножения, что ускоряет процесс лечения.

6. Набор биологически активных веществ пищевой добавки воздействуют негативно не только на сам вирус, но и поддерживают иммунную систему в активном состоянии.

7. Биологически активные вещества БАД участвуют в подавлении воспалительных процессов в организме и нейтрализуют условия для возникновения цитокинового шторма тем самым инактивируют процессы угрожающие жизни пациентов. Ни один из пациентов находящихся под наблюдением не перешел в тяжелую форму болезни.

8. Биологически активные вещества БАД профилактируют мутагенные и деструктивные клеточные процессы, тем самым предотвращают возможные постковидные побочные эффекты. После восстановления у пациентов не наблюдались побочные негативные явления вызванные коронавирусом.

9. Формула фитокомпозиции представленная в БАД исключает возможность адаптации к нему новых мутагенных штаммов коронавируса, за счет широкого спектра содержания биологически активных веществ и их плавающей концентрации.

10. Использование биологически активной пищевой добавки в качестве дополнительного вспомогательного элемента в обязательном протоколе лечения, позволило повысить эффективность лечения: а) сроки лечения сократились в 4 раза; б) снизились затраты на лечение одного пациента; в) продолжительность лечения не превышала 5 дней.

Литература.

1. GHEZZI, P. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. *Int J Gen Med.* 2011, 4, 105-113.
2. LIU, K., CHEN, Y., LIN, R., HAN, K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients a comparison with young and middle-ager patients. *J. Infect.* 2020, p.1-5.
3. PACHT, E.R., TIMERMAN, A.P., LYKENS, M.G., MEROLA, A.J. Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1991, 100 (5), 1397-1403.
4. RAMANATHAN, K., ANTOGNINI, D., COMBES, A., et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med.* 2020, 8(5), 518-526.
5. ZIEGLER, D.M. role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation. *Annu. Rev. Biochem.* 1985, Vol. 54, p.305-329.

6. БАБАК, О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения. *Здоровье Украины*. 2015, №1, с.32-37.

7. Врач ковидного госпиталя назвал лекарства для лечения COVID-19 коронавируса. Disponibil: <https://kursk.com/vrach-kovidnogo-gospitalya-nazval-lekarstva-dlya-lecheniya-covid-19-koronavirusa> (Accesat la 16.11.2021).

8. Врач предупредила о новой агрессивной „тактике” коронавируса. Disponibil: <https://mir24.tv/news/16463868/vrach-predupredila-o-novoi-agressivnoi-taktike-koronavirusa> (Accesat la 15.10.2021).

9. ГАРАЕВА, С. Н., РЕДКОЗУБОВА, Г. В., ПОСТОЛАТИ, Г. В. Аминокислоты в живом организме. Кишинев: АŞМ, 2009. 552 с.

10. ГРЕЧКО, А.В., ЕВДОКИМОВ, Е.А., КОТЕНКО, О.Н. и др. Поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническое питание и метаболизм. 2020. Том 1, №2. с. 56.

11. КОЛЕНЦОВА, О., УРМАНЦЕВА, А. Несладкая жизнь: COVID-2019 может вызвать отсроченный диабет. 2020. [Accesat 12.04.2021] Disponibil: <https://iz.ru/1010423/olga-kolentcova-anna-urmantceva/nesladkaia-zhizn-covid-19-mozhet-vyzvat-otsrochennyi-diabet>

12. Коронавирус использует многоуровневую стратегию, чтобы избежать иммунного ответа. Disponibil: https://planet-today.ru/novosti/nauka/item/133837-koronavirus-ispolzuet-mnogourovnevuyu-strategiyu-chtoby-izbezhat-immunnogo-otveta?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop (Accesat la 12.10.2021).

13. Названы продукты, которые могут заблокировать коронавирус. Disponibil: <http://trc33.ru/news/>

[society/nazvany-produkty-kotorye-mogut-zablokirovat-koronavirus/](http://trc33.ru/news/) (Accesat la 12.11.2021).

14. НЕДІЮК, М. Живота жалея: причину тяжелого КОВИД-19 у детей нашли в кишечнике. Disponibil: <https://iz.ru/1197161/mariia-nediuk/zhivota-zhaleia-prichinu-tiazhelogo-sovid-19-u-detei-nashli-v-kishechnike/> (Accesat la 12.10.2021).

15. НОВИКОВА, Н.А. Молекулярные аспекты взаимодействия вирусов с клеткой: Учебное пособие. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2020. 87 с.

16. ПОЛОНИКОВ, А. Эндогенная недостаточность глутатиона как наиболее вероятная причина серьезных манифестаций и смерти пациентов с COVID-19. Disponibil: <https://stopcovid19.com.ru/671-endogenous-deficiency-of-glutathione-as-cause-death-covid19/> (Accesat la 12.09.2020).

17. Раскрыта загадка смертельных осложнений от коронавируса. Disponibil: <https://lenta.ru/news/2020/09/29/inflammation/> (Accesat la 10.10.2021).

18. Ученые выяснили, как SARS-CoV-2 обманывает иммунитет пациентов. Disponibil: <https://www.interfax.ru/world/765760> (Accesat la 30.10.2021).

19. Ученые отметили сниженный иммунный ответ вакцины от Pfizer при штамме COVID-19 из ЮАР. Disponibil: <https://iz.ru/1126348/2021-02-18/uchenye-rasskazali-ob-immunom-otvete-na-vaktcinu-pfizer-pri-shtamme-covid-19-iz-iar> (Accesat la 15.11.2021).

20. Ученые предположили, что коронавирус может стать хроническим заболеванием. Disponibil: <https://www.mk.ru/science/2021/01/07/uchenye-predpolozhili-cto-koronavirus-mozhet-stat-khronicheskim-zabolevaniem.html> (Accesat la 11.11.2021).