

Эффективность тиотриазолина при комплексном лечении больных с постковидным синдромом

В. И. Кривенко^{B,E}, М. Ю. Колесник^{ID C,D}, И. Ф. Беленичев^{ID *A,F}, С. В. Павлов^{ID B,E}

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи;
E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова:

таблетки «Тиотриазолин», постковидный синдром, метаболитотропное действие, антиагрегантное действие, антикоагулянтное действие.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 402-411

*E-mail: i.belenechev1914@gmail.com

Цель работы – оценка комплексного терапевтического действия тиотриазолина (антикоагулянтная, антиагрегантная, метаболитотропная, эндотелиопротективная активности) у пациентов с постковидным синдромом по сравнению с базисной терапией.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие 30 больных в возрасте от 30 до 60 лет с постковидным синдромом: 15 получали базисную терапию (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота), а 15 пациентов на фоне базисной терапии получали тиотриазолин в виде таблеток по 200 мг дважды в день в течение 30 суток. Критерий включения в исследование – положительный ПЦР-тест COVID-19; если ПЦР-тест отрицательный, – наличие IgM COVID-19 или IgG COVID-19 (при рентгенологически подтвержденной пневмонии). Уровень поражения легких – до 45 %.

Пациенты имели такие сопутствующие патологии: сахарный диабет в стадии компенсации, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца без сердечной недостаточности. Результаты исследования рассчитывали с применением Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), SPSS 16.0 и Microsoft Office Excel 2003.

Результаты. Включение тиотриазолина в комплексную базисную терапию постковидного синдрома приводило к достоверному повышению эффективности базисной эндотелиопротективной, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии и способствовало профилактике тромбообразования.

Назначение тиотриазолина приводило к достоверному улучшению общеклинических показателей у пациентов с постковидным синдромом: исчезли жалобы на сердцебиение, артериальное давление стабилизировалось (без дополнительной коррекции гипотензивными препаратами), исчезли слабость и повышенная утомляемость. Сатурация у 14 (93,4 %) пациентов повысилась до 97–98 %. В контрольной группе только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов сатурация была на уровне 97–98 %.

Выводы. Введение в комплексную базисную терапию постковидного синдрома тиотриазолина в виде таблеток по 200 мг дважды в день в течение 30 суток приводит к достоверному усилению базисной эндотелиопротективной, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии и способствует профилактике тромбообразования на фоне улучшения состояния миокарда и эндотелия сосудов.

Ключові слова:

таблетки Тіотриазолін, постковідний синдром, метаболітотропна антиагрегантна дія, антикоагулянтна дія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 402-411

Ефективність тіотриазоліну під час комплексного лікування хворих із постковідним синдромом

В. І. Кривенко, М. Ю. Колесник, І. Ф. Беленічев, С. В. Павлов

Мета роботи – оцінювання комплексної терапевтичної дії тіотриазоліну (антикоагулянтна, антиагрегантна, метаболітотропна, ендотеліопротективна дії) в пацієнтів із постковідним синдромом порівняно з базисною терапією.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 30 хворих віком від 30 до 60 років із постковідним синдромом: 15 осіб отримували базисну терапію (антибіотики, антикоагулянты, ацетилсаліцилова кислота), 15 пацієнтів на тлі базисної терапії отримували тіотриазолін у формі таблеток по 200 мг двічі на день протягом 30 діб. Критерії залучення в дослідження: позитивний ПЛР-тест COVID-19; якщо ПЛР-тест негативний, – наявність IgM COVID-19 або IgG COVID-19 (при рентгенологічно підтвердженій пневмонії). Рівень ураження легень – до 45 %.

Пацієнти мали такі супутні патології: цукровий діабет у стадії компенсації, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця без серцевої недостатності. Результати дослідження обраховували з застосуванням Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), SPSS 16.0 і Microsoft Office Excel 2003.

Результати. Включення тіотриазоліну в комплексну базисну терапію постковідного синдрому призводило до вірогідного підвищення ефективності базисної ендотеліопротективної, антикоагулянтної та антиагрегаційної терапії та сприяло профілактиці тромбоутворення.

Призначення тіотриазоліну зумовлювало покращення загальноклінічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом: зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зникли слабкість і підвищена втомлюваність. Сатурація у 14 (93,4 %) пацієнтів підвищилася до 97–98 %. У контрольній групі тільки у 7 (46,7 %) з 15 пацієнтів сатурація була на рівні 97–98 %.

Висновки. Додавання до комплексної базисної терапії постковідного синдрому тіотриазоліну в формі таблеток по 200 мг двічі на день протягом 30 діб призводить до вірогідного підсилення базисної ендотеліопротективної, антиагрегаційної та антикоагулянтної терапії, сприяє профілактиці тромбоутворення на тлі поліпшення стану міокарда й ендотелію судин.

Thiotriazolin effectiveness in complex treatment of patients with post-COVID syndrome

V. I. Kryvenko, M. Yu. Kolesnyk, I. F. Bielenichev, S. V. Pavlov

The aim of this work is to evaluate the complex therapeutic effect of Thiotriazolin (anticoagulant, antiplatelet, metabolitotropic, endothelioprotective activity) in patients with post-COVID syndrome in comparison with basic therapy.

Materials and methods. The studies involved 30 patients aged between 30 to 60 years with post-COVID syndrome. Of these, 15 persons received basic therapy (antibiotics, anticoagulants, acetylsalicylic acid), and other 15 patients received Thiotriazolin in the form of 200 mg tablets twice a day for 30 days against the background of basic therapy. Inclusion criteria were a positive PCR test for COVID-19; if the PCR test was negative, then the patients were enrolled based on the presence of IgM COVID-19 or IgG COVID-19 (with X-ray confirmed pneumonia). The rate of lung damage is up to 45 %. The patients had the following comorbidities: diabetes mellitus in the stage of compensation, arterial hypertension, ischemic heart disease without heart failure. The results of the study were calculated using the standard statistical package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), as well as SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003.

Results. The inclusion of Thiotriazolin in the complex basic therapy of post-COVID syndrome led to a significant increase in the effectiveness of basic endothelioprotective, anticoagulant and antiaggregatory therapy and contributed to the prevention of thrombus formation. The administration of Thiotriazolin led to a significant improvement in general clinical parameters in patients with post-COVID syndrome – complaints of tachycardia disappeared, blood pressure was stabilized (without additional correction with antihypertensive drugs), weakness and increased fatigue disappeared. Saturation in 14 (93.4 %) patients increased to 97–98 %. In the control group only 7 (46.7 %) of 15 patients had oxygen saturation at 97–98 % level.

Conclusions. The introduction of the drug Thiotriazolin in the form of 200 mg tablets twice a day for 30 days into the complex basic therapy of post-COVID syndrome leads to a significant increase in the basic endothelioprotective, antiaggregatory and anticoagulant therapy and contributes to the prevention of thrombus formation against the background of improving the state of the myocardium and vascular endothelium.

Key words:

Thiotriazolin, tablets, post-COVID syndrome, metabolitotropic effect, antiplatelet effect, anticoagulant effect.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (3), 402-411

Коронавирусная болезнь ассоциируется с выраженным воспалительным процессом, а также цитокиновым штормом [1–4]. Всё больше внимания учёные уделяют роли аутоиммунных механизмов в патогенезе COVID-19, особенно при изучении механизмов развития осложнений данной патологии, самое опасное из которых – острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся у 15–33 % больных [5–7].

Считают, что одно из главных звеньев его патогенеза – каскад цитокиновых реакций (гиперцитокинемия – IL1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17 IFN γ , G-CSF, MCP1, TNF α и др.), который условно называют «цитокиновым штормом», возникающий в организме больного вследствие чрезмерной активности нейтрофилов и их способности образовывать внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs). Из этого следует логичный вопрос о роли эйкозаноидов в патогенезе COVID-19, которые выполняют роль медиаторов воспалительной реакции и неразрывно связаны с сигнальными каскадами, которые реализуются цитокинами и другими сигнальными молекулами [4,8–13]. Предполагают, что эйкозаноиды, особенно простагландин E₂, выполняют одну из ведущих функций в развитии аутоиммунных и воспалительно-деструктивных процессов при COVID-19 [5,7,14–18].

Воспаление при вирусной инфекции приводит к оксидативному стрессу, вторичной митохондриальной дисфункции, энергодефициту и лактат-ацидозу в клетке. Это ведет к повреждению мембран клеток и клеточных органелл АФК свободными радикалами и продуктами пероксидации, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции и гибели клеток по типу апоптоза или даже некроза [7,9,12,19–22].

Всё это теоретически обосновывает перспективность применения в комплексной терапии постковидного синдрома тиотриазолина, который оказывает метаболитотропную (позитивное влияние на энергетический, углеводный, белковый обмен), иммуномодулирующую, противовоспалительную, антиоксидантную,

антиишемическую, кардиопротекторную и гепатопротективную активности. Эффективность тиотриазолина по этим видам активности доказана как на доклиническом, так и на клинических этапах исследования и подтверждена более чем 20-летней историей применения в здравоохранении стран постсоветского пространства.

Основной фармакологический эффект тиотриазолина – антиоксидантный. Тиотриазолин реактивирует антиоксидантные ферменты – глутатиопероксидазу и супероксиддисмутазу, последняя участвует в защите белков от окислительной модификации. Тиотриазолин способствует повышению уровня восстановленного глутатиона, регулирующего Red/Oxi-механизмы экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, в том числе регулирующих провоспалительные каскады – липоксигеназный и циклооксигеназный. Тиотриазолин может и непосредственно участвовать в регуляции транскрипционной активности, предупреждает развитие нарушения равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК, обеспечивая такие функции, как передача клеточного сигнала через рецепторный-ионоформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и целостность клеточных мембран [23–25].

Есть данные, что тиотриазолин проявляет иммуномодулирующую активность, повышая уровень интерферона, а также повышая количество Т-лимфоцитов. В многочисленных исследованиях установлено, что тиотриазолин проявляет противовоспалительную активность, препятствуя необратимой инактивации фактора транскрипции NF- κ B и тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, TNF- α , а также C-реактивного белка, индуцибельной синтазы окиси азота – iNOS [25–28].

Тиотриазолин стабилизирует мембраны базофилов тучных клеток и эозинофилов, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов. Учитывая данные, которые убедительно доказывают отрицательную роль АФК,

цитотоксических интермедиатов оксида азота и оксидативного стресса в механизмах воспаления, боли и отеков, включение тиотриазолина в комплекс лечения оказывает прогнозируемое потенцирование действия средств базисной терапии. Кроме этого, учитывая ряд серьезных побочных эффектов базисных нестероидных противовоспалительных и анальгетических ненаркотических средств, связанных с нарушением тонких звеньев метаболизма кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, гепатоцитов и т. д., назначение в комплексную терапию заболеваний антиоксидантов, в том числе тиотриазолина, может повысить безопасность предлагаемого медикаментозного лечения.

К весьма интересным эффектам тиотриазолина относится его эндотелиопротективное действие, которое имеет большое значение в комплексной терапии COVID-19, так как при этой патологии неизбежно развивается эндотелиальная дисфункция [10]. В результате экспериментальных и клинических исследований установлено, что тиотриазолин в силу своих антиоксидатных свойств нормализует нитроксидергическую систему при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [27].

Известно, что COVID-19 приводит к осложнениям и нарушает свертываемость крови и тромбообразования. Тиотриазолин проявляет фибринолитические и антиагрегантные свойства [26,28], что обосновывает его применение в комплексном лечении больных с постковидным синдромом.

Учитывая осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные воздействием как самого коронавируса, так и препаратов, применяемых при лечении COVID-19, актуальными являются данные о кардиопротекторном действии тиотриазолина, которые получены в ряде доклинических и клинических исследований, а также подтверждены опытом его применения в кардиологии [23,24,26]. Тиотриазолин снижает летальность, улучшает показатели ЭКГ, уменьшает зону некроза при экспериментальном инфаркте миокарда. Препарат усиливает синтез АТФ, нормализует дыхательную цепь митохондрий и повышает утилизацию глюкозы, свободных жирных кислот, гликогена в клетках, ограничивает малопродуктивный гликолиз и предотвращает развитие лактатацидоза в кардиомиоцитах, нормализует работу ферментов цикла Кребса, а в условиях ишемии миокарда активирует компенсаторный малат-аспартатный шунт энергии (более производительный и безопасный, чем гликолиз) [26,27]. По силе кардиопротекторного действия тиотриазолин превосходит такие известные кардиопротекторы, как милдронат, L-карнитин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавин, янговит, митомин, коэнзим Q10, АТФ-лонг.

В клинических исследованиях на более чем 1000 пациентов (в том числе старческого возраста) показано положительное влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики при ИБС [26]. Тиотриазолин заметно снижал общее периферическое сопротивление сосудов, достоверно увеличивал объем сердечного выброса с прогрессивным снижением расхода энергии миокардом. В группе пациентов, получавших тиотриазолин, повышалась толерантность к физической нагрузке, что сопровождалось заметным ростом величины инотропного резерва миокарда [24,26,28].

Тиотриазолин также повышал эффективность базисной антигипертензивной и антиангинальной терапии. На фоне назначения тиотриазолина пациентам с острым коронарным синдромом происходило достоверное снижение смертности, связанное с уменьшением количества желудочковых аритмий, более быстрое восстановление функции миокарда. Показана хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 недель) тиотриазолина в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК [27]. В ходе клинических исследований установлено, что тиотриазолин уменьшает кардиотоксичность доксорубина и других цитостатиков (данные ЭКГ и биохимических исследований).

Последние данные указывают и на нейротоксическое влияние SARS-CoV-2, в частности оно проявляется в виде острого респираторного дистресс-синдрома вследствие токсического повреждения ствола мозга, что приводит к расстройству кардиореспираторного центра и остановке дыхания. В ходе доклинических исследований установлена нейропротективная активность тиотриазолина при остром нарушении мозгового кровообращения [26,27]. Так, применение тиотриазолина приводило к уменьшению летальности, повышению плотности нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга, торможению нейроапоптоза, повышению АТФ и АДФ в тканях мозга и торможению оксидативного стресса. Также введение тиотриазолина приводило к снижению неврологической симптоматики после моделирования ОНМК.

Показана высокая эффективность клинического применения тиотриазолина при лечении сосудистой патологии глаза – трансудативных форм центральных хориоретинальных дистрофий [26]. Показано, что при включении тиотриазолина в комплексное лечение детей с функциональной патологией ЦНС улучшение состояния достигается в более короткие сроки и дает хорошие отдаленные результаты. Применяемые в лечении COVID-19 антибиотики группы цефалоспоринов приводят к дефициту ГАМК и других нейротрансмиттеров, что повышает судорожную готовность головного мозга, а также приводят к депрессии, тревожности, кошмарным сновидениям [25].

Установлено, что тиотриазолин повышает противосудорожную активность базисного препарата карбамазепина и противотревожную активность глицина и ноофена при назначении детям и подросткам. Комбинирование тиотриазолина с глицином повышает устойчивость нейронов к гипоксии за счет торможения гипервозбудимости NMDA-глутаматных рецепторов (потенцирование Red/Oxi-механизма), а также за счет усиления ГАМК-эргических свойств глицина и повышения концентрации ГАМК в головном мозге [27]. Комбинирование тиотриазолина и глицина повышает устойчивость нейронов к гипоксии за счет усиления функционирования компенсаторных механизмов выработки АТФ (ГАМК-шунта).

Медикаментозная терапия COVID-19 агрессивна, вызывает серьезные побочные реакции со стороны печени и имеет ряд противопоказаний (пациенты с печеночной недостаточностью, перенесшие гепатит, пожилые пациенты). В конце 1980-х гг. установлена

высокая гепатопротективная активность тиотриазолина. Показано, что тиотриазолин приводит к нормализации активности АЛТ и АСТ, ЛДГ, снижению тимоловой пробы, повышает уровень белка и снижает активность оксидативного стресса [23,25,26]. Тиотриазолин модулирует процессы биотрансформации ксенобиотиков, повышает активность детоксикационной системы печени, повышает резистентность гепатоцитов. Показано, что применение тиотриазолина при лечении больных с алкогольной болезнью печени сопровождается положительной динамикой клинико-биохимической активности заболевания: регрессией клинических симптомов, значительным снижением выраженности цитолитического синдрома, улучшением белково-синтетической функции печени [26]. Включение тиотриазолина с пираретамом в комплексную терапию больных субкомпенсированным циррозом печени приводит к существенному снижению симптомов печеночной энцефалопатии, улучшая качество жизни пациентов. Включение тиотриазолина в схемы лечения больных с циррозом печени дает хороший терапевтический эффект, в том числе приводит к нормализации маркеров фибротических процессов в течение 6 месяцев [23,26].

Таким образом, отечественный препарат тиотриазолин обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными, кардиопротекторными и гепатопротективными свойствами, имеет тщательно изученный профиль безопасности и огромный опыт применения в клинической практике, что является обоснованием его применения в лечении (в составе комбинированной терапии) больных постковидным синдромом. Все это актуализирует клинические исследования тиотриазолина для применения в комплексной терапии постковидного синдрома.

Цель работы

Оценка комплексного терапевтического действия тиотриазолина (антикоагулянтное, антиагрегантное, эндотелиопротективное действие) у пациентов с постковидным синдромом по сравнению с базисной терапией.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на базе Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета. В исследованиях приняли участие 30 больных в возрасте от 30 до 60 лет с постковидным синдромом: 15 получали базисную терапию (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота), а 15 пациентов на фоне базисной терапии дополнительно получали тиотриазолин в виде таблеток по 200 мг дважды в день в течение 30 суток. Критерий включения в исследование – положительный ПЦР-тест на COVID-19; если ПЦР-тест отрицательный, – наличие IgM COVID-19 или IgG COVID-19 (при рентгенологически подтвержденной пневмонии). Наличие пневмонии подтверждали с помощью компьютерного или рентгенологического исследования органов грудной полости. Уровень поражения легких составлял до 45%. Пациенты имели такие сопутствующие патологии: сахарный диабет в стадии компенсации, артериальную гипертензию, ишемиче-

скую болезнь сердца без сердечной недостаточности. Исследовали такие биохимические показатели: С-реактивный белок – иммунотурбидиметрическим методом (набор производства CorMay, биохимический анализатор ACCENT-200, Польша); D-димер – иммуноферментным методом (набор производства Вектор-Бест, иммуноферментный анализатор Immunochem-2200, США); ферритин – иммунохемилюминесцентным методом (набор производства Siemens, анализатор Immulate 1000, Великобритания); эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) – иммуноферментным методом (набор производства Cloud-Clone Corporation, США; иммуноферментный анализатор Immunochem-2200, США).

Также определяли международное нормализованное отношение (МНО) коагулометрическим методом (набор производства Diagon, Австрия, прибор – коагулометр CoagChrom 3003, Польша).

Параллельно с биохимическими исследованиями определяли агрегацию тромбоцитов для оценки их гемостатической функции. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали с помощью турбидиметрического метода (оптическая агрегометрия) на агрегометре Solar AP 2110 (Республика Беларусь).

Исследовали уровень агрегационной активности тромбоцитов при внесении индуктора агрегаций АДФ (5,0 мкМ). Материал для исследования: обогащенная тромбоцитами цитратная плазма. За две недели до исследования прекращали прием препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов. Цельную кровь отбирали в пластиковую пробирку с 3,2 % (0,109 М) или 3,8 % (0,129 М) цитратом натрия в соотношении 9:1 или в вакуумные системы для взятия крови с 3,2 % (0,109 М) цитратом натрия. Сразу же после взятия крови пробирку осторожно перемещали переворачиванием не менее 5 раз без вспенивания. В течение 45 минут доставляли пробирку в лабораторию и центрифугировали. Центрифугирование образца цельной крови проводили при комнатной температуре (18–25 °С) в течение 5–7 минут при 1000 об/мин. После завершения центрифугирования сразу отбирали 1 мл ЗТП в чистую пластиковую пробирку для дальнейшего исследования. Бедную тромбоцитами плазму (БТП) используют как холостую пробу (точка отсчета). Для получения бедной тромбоцитами плазмы центрифугировали образец цельной крови при комнатной температуре (18–25 °С) в течение 15 минут при 3000 об/мин.

После завершения центрифугирования отбирали 1 мл БТП в чистую пластиковую пробирку. Забор крови проводили только в вакуумные системы или пластиковые пробирки с 3,8 % цитрата натрия. Перед анализом проводили предварительный подсчет клеток в плазме на гематологическом анализаторе или микроскопическим методом, согласно полученным результатам богатую тромбоцитами плазму разводили бедной тромбоцитами плазмой (от того же пациента) так, чтобы итоговое количество тромбоцитов в смеси составило $200\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$.

Как активатор агрегации использовали раствор АДФ с концентрацией 5,0 мкМ. Для приготовления рабочего раствора 4,7 мг АДФ добавляли к 20 мл физиологического раствора, затем 1 мл полученного раствора добавляли к 9 мл физиологического раствора. Полученные результаты измеряли по проценту светопоглощения.

Результаты исследования рассчитывали с применением Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003. Нормальность распределения оценивали по критерию Shapiro–Wilk. Данные представлены в виде среднего значения. Достоверность отличий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента (в случае нормального распределения). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали критерий U Mann–Whitney. Для сравнения независимых переменных в более чем двух выборках использовали дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении или критерий Kruskal–Wallis для распределения, отличающегося от нормального. Для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия $p < 0,05$ (95 %).

Результаты

При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на выраженную слабость, повышенную утомляемость, сердцебиение, повышение температуры тела от 37,2 °C до 38,3 °C. Уровень поражения легких – до 45 %. Отсут-

ствие ощущения запаха и вкуса зафиксировали у 32 % пациентов, кашель – у 35 %, одышку – у 42 %, диарею и боли в животе – у 12 % (табл. 1). Пациенты также отмечали колебания артериального давления, особенно те, у которых была сопутствующая артериальная гипертензия. Колебания были, несмотря на постоянный прием специфической терапии (блокаторы Ca⁺⁺-каналов, ингибиторы АПФ, сартаны, бета-адреноблокаторы). После лечения в группе пациентов, принимавших тиотриазолин, исчезли жалобы на сердцебиение, артериальное давление стабилизировалось (без дополнительной коррекции гипотензивными препаратами), исчезли слабость и повышенная утомляемость. Сатурация у 14 (93,4 %) пациентов повысилась до 97–98 %. В контрольной группе только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов сатурация была на таком уровне (табл. 1).

В ходе биохимических и коагулометрических исследований установлено, что у больных с постковидным синдромом при поступлении в клинику наблюдали деривацию экспрессии eNOS на фоне повышения концентрации ферритина и С-реактивного белка по отношению к относительно здоровым пациентам. У больных с постковидным синдромом после курса базисной терапии (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота) отмечена повышенная концентрация С-реактивного белка и ферритина (табл. 2) на фоне сниженного МНО и концентрации eNOS в плазме крови по сравнению с группой относительно здоровых людей. Однако в этой группе зарегистрировали снижение С-реактивного белка по сравнению с показателями до начала лечения (табл. 3). При исследовании содержания D-димера не установлены статистически достоверные изменения (референтные значения – до 285 DDU).

Включение в базисную терапию тиотриазолина (в течение 1 месяца) (табл. 2) приводило к нормализации МНО (достоверное повышение по отношению к показателям при поступлении и до начала лечения на 93,6 % и по отношению к группе базисной терапии – на 68,5 %) и повышение содержания eNOS (достоверное повышение относительно показателей при поступлении и до начала лечения на 92,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 76 %), снижение D-димера

Таблица 1. Субъективное состояние пациентов при поступлении и через 1 месяц после лечения (n)

Жалобы/показатели	При поступлении и до начала лечения, n = 30	1 группа – базисная терапия (контроль) после лечения, n = 15	2 группа – базисная терапия + тиотриазолин (после лечения), n = 15
Слабость	28	11	2
Температура тела от 37,2 °C до 38,3 °C	28	–	–
Отсутствие ощущения запаха и вкуса	9	5	1
Одышка	13	7	1
Кашель	10	4	–
Сердцебиение	28	11	2
Нарушение ритма	–	–	–
Диарея	3	1	–
Боль в животе	3	1	–
Повышенная утомляемость	28	10	1
Сатурация на уровне 98–99 %	–	7	14

Таблица 2. Биохимические показатели плазмы крови, концентрация eNOS и МНО больных с постковидным синдромом (30 суток от начала лечения)

Группы пациентов	С-реактивный белок, мг/л	Ферритин, нг/мл	D-димер, DDU	МНО	eNOS, нг/мл
Относительно здоровые, n = 15	9,1 ± 0,8	345,0 ± 9,5	130,2 ± 14,6	0,92 ± 0,04	57,8 ± 4,3
При поступлении и до начала лечения, n=30	21,2 ± 2,6	451,0 ± 11,2	187,8 ± 7,4	0,47 ± 0,051	26,7 ± 7,2
Постковидный синдром + базисная терапия, n = 15	15,7 ± 1,8 ¹	411,0 ± 7,8	157,8 ± 11,8	0,54 ± 0,048	29,2 ± 5,7
Постковидный синдром + базисная терапия + тиотриазолин, n = 15	11,3 ± 2,5 ¹	400,0 ± 10,9 ¹	132,4 ± 8,2 ^{*1}	0,91 ± 0,03 ^{*1}	51,4 ± 6,1 ^{*1}

¹ p < 0,05 по отношению к пациентам при поступлении; ^{*} p < 0,05 по отношению к пациентам с постковидным синдромом и базисной терапией.

Таблица 3. Гемостазиограмма больных постковидным синдромом (30 суток от начала лечения), (%)

Группы пациентов	Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	Скорость на 30 секунде, %	Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л
Относительно здоровые (n = 15)	60,0 ± 10,4	70,0 ± 15,2	311,0 ± 31,4
Постковидный синдром + базисная терапия (n = 15)	99,2 ± 6,3	157,3 ± 9,4	377,0 ± 52,4
Постковидный синдром + базисная терапия + тиотриазолин (n = 15)	71,1 ± 5,3 [*]	79,3 ± 8,7 [*]	359,0 ± 48,3

^{*} p < 0,05 по отношению к пациентам с постковидным синдромом и базисной терапией.

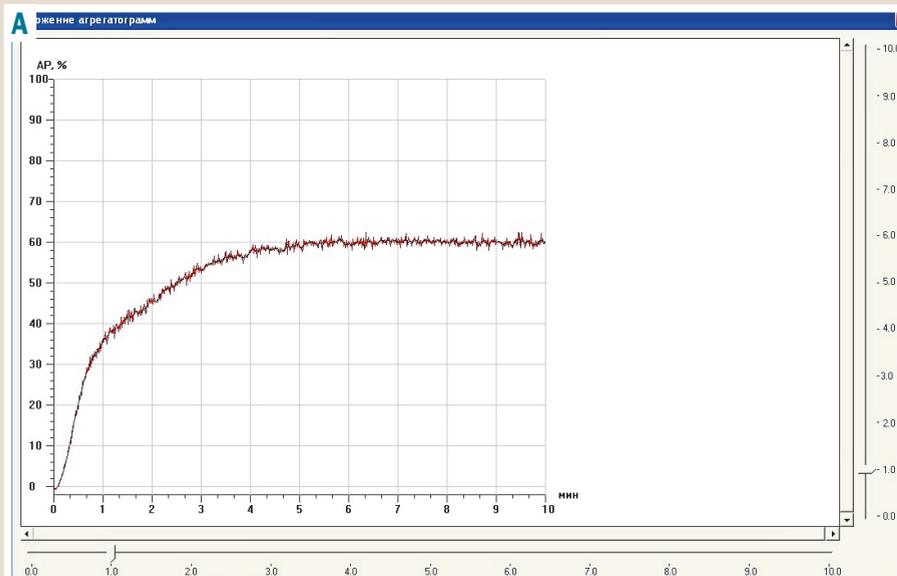
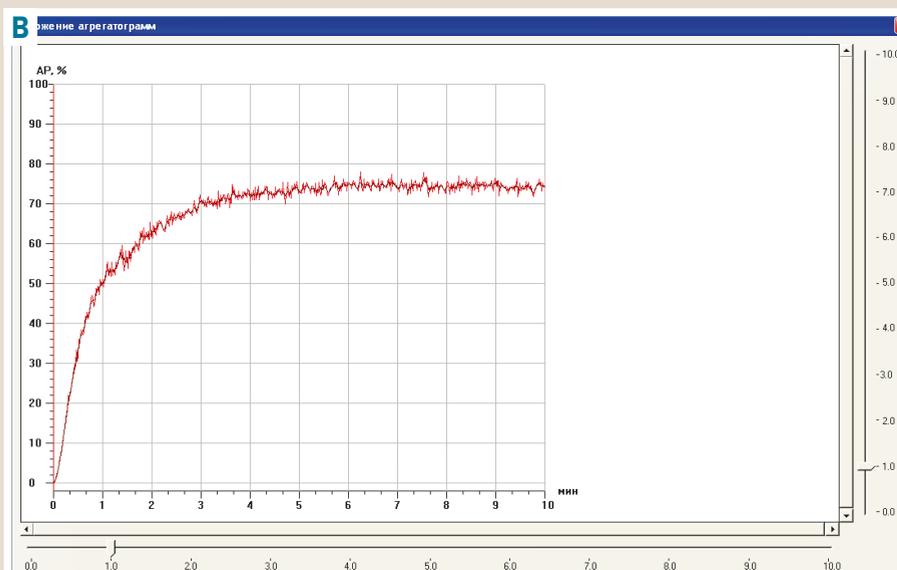
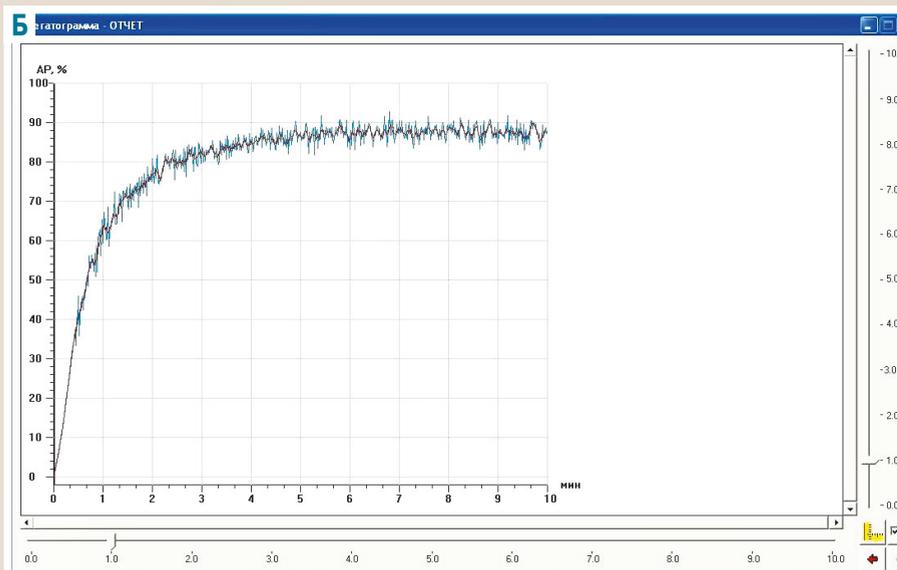


Рис. 1. Агрегационная активность тромбоцитов.

А. Относительно здоровые пациенты. Агрегационный ответ в референтном интервале. Необратимая агрегация, процент светопропускания 60 %.

Б. Пациенты с постковидным синдромом на фоне лечения базисной терапией. Агрегационный ответ в референтном интервале. Необратимая агрегация, процент светопропускания 93 %.

В. Пациенты с постковидным синдромом на фоне лечения базисной терапией и тиотриазолином. Агрегационный ответ в референтном интервале. Необратимая агрегация, процент светопропускания 75 %.



(достоверное повышение относительно показателей при поступлении и до начала лечения на 29,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 16,1 %). МНО (международное нормализованное отношение) – одно из исследований на протромбин. С его помощью определяют состояние свертывающей системы крови у пациента. Этот белок – предшественник белка тромбина, стимулирует формирование тромба. Снижение содержания eNOS является признаком дисфункции эндотелия. D-димер – наиболее специфический маркер деградации фибриновых сгустков любой локализации, проще говоря, маркер интенсивности и характера процессов тромбообразования. Увеличение концентрации D-димера четко и однозначно свидетельствует об активации фибринолиза, чему обязательно предшествует избыточное образование нерастворимого фибрина, т. е. тромба. Показатели C-реактивного белка, ферритина статистически не отличались от аналогичных значений контрольной группы больных.

В ходе определения агрегационной активности тромбоцитов у больных с постковидным синдромом на фоне лечения базисной терапией по сравнению со здоровыми пациентами отмечено повышение агрегационной активности тромбоцитов. Процент светопоглощения составлял в среднем 99,4 % против 60,0 % у относительно здоровых пациентов (табл. 3, рис. 1А, Б). Параллельно наблюдали повышение скорости на 30 секунде при сохранении нормального количества тромбоцитов ($380,0 \times 10^9/\text{л} \pm 54,8$). Показатели относительно здоровых пациентов не отличались от референтных значений (агрегация тромбоцитов – 50–80 %, скорость на 30 секунде – 58–114 %, количество тромбоцитов – $260\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$). Введение в базисную терапию тиотриазолина (в течение 1 месяца) (табл. 2, рис. 1В) приводило к уменьшению агрегационной активности тромбоцитов на 28,3 %, скорости агрегации на 30 секунде – 95,3 %. Стоит отметить, что показатели пациентов этой группы, по данным таблицы 3, снижались к показателям относительно здоровых пациентов.

Обсуждение

В результате ряда исследований были получены данные о защитном действии тиотриазолина на эндотелий сосудов [29,30], что имеет большое значение при COVID-19, так как при этой патологии неизбежно развивается эндотелиальная дисфункция. Отмечено, что формирование эндотелиальной дисфункции при COVID-19 более быстро происходит у пожилых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ [9,10,11]. Эндотелиальная дисфункция – предиктор таких грозных заболеваний, как инсульт и инфаркт миокарда.

Общеизвестно, что NO – нестабильный, короткоживущий радикал, для стабилизации и дальнейшей транспортировки которого предусмотрены такие механизмы, как взаимодействие с тиолсодержащими низкомолекулярными соединениями (глутатион, цистеин, метионин) и воспроизведение устойчивых S-нитрозольных комплексов. В условиях дефицита тиольных соединений при COVID-19 нарушается транспорт NO, так как он подвергается атаке таких АФК, как суперок-

сидрадикал и гидроксилрадикал с преобразованием в цитотоксический продукт – пероксинитрит [26,27,29]. При этом наблюдают усиление формирования дисфункции эндотелия.

В отчетах по доклиническому изучению тиотриазолина и в диссертационных исследованиях показано, что он повышает биодоступность NO, повышая уровень SH- соединений, а также самостоятельно образуя нитрозотиольные комплексы с NO [24,29]. Все это защищает NO от взаимодействий с активными формами кислорода и его превращения в цитотоксический провоспалительный пероксинитрит. Тиотриазолин повышает плотность эндотелиоцитов, плотность пролиферирующих эндотелиоцитов, повышает экспрессию васкулоэндотелиального фактора (VEGF) и эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS). В клинических исследованиях показано, что комбинирование тиотриазолина и аргинина приводит к усилению эндотелиопротективного действия и оказывает протективное действие в отношении синтеза и транспорта NO, его биодоступности [25–27,29–31].

Получены данные об антикоагулянтном действии тиотриазолина. Известно, что COVID-19 приводит к осложнениям и нарушает свертываемость крови и тромбообразование. Тиотриазолин проявляет антикоагулянтные, антиагрегантные и фибринолитические свойства. Получены данные, что при ишемии миокарда тиотриазолин в тромбоцитах значительно повышает активность глутатионпероксидазы, снижает накопление продуктов окислительной модификации липидов, что, вероятно, приводит к уменьшению в крови уровня тромбоксанов, участвующих в тромбообразовании. Не исключается влияние тиотриазолина на АФК-зависимые механизмы экспрессии тканевого плазминогена [23–30].

Таким образом, введение в комплексную базисную терапию постковидного синдрома препарата Тиотриазолин в виде таблеток (200 мг дважды в день в течение 30 суток) приводило к достоверному усилению базисной эндотелиопротективной и антикоагулянтной терапии и способствовало профилактике тромбообразования на фоне улучшения состояния миокарда и эндотелия сосудов.

Выводы

1. Включение в комплексную базисную терапию постковидного синдрома препарата Тиотриазолин в виде таблеток (200 мг дважды в день) в течение 30 суток приводило к достоверному повышению эффективности базисной антикоагулянтной и антиагрегантной активности и способствовало профилактике тромбообразования. Введение в базисную терапию тиотриазолина приводило к снижению агрегационной активности тромбоцитов и скорости агрегации до показателей относительно здоровых пациентов.

2. Назначение тиотриазолина приводило к достоверному повышению экспрессии eNOS (достоверное повышение относительно показателей при поступлении на 92,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 76 %), что свидетельствовало об эндотелиопротективной активности препарата.

3. Тиотриазолин достоверно снижал в крови больных уровень D-димера (достоверное повышение относительно показателей при поступлении и до начала лечения на 29,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 16,1 %) (биохимический маркер тромбообразования), а также нормализовал показатель МНО, который отображает состояние свертывающей системы крови. Все это свидетельствовало о выраженных антиагрегантных и фибринолитических эффектах тиотриазолина, а также о его способности снижать риски инфарктов и инсультов при постковидном синдроме.

4. Назначение тиотриазолина приводило к достоверному улучшению общеклинических показателей у пациентов с постковидным синдромом: исчезли жалобы на сердцебиение, артериальное давление стабилизировалось (без дополнительной коррекции гипотензивными препаратами), исчезли слабость и повышенная утомляемость. Сатурация у 14 (93,4 %) пациентов повысилась до 98–99 %. В контрольной группе только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов сатурация была на уровне 98 %.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 03.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2021

Сведения об авторах:

Кривенко В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

ORCID ID: [0000-0001-7566-1899](https://orcid.org/0000-0001-7566-1899)

Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры с курсом нормальной физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

ORCID ID: [0000-0003-1273-5314](https://orcid.org/0000-0003-1273-5314)

Павлов С. В., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

ORCID ID: [0000-0003-3924-4515](https://orcid.org/0000-0003-3924-4515)

Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Беленичев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Павлов С. В., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pavlov S. V., PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities / M. A. Chary et al. *Journal of Medical Toxicology*. 2020. Vol. 16. Issue 3. P. 284-294. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5>
- [2] COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? / E. Fan et al. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8. Issue 8. P. 816-821. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0)
- [3] Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis / J. G. Wilson et al. *JCI Insight*. 2020. Vol. 5. Issue 17. P. e140289. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140289>
- [4] Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China / Z. Zhao et al. *MedRxiv*. 06 March 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785>
- [5] Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes et al. *The Journal of Experimental Medicine*. 2020. Vol. 217. Issue 6. P. e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [6] Hypothesis: mPGES-1-Derived Prostaglandin E₂, a So Far Missing Link in COVID-19 Pathophysiology? / J. Smeitink et al. *Preprints*. 2020. P. 2020040180. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0180.v1>
- [7] Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti et al. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2020. Vol. 34. Issue 2. P. 327-331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
- [8] Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19 / L. Landi et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 21775. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78492-y>
- [9] Guan S. P., Seet R., Kennedy B. K. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Research Reviews*. 2020. Vol. 64. P. 101201. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101201>
- [10] Green S. J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes and Infection*. 2020. Vol. 22. Issue 4-5. P. 149-150. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006>
- [11] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [12] Lapenna D. Antioxidant therapy in COVID-19: The crucial role of early treatment and antioxidant typology. *Clinical Infectious Diseases*. 2021. P. ciab055. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab055>
- [13] Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications / A. M. Fratta Pasini, C. Stranieri, L. Cominacini, C. Mozzini. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10. Issue 2. P. 272. <https://doi.org/10.3390/antiox10020272>
- [14] Hati S., Bhattacharyya S. Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega*. 2020. Vol. 5. Issue 26. P. 16292-16298. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02125>
- [15] Host mitochondrial transcriptome response to SARS-CoV-2 in multiple cell models and clinical samples / B. Miller et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 3. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79552-z>
- [16] COVID-19 and Oxidative Stress / B. V. Chernyak et al. *Biochemistry*. 2020. Vol. 85. Issue 12. P. 1543-1553. <https://doi.org/10.1134/S0006297920120068>
- [17] Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 95. P. 304-307. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
- [18] Smith M., Smith J. C. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. *ChemRxiv*. 10 March 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v4>
- [19] COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention / A. Iqbal et al. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2021. P. 1-10. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1893692>
- [20] Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review / S. Suhail et al. *The Protein Journal*. 2020. Vol. 39. Issue 6. P. 644-656. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8>

- [21] Tyagi S. C., Singh M. Multi-organ damage by covid-19: congestive (cardio-pulmonary) heart failure, and blood-heart barrier leakage. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2021. Vol. 476. Issue 4. P. 1891-1895. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04054-z>
- [22] Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu et al. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. Vol. 87. P. 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- [23] Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленичев, В. А. Визир, В. И. Мамур, А. В. Курята. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21. № 1. С. 118-128. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>
- [24] Фармакотерапія в геріатричній клініці / В. В. Безруков та ін. Дніпро : Журфонд, 2019. 166 с.
- [25] Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В. А. Визир и др. Запорожье : ЗГМУ, 2006. 34 с.
- [26] Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур и др. Запорожье, 2007. 304 с.
- [27] Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев и др. Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. 262 с.
- [28] Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И. А. Мазур и др. Запорожье : Печатный мир, 2012. 300 с.
- [29] Тиол-дисульфидная система : роль в эндогенной цито- и органопротекции, пути фармакологической модуляции / И. Ф. Беленичев и др. Киев : ТОВ «Видавництво «Юстон», 2020. 232 с.
- [30] Спосіб комплексної цитопротективної терапії вагітних із затримкою росту плода : інформ. лист № 161-2020 / В. Г. Слюка, Н. Г. Колокот, І. Ф. Беленічев та ін. Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2020. 6 с.
- [31] Спосіб діагностики та лікування загрози передчасних пологів : інформ. лист № 97-2019 / Ю. Я. Круть, Г. О. Шевченко, О. Д. Кирилюк та ін. Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2020. 8 с.
- [9] Guan, S. P., Seet, R., & Kennedy, B. K. (2020). Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Research Reviews*, 64, Article 101201. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101201>
- [10] Green, S. J. (2020). Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes and Infection*, 22(4-5), 149-150. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006>
- [11] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [12] Lapenna, D. (2021). Antioxidant therapy in COVID-19: The crucial role of early treatment and antioxidant typology. *Clinical Infectious Diseases*, Article ciab055. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab055>
- [13] Fratta Pasini, A. M., Stranieri, C., Cominacini, L., & Mozzini, C. (2021). Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications. *Antioxidants*, 10(2), Article 272. <https://doi.org/10.3390/antiox10020272>
- [14] Hati, S., & Bhattacharyya, S. (2020). Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega*, 5(26), 16292-16298. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02125>
- [15] Miller, B., Silverstein, A., Flores, M., Cao, K., Kumagai, H., Mehta, H. H., Yen, K., Kim, S. J., & Cohen, P. (2021). Host mitochondrial transcriptome response to SARS-CoV-2 in multiple cell models and clinical samples. *Scientific Reports*, 11(1), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79552-z>
- [16] Chernyak, B. V., Popova, E. N., Prikhodko, A. S., Grebenchikov, O. A., Zinovkina, L. A., & Zinovkin, R. A. (2020). COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry*, 85(12), 1543-1553. <https://doi.org/10.1134/S0006297920120068>
- [17] Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 304-307. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
- [18] Smith, M., & Smith, J. C. (2020, March 10). Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. *ChemRxiv*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v4>
- [19] Iqbal, A., Iqbal, M. K., Hoda, F., Najmi, A. K., & Haque, S. E. (2021). COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1893692>
- [20] Suhail, S., Zajac, J., Fossom, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, N., Laatsch, B., Narkiewicz-Jodko, A., Johnson, B., Liebau, J., Bhattacharyya, S., & Hati, S. (2020). Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *The Protein Journal*, 39(6), 644-656. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8>

References

- [1] Chary, M. A., Barbuto, A. F., Izadmeh, S., Hayes, B. D., & Burns, M. M. (2020). COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *Journal of Medical Toxicology*, 16(3), 284-294. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5>
- [2] Fan, E., Beitler, J. R., Brochard, L., Calfee, C. S., Ferguson, N. D., Slutsky, A. S., & Brodie, D. (2020). COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 816-821. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0)
- [3] Wilson, J. G., Simpson, L. J., Ferreira, A. M., Rustagi, A., Roque, J., Asuni, A., Ranganath, T., Grant, P. M., Subramanian, A., Rosenberg-Hasson, Y., Maecker, H. T., Holmes, S. P., Levitt, J. E., Blish, C. A., & Rogers, A. J. (2020). Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight*, 5(17), Article e140289. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140289>
- [4] Zhao, Z., Xie, J., Yin, M., Yang, Y., He, H., Jin, T., Li, W., Zhu, X., Xu, J., Zhao, C., Li, L., Li, Y., Mengist, H. M., Zahid, A., Yao, Z., Ding, C., Qi, Y., Gao, Y., & Ma, X. (2020, March 06). Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785>
- [5] Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daßler-Plenker, J., Guerci, P., Huynh, C., Knight, J. S., Loda, M., Looney, M. R., McAllister, F., Rayes, R., Renaud, S., Rousseau, S., Salvatore, S., Schwartz, R. E., Spicer, J. D., Yost, C. C., ... Egeblad, M. (2020). Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *The Journal of Experimental Medicine*, 217(6), Article e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [6] Smeitink, J., Jiang, X., Pecheritsyna, S., Renkema, H., van Maanen, R., & Beyrath, J. (2020). Hypothesis: mPGES-1-Derived Prostaglandin E2, a So Far Missing Link in COVID-19 Pathophysiology? *Preprints*, Article 2020040180. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0180.v1>
- [7] Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 327-331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
- [8] Landi, L., Ravaglia, C., Russo, E., Cataleta, P., Fusari, M., Boschi, A., Giannarelli, D., Facondini, F., Valentini, I., Panzini, I., Lazzari-Agli, L., Bassi, P., Marchionni, E., Romagnoli, R., De Giovanni, R., Assirelli, M., Baldazzi, F., Pieraccini, F., Rametta, G., Rossi, L., ... Cappuzzo, F. (2020). Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Scientific Reports*, 10(1), Article 21775. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78492-y>
- [24] Bezrukov, V. V., Kuprash, L. P., Horchakova, N. O., Bielenichev, I. F., Nahorna, O. O., Hrinenko, Yu. O., Kuprash, O. V., Hudarenko, S. O., Morhuntsova, S. A., & Ryzhenko, O. I. (2019). *Farmakoterapiya v heriatrychnii klinitsi [Pharmacotherapy in a geriatric clinic]*. Zhurfond. [in Ukrainian].
- [25] Vyzyr, V. A., Voloshyna, Y. N., Voloshyn, N. A., Mazur, Y. A., & Belenichev, Y. F. (2006). *Metabolycheskiye kardyoprotektory: farmakologicheskiye svoystva y primeneniye v klinycheskoy praktike [Metabolic cardioprotectors: pharmacological properties and clinical use]*. ZGMU. [in Russian].
- [26] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Voloshin, N. A., Gorchakova, N. A., & Kucherenko, L. I. (2007). *Metabolitotropnyye preparaty [Metabolitotropic drugs]*. Zaporozh'e. [in Russian].
- [27] Belenichev, I. F., Chernyi, V. I., Kolesnik, Yu. M., Pavlov, S. V., Andronova, I. A., Abramov, A. V., Ostrova, T. V., Bukhtiyarova, N. V., & Kucherenko, L. I. (2009). *Ratsional'naya neuroproteksiya [Rational neuroprotection]*. Izdatel' Zaslavskii A. Yu.. [in Russian].

- [28] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Vizir, V. A., Voloshina, I. N., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2012). *Tiotriazolyn, tiodaron v lechenii serdechno-sosudistoi patologii [Thiotriazoline, thiodarone in the treatment of cardiovascular pathology]*. Pechatnyi mir. [in Russian].
- [29] Belenichev, I. F., Chekman, I. S., Nagornaya, E. A., Gorbacheva, S. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., Reznichenko, N. Yu., & Feroz Shakh. (2020). *Tiol-disul'fidnaya sistema: rol' v endogennoi tsito- i organoproteksii, puti farmakologicheskoi moduliyatsii [Thiol-disulfide system: role in endogenous cyto- and organoprotection, pathways of pharmacological modulation]*. TOV «Vydavnytstvo «Yuston». [in Russian].
- [30] Syusyuka, V. G., Kolokot, N. G., Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., & Hromylova, O. V. (2020). *Sposib kompleksnoi tsytoprotektyvnoi terapii vahitnykh iz zatrymkoiu rostu ploda [Method of complex cytoprotective therapy of pregnant women with fetal growth retardation (No. 161-2020)]*. Ukrmedpatentinform. [in Ukrainian].
- [31] Krut, Yu. Ya., Shevchenko, H. O., Kyryliuk, O. D., Siusiuka, V. H., Bielenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2020). *Sposib diahnostyky ta likuvannia zahrozy peredchasnykh polohiv [Method for diagnosing and treating the threat of premature birth (No. 97-2019)]*. Ukrmedpatentinform. [in Ukrainian].