

Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19

© О.А. ГРОМОВА^{1,2}, И.Ю. ТОРШИН^{1,2}

¹Институт фармакоинформатики ФГУ ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Компенсация сочетанных микронутриентных дефицитов — важнейшее направление поддержки врожденного противовирусного иммунитета, особенно в условиях пандемии COVID-19.

Цель работы — анализ всех имеющихся в базах данных PubMed научных публикаций по изучению коронавирусов.

Материал и методы. Проведен анализ 17 362 публикаций, посвященных коронавирусам (включая 2920 работ, касающихся коронавируса SARS-CoV-2). Анализ осуществлялся с применением системы искусственного интеллекта.

Результаты. Показано, что повышение обеспеченности организма человека цинком, витаминами А, С, D, Е является перспективным подходом для повышения резистентности к коронавирусу SARS-CoV-2. Результаты анализа протеома подтверждают важность цинка как кофактора 118 белков противовирусной защиты организма человека, в том числе 11 белков интерферон-I-зависимой защиты против коронавирусов.

Заключение. Обеспеченность организма цинком может способствовать торможению формирования так называемого цитокинового шторма, характерного для COVID-19, снижению системного хронического воспаления и компенсации коморбидных патологий, в том числе сердечно-сосудистых, у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: цинк, коронавирусы, SARS-CoV-2, системная биология, машинное обучение, Цинкит.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; eLibrary SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID J-4946-2017

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; eLibrary SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Громова О.А. Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>

The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19

© О.А. GROMOVA^{1,2}, I.YU. TORSHIN^{1,2}

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Moscow, Russia;

²Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Compensation of concomitant micronutrient deficiencies is the most important area of support for antiviral innate immunity, especially in the context of the COVID-19 pandemic.

The purpose of the work is to analyze all scientific publications on the study of coronaviruses available in PubMed databases.

Material and methods. An analysis of 17,362 publications on coronaviruses (including 2,920 publications on the coronavirus SARS-CoV-2) was performed. The analysis was carried out using an artificial intelligence system.

Results. It was shown that increasing the supply of human organisms with zinc, vitamins A, C, D, E is a promising approach for increasing resistance to SARS-CoV-2. The results of the proteome analysis confirm the importance of zinc as a cofactor of 118 proteins aimed at antiviral protection of the human body, including 11 interferon-I-dependent proteins against coronaviruses.

Conclusion. The availability of zinc to the body can help inhibit the formation of the «cytokine storm» characteristic of COVID-19, reduce chronic systemic inflammation and compensate for comorbid pathologies, including cardiovascular, in patients with COVID-19.

Keywords: zinc, coronaviruses, SARS-CoV-2, systems biology, machine learning, Zincit.

Автор, ответственный за переписку: Громова Ольга Алексеевна — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; eLibrary SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; eLibrary SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018

TO CITE THIS ARTICLE:

Gromova OA, Torshin IYu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):131–139. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 (код U07.1 по МКБ-10), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (геном NC_045512.2 по коду NCBI), протекает особенно тяжело у больных со сниженным противовирусным иммунитетом и у пациентов с коморбидными друг другу хроническими заболеваниями: артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, тромбофилией, сахарным диабетом II типа (СД2) и др. [1]. Эта категория пациентов, к которой прежде всего относятся лица пожилого возраста, подвержена более высокому риску развития тяжелой пневмонии и острой дыхательной недостаточности, требующих применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2].

В отличие от ранее известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), SARS-CoV-2 характеризуются более высокой контагиозностью и большей скоростью распространения в популяциях [3]. Типичными симптомами COVID-19 являются: лихорадка (температура более 37,5 °С, отмечена у 88,7% пациентов), кашель (67,8%), одышка (18,7%), миалгия или артралгия (14,9%), головная боль (13,1%); возможны симптомы гастроэнтерита, включающие диарею, тошноту и рвоту. По сравнению с сезонным гриппом, при COVID-19 гораздо реже встречаются боль в горле (13,9%) и заложенность носа (4,8%) [4]. Типичными осложнениями COVID-19 являются: острый респираторный дистресс-синдром (17–29%), аритмии (7–12%), острая дыхательная недостаточность (8%), острая почечная недостаточность (7%), сепсис (до 8%). Диссеминированное внутрисосудистое свертывание установлено у 71% умерших [4].

Разработка потенциальных лекарств против SARS-CoV-2 возможна на основании ингибирования вирусных spike-белка, белка оболочки, мембранного белка, протеазы, нуклеокапсидного белка, геммагглютинин эстеразы и геликазы. Однако высокая вариативность эпитопов этих белков, обусловленная высокой степенью ошибок при репликации вирусной РНК и возникающими при этом мутациями вирусом [5], является существенным препятствием для разработки эффективных лекарств и вакцин к SARS-CoV-2 [6]. Использование известных противовирусных препаратов (лопинавир, ритонавир, сакинавир и т.п.) ограничено их высокой токсичностью и недостаточно высокой клинической эффективностью в терапии COVID-19 [7]. Применение противомаларийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин и др.), которые потенциально могут снижать репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* [8], также должно проводиться с осторожностью и учетом персонализированных дозировок [9]. Кроме того, полипрагмазия весьма опасна для пациентов с коморбидными патологиями.

При отсутствии эффективной и безопасной терапии важным направлением профилактики COVID-19 является

нормализация функционирования иммунной системы и, прежде всего, врожденного иммунитета против коронавирусов. Дефициты определенных микронутриентов, особенно сочетанные дефициты, представляют собой одну из частых причин дисфункции иммунной системы. Адекватное потребление таких эссенциальных микронутриентов, как цинк, магний, а также витаминов А, С, D, Е и др., имеет важное значение для поддержания иммунитета [10].

В то же время показано, что даже среди здоровых добровольцев (например, женщины репродуктивного возраста) только в 5% случаев наблюдается достаточное обеспечение организма всеми витаминами и эссенциальными микронутриентами. В частности, недостаточное потребление цинка отмечается у 65–70% здоровых мужчин и женщин до 40 лет в Западной Европе и у 78–82% россиян [11]. Ситуация с обеспеченностью населения микронутриентами практически одинакова в странах Западной Европы и в России [12, 13]. Данные литературы по отдельным микронутриентам показывают схожую неблагоприятную картину в США, Китае и Индии [14].

Адекватное решение вопроса о микронутриентной поддержке противовирусного иммунитета важно еще и потому, что дефициты микронутриентов способствуют формированию и/или декомпенсации хронических коморбидных патологий. Например, недостаточность магния является ядром множественных коморбидных патологий, включая АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), аритмии и другие сердечно-сосудистые состояния [15]. Выявлены множественные ассоциации между микронутриентными дефицитами и различными коморбидными патологиями (более 40 диагнозов по МКБ-10, включающих все известные «болезни цивилизации») [16, 17].

В случае COVID-19/SARS-CoV-2 было показано, что оценка нутрициального статуса пациентов обязательна перед выбором тех или иных подходов к фармакотерапии, поскольку многие препараты отличаются высокой токсичностью. В частности, китайские коллеги рекомендуют дотации цинка, селена, железа при подтвержденной железодефицитной анемии, а также витаминов А, С, D, Е, группы В и омега-3 ПНЖК в качестве нутрициальной поддержки в период пандемии [18].

Пандемия COVID-19 активно исследуется: всего лишь за 3,5 мес 2020 г. было опубликовано почти 3000 работ, посвященных COVID-19. В настоящей статье представлены результаты систематического анализа всей имеющейся научной литературы по изучению коронавирусов. По запросу «COVID-19» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed было найдено 2920 ссылок, по запросу «betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae» — 17 362 ссылок. Был осуществлен систематический компьютерный анализ этого массива публикаций с исполь-

зованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [19, 20] и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [21, 22].

Результаты систематического компьютеризированного анализа

В ходе анализа литературы были выделены 85 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по COVID-19/SARS-CoV-2 от публикаций в контроле (15 702 статей, найденных по запросу «betacoronavirus OR corononavirus OR coronavirus NOT COVID-19»). Проведена рубрикация всех этих текстов по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology) [23]. Выделено 49 информативных рубрик, которые встречались в 3–8 раз чаще в выборке публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2, чем в контроле ($p < 0,05$ для каждого из 49 терминов). Получена «карта» патофизиологии COVID-19, включающая эти 49 молекулярных механизмов, ряд микронутриентов и коморбидных патологий (рис. 1).

Анализ диаграммы (см. рис. 1) методом метрических сгущений показал, что биомедицинские термины, достоверно чаще встречающиеся в публикациях по COVID-19/SARS-CoV-2, сгруппированы в кластер 1 «Воспаление и формирование цитокинового шторма» и в кластер 2 «Коморбидные состояния». Эти два кластера указывают на «тактический» (кластер 1) и «стратегический» (кластер 2) подходы к профилактике и терапии COVID-19.

Для COVID-19 характерен так называемый цитокиновый шторм — лавинообразное повышение многочисленных маркеров воспаления (СРБ, IL-6, IFN- γ и др.) на фоне усиленного апоптоза Т-лимфоцитов [24]. Поэтому тактически важным является максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает риск летальных исходов. Наличие в организме пациента хронического воспаления (ключевые слова: гломерулонефрит, альбуминурия, холестаз, атеросклероз) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов (GO:1900017), в том числе IL-1 (GO:0004909, GO:0004908), CCL2 (GO:0035715), IL-6 (GO:0070104), IFN- γ (GO:1902715), что усиливает адгезию и активацию лейкоцитов (GO:0050902), способствует распадению гранул тучных клеток (GO:0042629). Эти процессы регулируются сигнальными каскадами mTOR (GO:0031929), NF- κ B (GO:1901222) и метаболизма простагландина (GO:0006693).

Поводом для формирования «цитокинового шторма» при COVID-19 является непосредственное взаимодействие вирусных частиц с Toll-подобными рецепторами, приводящее к избыточной активации провоспалительного сигнального каскада NF- κ B. Активация NF- κ B усиливает секрецию проинтерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1. В результате происходит активация инфламмосомы и синтез активного IL-1 β . Цитокин IL-1 β является медиатором воспаления и фиброза легких, субфибрилитета и, кроме того, стимулирует секрецию других провоспалительных цитокинов. Ингибирование эффектов IL-1 β и IL-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, в том числе при вирусных инфекциях. Эффекты IL-1 β могут блокироваться посредством ингибирования сигнального белка mTOR и повышения активности аденозинмонофосфат киназы (AMPK) [25].

Нарушения регуляции этих сигнальных каскадов развиваются при дефицитах цинка (GO:0071294), ретиноидов (GO:0071300), витамина B₃ (GO:0033552), однако под воздействием полифенольных нутрицевтиков ресвератрола (GO:1904638) и куркумина (GO:1904644) может произойти улучшение. Витамин D способствует синтезу антимикробного пептида кателицидина и снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов, который стимулирует развитие «цитокинового шторма» [26]. Также «цитокиновый шторм» может быть частично блокирован посредством перентерального применения витамина С [27].

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация хронических коморбидных патологий (кластер 2 на рис. 1 на цв. вклейке), многие из которых связаны с хроническим воспалением. Кроме симптоматики вирусной пневмонии (сухой кашель, одышка, нарушения обоняния — «вирусная пневмония», код J12.9 по МКБ-10; «острая респираторная недостаточность», J96.0) более тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с кардиомиопатиями, миопатиями, ожирением, диагнозами «эссенциальная гипертензия» (код I10 по МКБ-10), болезнь сердца неуточненная (I51.9), «сахарный диабет» (E10—E14) и неврологической симптоматикой (гипералгезия, усталость, тревожность, обыкновенная мигрень). Эти процессы патофизиологически взаимосвязаны с факторами воспаления (метаболизм гистамина — GO:0001692; биосинтез IFN- γ — GO:0042095; катаболизм гомоцистеина — GO:0043418; NMDA-рецепторы — GO:0004972), в том числе с факторами, сконцентрированными в кластере 1. Снижение избыточного хронического воспаления может осуществляться посредством производных кортизола (GO:0051414), салицилатов (GO:0009751), повышения обеспеченности такими микронутриентами, как фолаты (GO:0046654, GO:0009396), витамин D (GO:0008434), витамин B₁ (GO:0010266), магний (GO:0010961), омега-3 ПНЖК (GO:0033559), инозитол (GO:0030351) и L-аскорбат (GO:0019852).

Действительно, течение COVID-19 ассоциировано не только с нарушениями дыхательной системы, но и с дисфункцией сердечно-сосудистой, мочевыделительной, гепатоцилиарной и других систем органов. В частности, инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина, ферритина) [28], выраженные нарушениями коагуляционного профиля крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина), которые ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии [29] и с более высоким риском смертности от COVID-19 [30].

Наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых. Анализ когорты (1590 пациентов) из 575 госпиталей КНР с лабораторно-подтвержденным SARS-CoV-2 показал, что 25,1% больных имели по крайней мере одну коморбидную патологию: АГ (16,9%) или СД2 (8,2%). Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являлись хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (ОР 2,68, 95% ДИ 1,42—5,03), СД2 (ОР 1,59, 95% ДИ 1,03—2,45), АГ (ОР 1,58, 95% ДИ 1,07—2,32) и опухолевые заболевания (ОР 3,50, 95% ДИ 1,60—7,64). Риск при наличии одного коморбидного состояния повышался в 1,8 раза (ОР 1,79, 95% ДИ 1,16—2,77), при наличии двух и более — в 2,6 раза (ОР 2,59, 95% ДИ 1,61—4,17) [31]. Метаанализ 8 клинических исследований, включаю-

ших 46 248 пациентов с COVID-19, подтвердил, что коморбидные состояния соответствовали увеличению риска тяжелого течения инфекции COVID-19: АГ — в 2,4 раза (95% ДИ 1,5 — 3,8), ИБС — в 3,4 раза (95% ДИ 1,88—6,22) [1].

Таким образом, в результате проведенного анализа было выделено 49 наиболее информативных молекулярно-биологических терминов, достоверно отличающих публикации по COVID-19 от публикаций по другим корона-вирусам. Взаимосвязи между этими терминами позволяют утверждать, что для торможения «цитокинового шторма» и компенсации коморбидных патологий важно повышать обеспеченность организма цинком, магнием, витаминами С, D, А, В₁, РР. Результаты систематического анализа литературы подтверждаются данными, полученными при проведении анализа свойств белков противовирусной защиты в протеоме человека.

Результаты протеомного анализа микронутриентзависимых белков противовирусной защиты человека

SARS-CoV-2 и другие коронавирусы относятся к одноцепочечным РНК-вирусам. По сравнению с ДНК-вирусами, РНК-вирусы характеризуются высокой степенью ошибок считывания при репликации, поскольку вирусные РНК-полимеразы характеризуются низким потенциалом к исправлению ошибок копирования РНК [32]. В организме человека существуют специальные системы врожденного иммунитета, направленные против одноцепочечных и двухцепочечных РНК-вирусов.

В протеоме человека содержится более 35 000 белков, из которых 19 820 аннотированных белков, т.е. белков, для которых известны биологические роли. Системно-биоло-

гический анализ 19 820 аннотированных белков протеома человека методом функционального связывания [33] был проведен с использованием 568 функциональных категорий номенклатуры GO, описывающих процессы противовирусной защиты организма. Было выделено 820 белков, так или иначе вовлеченных в защиту организма против вирусов, из которых 178 имели те или иные нутриентные кофакторы (цинк, магний, производные витаминов и др.). Из этого числа 21 белок имеет непосредственное отношение к защите организма от одноцепочечных РНК вирусов, в том числе от SARS-CoV-2 (см. таблицу).

Результаты системно-биологического анализа показали, что многие из белков (см. таблицу) участвуют в интерферон-I-зависимой противовирусной защите организма человека. Белки и соответствующие им микронутриенты важны для ингибирования различных стадий жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов. При дефицитах этих нутриентов активность соответствующих белков будет снижаться, тем самым ухудшая эффективность интерфероновой системы противовирусной защиты.

Сопоставление результатов протеомного анализа и с результатами полногеномного анализа витамина D [34] указывает на микронутриенты, наиболее важные для ингибирования цикла воспроизведения одноцепочечных РНК-вирусов (рис. 2). Холестерин-25-гидроксилаза (СН25Н) воздействует на вирусы на ранних стадиях (слияние с мембраной клетки организма-хозяина) и при созревании вирусных белков. Интерферон-индуцированные трансмембранные белки (IFITM), экспрессия которых также регулируется витамином D, ингибируют слияние вируса с клеткой. Цинкзависимый белок TRIM5 α тормозит высвобождение вирусной РНК. Белок Mx, регулируемый витамином D, блокирует эндоци-

Белки защиты организма от одноцепочечных РНК-вирусов, активность которых зависит от микронутриентных кофакторов (результаты системно-биологического анализа протеома человека)

Proteins protecting the body from single-stranded RNA viruses, the activity of which depends on micronutrient cofactors (system-biological analysis results of the human proteome)

Ген	Белок	Кофактор	Функция белка
<i>SAMHD1</i>	ДНК фосфогидролаза	Zn ²⁺	Расщепляет одноцепочечную вирусную РНК, ограничивает активацию NF- κ B
<i>SIRT1</i>	НАД деацетилаза сиртуин-1	Zn ²⁺ НАД	Деацетилирует и ингибирует NF- κ B
<i>SIVA1</i>	CD27-связывающий белок	Zn ²⁺	Ингибирует активацию NF- κ B
<i>ZC3H12A</i>	Эндорибонуклеаза MCP1P-1 (регназа-1)	Zn ²⁺ Mg ²⁺	Дестабилизирует вирусную РНК (вРНК)
<i>TRIM25</i>	Е3 убиквитин-лигаза ISG15	Zn ²⁺ (витамин А)	Запускает продукцию интерферонов
<i>TRIM5α</i>	Е3 убиквитин-лигаза	Zn ²⁺	Тормозит высвобождение вРНК
<i>ZC3HAV1</i>	Антивирусный белок-1 ZAP	Zn ²⁺	Способствует удалению белковой защиты вРНК
<i>RNF216</i>	Е3 убиквитин-лигазы	Zn ²⁺	Ингибируют репликацию вируса и вызванную вирусом активацию NF- κ B
<i>TRIM22</i>			
<i>ISG20</i>	20 кДа интерферон-стимулированный белок	Mn ²⁺	Деградирует вРНК
<i>OAS1, OAS2, OAS3</i>	Олигоаденилат-синтазы	Mg ²⁺	Активируют рибонуклеазу L, приводит к деградации вРНК
<i>PLSCR1</i>	Фосфолипидная скрамблаза 1	Ca ²⁺	Усиливает эффекты IFN- α посредством повышения экспрессии генов
<i>PPM1B</i>	Протеинфосфатаза 1B	Mn ²⁺ Mg ²⁺	Прекращение ФНО- α -опосредованной активации NF- κ B
<i>RIOK3</i>	Серин/треонин-протеинкиназа RIO3	Mg ²⁺	Синтез интерферонов-I при врожденном иммунном ответе против РНК-вирусов
<i>RNASEL</i>	Рибонуклеаза L	Mn ²⁺ Mg ²⁺	Расщепляет одноцепочечные вРНК ингибирует синтез вирусных белков

тарный трафик вирусных частиц и распаковку вирусных рибонуклеокапсидов. Магнийзависимые олигоденилатсинтетазы (OAS), рибонуклеаза L (RNase L), протеинкиназа R (PKR), белки MOV10, IFIT и цинкзависимый белок ZAP разрушают вирусную РНК и/или блокируют трансляцию вирусных мРНК. Цинкзависимые белки TRIM22, ISG15, Viperin ингибируют репликацию вируса или почкование вируса в плазматической мембране (см. рис. 2).

Магнийзависимые белки защиты от РНК-вирусов

Магнийзависимые 2'-5'-олигоденилатсинтазы (OAS1, OAS2, OAS3) (рис. 3) — интерферон-индуцированные ферменты врожденного ответа против вирусов с двухцепочечными и одноцепочечными РНК. Ферменты OAS1—3 синтезируют олигомеры 2'-5'-олигоденилатов из АТФ, которые затем связываются с неактивной мономерной формой RNaseL, что приводит к ее димеризации и активации. Активация RNaseL приводит к деградации как клеточной, так и вирусной РНК. Известны эффекты OAS1—3 против вирусов стоматита, простого герпеса, энцефаломиокардита [35], вирусов чикунгуны (CHIKV), денге, синдбис (SINV) [36], вируса гриппа А [37] и др.

Магнийзависимая RNaseL — основная эндорибонуклеаза интерфероновой противовирусной защиты, которая расщепляет одноцепочечные вирусные РНК, что ингибирует синтез вирусных белков, индуцирует другие антивирусные гены, может активировать апоптоз инфицированных вирусом клеток [38] (см. рис. 3).

Магнийзависимые белки выполняют и другие роли, важные для противовирусной защиты. Протеинфосфатаза 1B (ген *PPM1B*) важна для прекращения ФНО- α -опосредованной активации NF- κ B посредством инактивации киназы IKK β [39] (что важно для торможения формирования «цитокинового шторма»). Серин/треонин-протеинкиназа RIO3 является адаптером белка-активатора TBK1 к регуляторному фактору-3 интерферона, который необходим для синтеза интерферонов-I при врожденном иммунном ответе против ДНК- и РНК-вирусов [40]. Протеинкиназа RIO3 также ингибирует CASP10-опосредованную активацию сигнального пути NF- κ B [41].

Магний необходим не только для поддержки активности белков противовирусной защиты организма, но и для компенсации хронических сердечно-сосудистых патологий. Например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью установлена низкая обеспеченность магнием. Компенсация недостаточности магния у кардиологических пациентов нормализует тонус сосудов, улучшает функцию митохондрий, поддерживает ритм сердца и восприимчивость кардиомиоцитов к адренергическому стимулированию. Для компенсации недостаточности магния в кардиологии используется оротат магния (препарат Магнерот) [42].

Молекулярные механизмы действия цинка на иммунитет

Системно-биологический анализ позволил выделить 118 цинксодержащих белков, имеющих отношение к противовирусной защите организма человека. Из этого числа 11 белков (см. таблицу) непосредственно относятся к защите от одноцепочечных РНК-вирусов вроде SARS-CoV-2 и к торможению «цитокинового шторма».

Не менее 5 цинкзависимых белков вовлечены в распознавание, обработку и деградацию одноцепочечных ви-

русных РНК. Белок «кислотный цинковый палец» AFP (TRIM26) регулирует продукцию IFN- β , активирует сигнальный белок TBK1 при ответе на вирусную инфекцию [43]. Интерферон стимулирует экспрессию убиквитин лигазы ISG15/TRIM25 Zn(2+), содержащей домен «цинковый палец 147». Убиквитин лигаза ISG15 опосредует убиквитинирование индуцируемого ретиноидами рецептора DDX58, который распознает 5'-трифосфорилированные одноцепочечные РНК, что имеет решающее значение для усиления продукции интерферонов группы I [44]. Интересно, что неструктурный белок (NS1) вируса гриппа может взаимодействовать с CCD-доменом TRIM25 и блокировать убиквитинирование DDX58 (рис. 4).

Эндорибонуклеаза MDC1P-1 (регназа-1) содержит домен «цинковый палец СННН», который ингибирует репликацию вирусов с одноцепочечной РНК путем дестабилизации этой РНК [45], организует взаимодействие эпителия и адаптивной иммунной системы для защиты от пневмонии [46]. Антивирусный белок-1 ZAP (ZC3HAV1) содержит «цинковый палец СССН», ингибирует репликацию вирусов, активируя деградацию вирусной РНК в клетке. Связываясь ZAP-чувствительным элементом вирусных РНК с помощью полиаденин-специфической рибонуклеазы, ZAP-белок способствует удалению белковой защиты вирусной РНК, чтобы инициировать ее деградацию. Изоформа белка ZAP-2 активирует передачу сигналов от рецептора DDX58 [47]. Белок-активатор распада мРНК ZFP36 с доменом «цинковый палец Zfp-36» дестабилизирует вирусные мРНК, содержащие цитоплазматический элемент, богатый AU (ARE), путем удаления полиадениновых последовательностей [48]. Фосфогидролаза SAMHD1 (моноцитарный белок 5) расщепляет одноцепочечную вирусную РНК и блокирует репликацию вируса на ранних стадиях [49].

Как было показано ранее (см. рис. 1), биологические процессы, осуществляемые при участии цинкзависимых белков, важны для регуляции биологической активности цитокинов и для предотвращения «цитокинового шторма». Белок ZFP36 подавляет синтез ФНО- α в интерферон-индуцированных макрофагах [50]. ФНО- α -индуцированный белок 3 (TNFAIP3) содержит «цинковый палец A20» и участвует в иммунных и воспалительных реакциях ФНО- α и IL-1 β через Toll-подобные рецепторы, деубиквитинируя белок IKK β и прекращая активацию NF- κ B [51]. Эндорибонуклеаза регназа-1 снижает стимулируемые вирусами воспалительные реакции путем деградации мРНК-цитокинов IL-6 и IL-12B [52] и предотвращения избыточной активации сигнального пути NF- κ B [53]. Убиквитин-протеинлигаза RNF216 с «цинковым пальцем» RING-216 ингибирует опосредованную вирусом активацию NF- κ B [54]. Снижению активности или полной инактивации каскада NF- κ B также способствуют цинкзависимые фосфогидролаза SAMHD1 NF- κ B [55], НАД-зависимая протеин-деацетилаза сиртуин-1, CD27-связывающий белок SIVA1 [56] (см. таблицу).

Столь разнообразное вовлечение иона цинка в поддержание надлежащих уровней активности белков противовирусной защиты и снижение острого/хронического воспаления указывают на важность дотаций цинка для поддержания врожденного иммунитета организма к коронавирусным инфекциям. Ионы Zn²⁺ в составе пириитон-цинка ингибируют коронавирусную РНК-полимеразу, тормозя репликацию вирусов в культуре клеток [57]. Дотации цинка, ниацина (витамин PP) и селена способствуют сохранению

популяций лимфоцитов и противодействуют иммуносупрессии [58]. В эксперименте дотации цинка и аскорбиновой кислоты бройлерам способствовали росту популяции лимфоцитов [59]. Кроме того, дотации цинка способствовали устранению коронавирусной диареи у телят [60]. Коронавирус TGEV, который вызывает гастроэнтерит у свиней, стимулирует развитие воспаления посредством активации каскада NF- κ B [61]. Соли цинка обуславливают снижение уровней вируса TGEV, интенсивности синтеза вирусных белков [62].

Дотации цинка детям и подросткам 9—18 лет с сердечно-сосудистой патологией после прививки от вируса гриппа А способствовали снижению уровней провоспалительного цитокина ФНО- α (с 77,1 до 73,4 пг/мл, $p=0,001$). Дотации цинка также позволили полностью избежать недомогания после проведения прививки (0% против 23,8% в группе контроля, $p<0,05$) [63].

Другие биологические эффекты цинка, важные для профилактики и терапии COVID-19

Кроме торможения взаимодействий «вирус—рецептор», ионы цинка проявляют антибактериальный эффект. У пациентов с ослабленным иммунитетом атипичная пневмония при COVID-19 усугубляется бактериальной инфекцией (патогенные грибы, стафилококки, пневмококки, синегнойная палочка и др.). Системы врожденного иммунитета используют цинк в качестве противомикробного агента против стрептококка группы «А» (*Streptococcus pyogenes*) [64].

Антимикробная активность цинксодержащих препаратов на основе цитрата цинка и аминоксидов цинка была показана на грамположительных прокариотах рода *Staphylococcus*, на грамотрицательных прокариотах рода *Escherichia* и на эукариотах — грибах рода *Candida*. В частности, препарат Цинкит проявил высокую антимикробную активность по отношению ко всем тест-культурам. Результаты исследований биоактивности препарата Цинкит на плотной питательной среде для выращивания патогенных стафилококков и стрептококков коррелируют с результатами оценки биоактивности в жидкой питательной среде для выращивания патогенных грибов *Candida*. В целом препарат Цинкит обнаружил выраженные антисептические эффекты для лечения бактериальных форм, отягощающих вирусную инфекцию, и для бактерий, вызывающих такие заболевания, как тонзиллит, ангина, стоматит [65].

Повышение обеспеченности цинком важно для поддержания популяции CD4⁺/CD8⁺-Т-лимфоцитов, сниженная плотность популяции которых характерна для COVID-19 и является биомаркером тяжелого течения инфекции [66]. Противодействие иммунной системы вирусным инфекциям требует достаточного количества иммунокомпетентных активных Т-лимфоцитов. Дефицит цинка сокращает количество периферийных и тимусных Т-клеток, их пролиферативный ответ, а также ухудшает функционирование Т-клеток-помощников и цитотоксических Т-клеток. На молекулярном уровне цинк стимулирует самофосфорилирование тирозинкиназы Lck через взаимодействие с цитоплазматическими петлями CD4 и CD8, что приводит к активации Т-клеток, которые затем более интенсивно атакуют вирусные частицы. Другим возможным путем активации Т-клеток является воздействие цинксвязывающего гормона тимулина, который регулирует дифференцировку Т-клеток и улучшает функционирование зрелых Т-клеток. Кроме того, цинк увеличивает соотношение

Bcl-2/Bax, тем самым повышая устойчивость клеток к апоптозу лимфоцитов [65].

Помимо иммуностимулирующего эффекта ионы цинка способствуют защите эпителия легких при воспалительном стрессе. У крыс с дефицитом цинка общая концентрация белка снизилась в легких, что соответствует ослабленной регенерации легочной ткани. Истощение внутриклеточного цинка также повышает активность каспазы-3, ведущей к активации апоптоза и, следовательно, к структурному повреждению легочного эпителия. Дотации цинка (50 мг/сут, 8 нед) у 284 детей с бронхиальной астмой, находящихся на терапии ингаляционными стероидами, значительно улучшали клинические симптомы (кашель, хрипы и одышку) и параметры спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ) [67].

Обеспеченность цинком важна для компенсации коморбидных патологий. Негативные воздействия дефицита цинка на здоровье человека включают формирование хронического неспецифического гипервоспалительного фона, сопровождающего многие заболевания, в том числе окислительное повреждение клеток и инсулинрезистентность. Одним из наиболее опасных коморбидных состояний, осложняющих течение COVID-19, является СД2 [31]. Напомним, что два иона цинка необходимы для стабилизации биологически активной конформации молекулы инсулина [65].

Иммуномодулирующие, антибактериальные, антивирусные и другие эффекты цинка указывают на перспективность использования препаратов цинка для терапии и профилактики респираторных вирусных инфекций и (потенциально) COVID-19. Например, метаанализ 13 плацебо-контролируемых клинических исследований подтвердил, что доза цинка 75 мг/сут и выше достоверно ассоциирована с сокращением длительности ОРВИ на 42% (95% ДИ 35—48%) [68]. Метаанализ 16 рандомизированных исследований с участием 1387 пациентов подтвердил, что дотации цинка в дозировке более 75 мг/сут были связаны со значительным сокращением продолжительности ОРВИ (в среднем — 1,03 сут, 95% ДИ — 1,72—0,34, $p=0,003$) [69] (рис. 5).

Заключение

Проведенный систематический анализ показал, что повышение обеспеченности цинком, магнием и другими микронутриентами (витамины D, A, E, C, PP, фолаты) полезно для профилактики «цитокинового шторма» при COVID-19 и для компенсации коморбидных патологий. Адекватная компенсация коморбидных состояний важна прежде всего потому, что смертность от COVID-19 чаще всего происходит у полиморбидных пациентов.

Для компенсации дефицита цинка следует применять органические соли цинка, характеризующиеся хорошей органолептикой, высокой биодоступностью и низкой токсичностью (например, цитрат цинка). Цитрат-ион способствует более эффективному транспорту цинка внутрь клеток посредством специальных цитратных ионно-транспортных каналов. При COVID-19, как и при гриппе, рекомендуется обильное теплое питье. Поэтому цинк лучше использовать в виде раствора для питья. Для приготовления такого раствора можно использовать Цинкит. В шипучей таблетке Цинкит содержится 10 мг элементарного цинка в составе сульфата цинка, а также лимонная кислота. При растворении таблетки Цинкита в воде сульфат цинка диссоциирует на катион цинка Zn²⁺ и сульфат-анион SO₄²⁻, а лимонная

К статье *О.А. Громовой и И.Ю. Торшина* «Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19»

To the article by *Gromova O.A. and Torshin I.Yu.* «The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19»



Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19.

Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций. Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы, синдромы и соответствующие биологические процессы.

Fig. 1. A metric chart showing the «map» of molecular pathophysiology of COVID-19.

The distance between points corresponding to terms is inversely proportional to the joint occurrence of terms in the studied sample of publications. ICD-10 diagnoses, individual symptoms, syndromes, and the appropriate biological processes are given.



К статье *О.А. Громовой и И.Ю. Торшина* «Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19»

To the article by *Gromova O.A. and Torshin I.Yu.* «The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19»

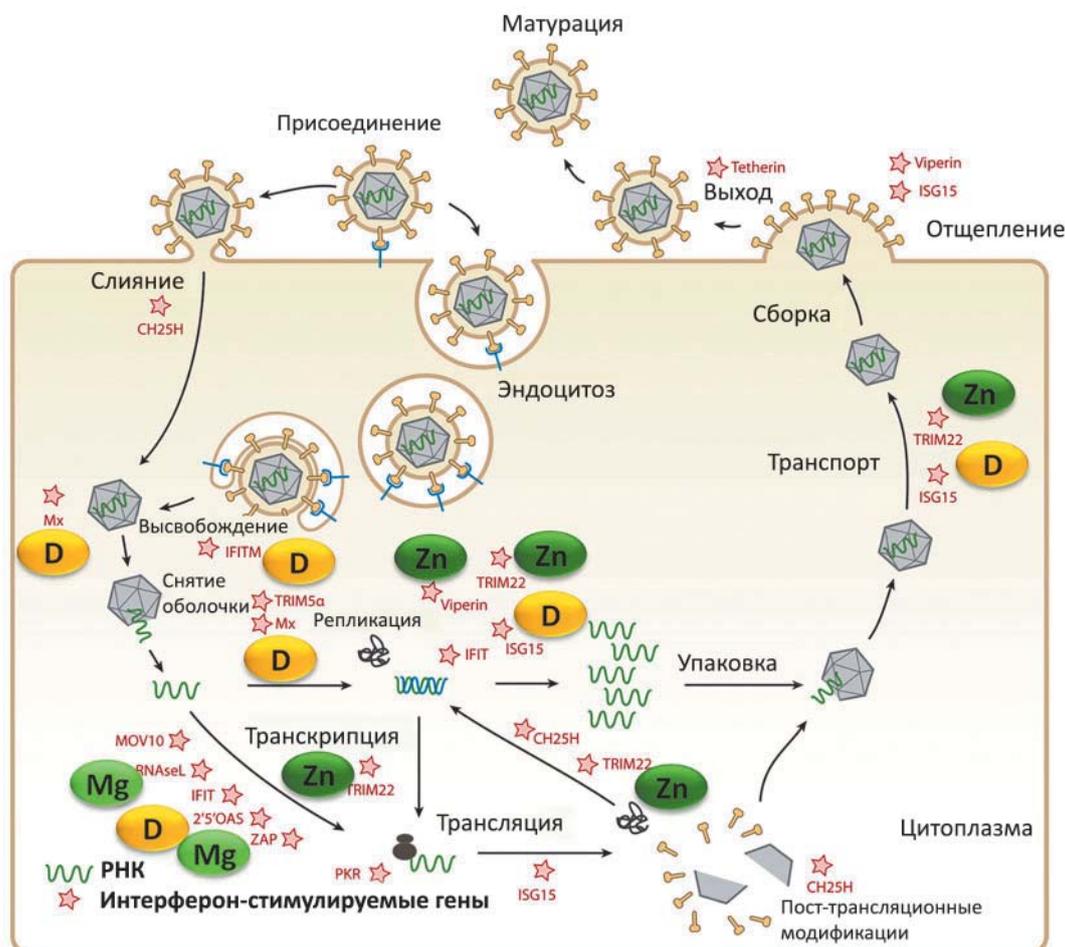


Рис. 2. Механизмы интерферонзависимой противовирусной защиты, жизненный цикл РНК-вирусов и соответствующие микронутриенты.

Звездочками отмечены гены, экспрессия которых стимулируется интерферонами-I. Эффекты воздействия витамина D на экспрессию соответствующих белков описаны в одном из последующих разделов.

Fig. 2. Mechanisms of interferon-dependent antiviral protection, the life cycle of RNA viruses and the appropriate micronutrients.

Asterisks indicate genes whose expression is stimulated by interferons-I. The vitamin D effects on the expression of the corresponding proteins are described in one of the following sections.



К статье *О.А. Громовой и И.Ю. Торшина* «Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19»

To the article by *Gromova O.A. and Torshin I.Yu.* «The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19»

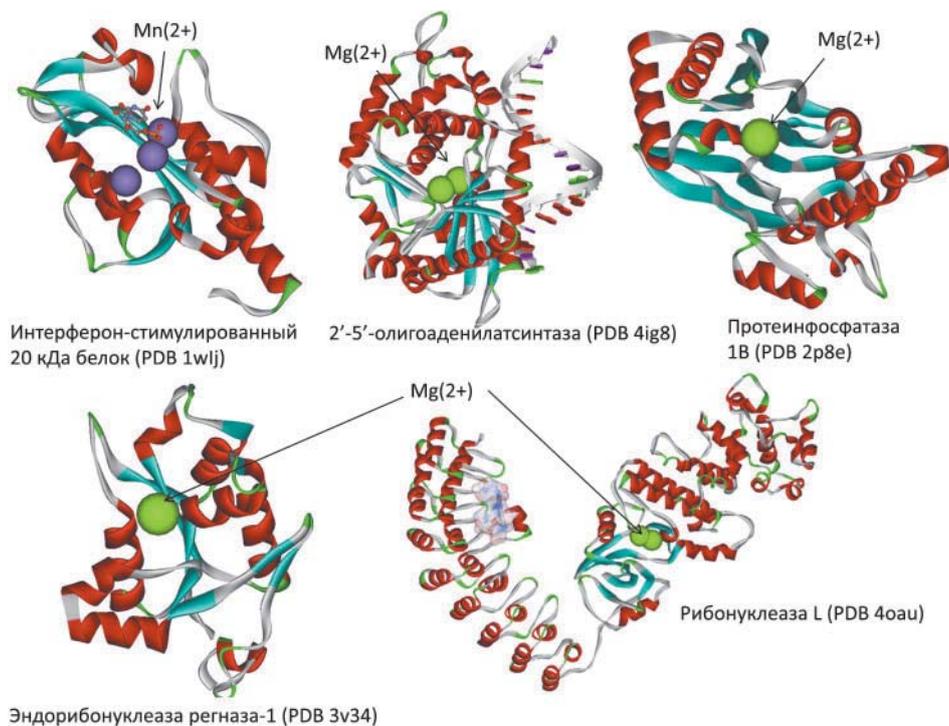


Рис. 3. Пространственные структуры магнийсодержащих белков защиты от РНК-вирусов.
Fig. 3. Spatial structures of magnesium-containing protection proteins from RNA viruses.

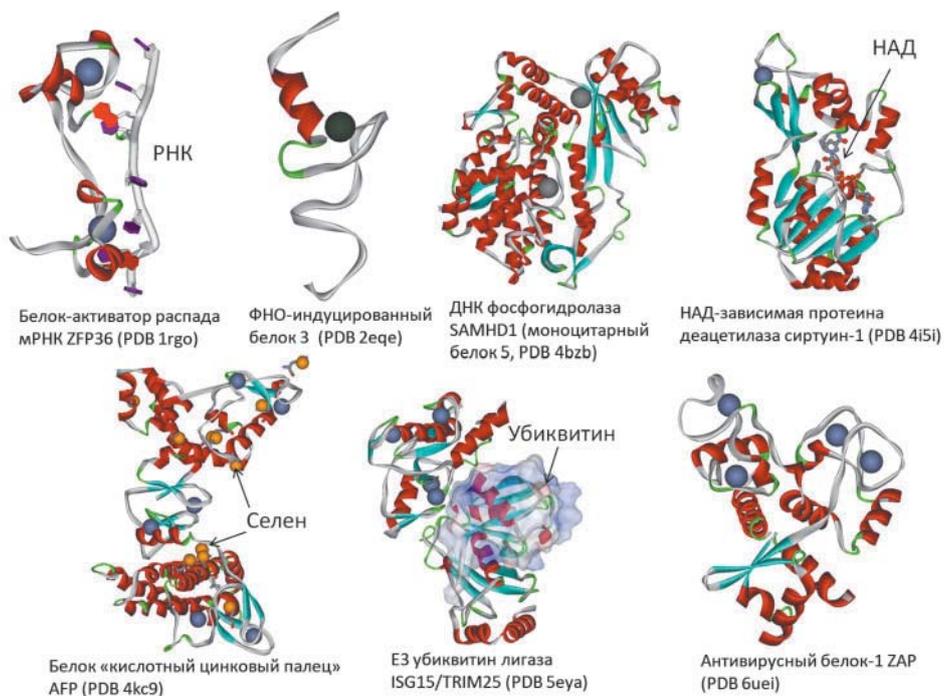


Рис. 4. Пространственные структуры цинксодежащих белков защиты от РНК-вирусов. Ионы цинка показаны в виде сфер.
Fig. 4. Spatial structures of zinc-containing proteins protecting against RNA-viruses. Zinc ions are shown as spheres.



К статье *О.А. Громовой и И.Ю. Торшина* «Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19»

To the article by *Gromova O.A. and Torshin I.Yu.* «The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19»

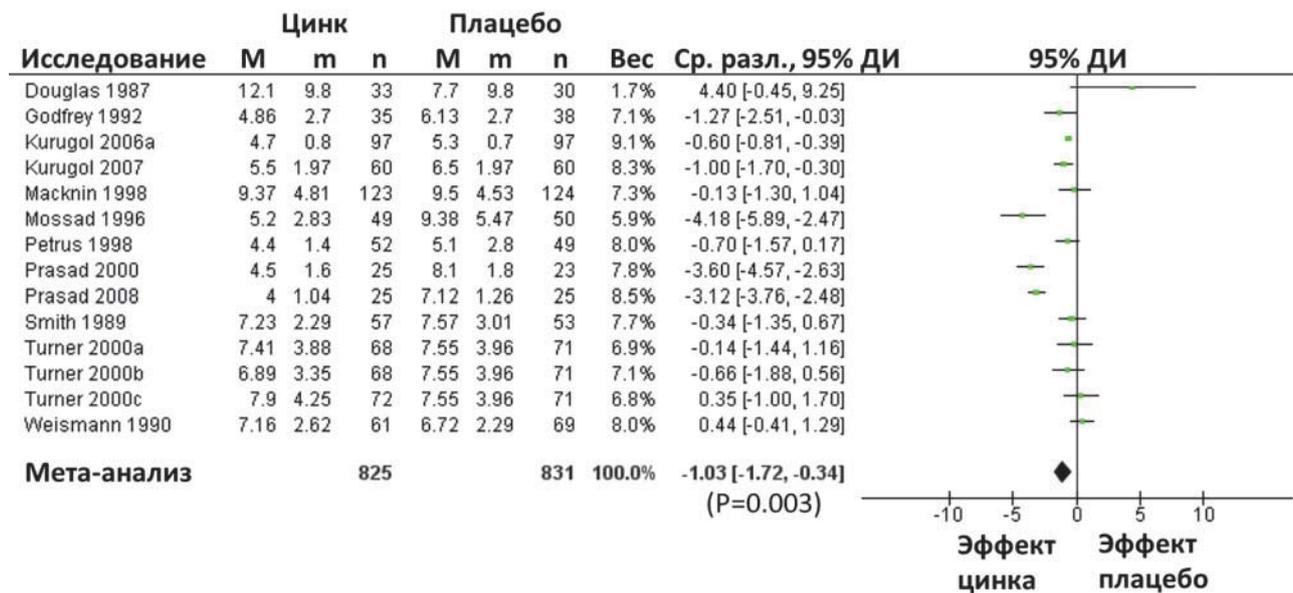


Рис. 5. Метаанализ исследований продолжительности симптомов ОРВИ при приеме цинка.

По оси ординат — эффект плацебо. Продолжительность течения ОРВИ трансформировалась в относительную шкалу, продолжительность в группе плацебо составила 100%. По оси абсцисс — 95% ДИ для эффекта цинка, квадраты в середине горизонтальных линий — среднее значение эффекта в конкретном исследовании. Размеры квадратов обозначают относительный вес исследований.

Fig. 5. Meta-analysis of the duration of ARI symptoms in zinc intake.

Axis of ordinate — placebo effect. Duration of ARI flow was transformed into relative scale, duration in placebo group was 100%. On the abscissa axis — 95% confidence interval for zinc effect, squares in the middle of horizontal lines — average value of the effect in a particular study. Square sizes indicate the relative weight of the study.

кислота образует цитрат-ионы. Катионы Zn^{2+} взаимодействуют с цитрат-ионами, образуя устойчивые комплексы, которые всасываются через цитратные каналы эпителиоцитов ЖКТ. В результате происходит достаточно быстрое повышение уровней ионов Zn^{2+} в крови, в Т-лимфоцитах и в других клетках иммунной системы.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 18-07-10122 и 18-07-00929.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, Usmani AM, Hajjar W, Ahmed N. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2012-2019. https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20379
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Rep*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6>
- Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, Kumar S, Bhat-tacharya A, Kumar H, Bansal S, Medhi B. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(1):56-65. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen H, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
- Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, Huang F, Ren L, Liu L, Zhou YW. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 COVID-19 and Its Research Progress in Forensic Toxicology. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020;36(2). <https://doi.org/10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001>
- Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):117-123. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.109>
- Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Хаббаршев А., Карпучин Д., Кудрин А., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(2):5-15. Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, Kalacheva AG, Hababshayev A, Karpuchin D, Kudrin A, Yudina NV, Egorova EYu, Belinskaya AY, Grishina TR, Gromov AN, Fedotova LE, Rudakov KV, Gromova OA. Obespechennost' mikronutrientami i zhenskoe zdorov'e: intellektual'nyj analiz kliniko-epidemiologicheskikh dannyh. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(2):5-15. (In Russ.)
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустян А.Н., Курицына Н.А., Лавров Н.В., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Семенов В.А., Малявская С.И., Лебедев А.В., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Рудаков К.В. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:160-173. Torshin IYu, Gromova OA, Tetrushvili NK, Kodencova VM, Galustyan AN, Kuricyna NA, Lavrov NV, Grishina TR, Limanova OA, Kalacheva AG, Fedotova LE, Lapochkina NP, Kerimkulova NV, Mozgovaya EV, Tapil'skaya NI, Semenov VA, Malyavskaya SI, Lebedev AV, Frolova DE, Rubashkina AN, Rudakov KV. Metricheskij analiz sootnoshenij komorbidnosti mezhdu nevnashivaniem, endometriozom, narusheniyami menstrual'nogo cikla i mikronutrientnoj obespechennost'yu v skrininge zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;5:160-173. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5>
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Малявская С.И., Тетруашвили Н.К., Серов В.Н., Коденцова В.М., Мозговая Е.В., Грачева О.Н. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. 2018;6(1):10-23. Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN, Grishina TR, Kalacheva AG, Kerimkulova NV, Limanova OA, Malyavskaya SI, Tetrushvili NK, Serov VN, Kodencova VM, Mozgovaya EV, Gracheva ON. Intellektual'nyj analiz dannyh po techeniyu i iskhodu beremennosti: roli razlichnykh vitaminno-mineral'nykh kompleksov. *Meditsinskij alfavit. Sovremennaya ginekologiya*. 2018;6(1):10-23. (In Russ.)
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамины и минералы между Сциллой и Харридой: о мiskonцепциях и других чудовищах*. М.: Издательство МЦНМО; 2013. Gromova OA, Torshin IYu. *Vitaminy i mineraly mezhdu Scilloj i Haribdoj: o miskonceptsiyah i drugih chudovishchah*. М.: Izdatel'stvo MCNMO; 2013. (In Russ.)
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Калачева А.Г., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимиров И.С., Чекмарева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6:116-129. Gromova OA, Torshin IYu, Rudakov KV, Grustlivaya UE, Kalacheva AG, Yudina NV, Egorova EYu, Limanova OA, Fedotova LE, Gracheva ON, Nikiforova NV, Satarina TE, Gogoleva IV, Grishina TR, Kuramshina DB, Novikova LB, Lisicyna EYu, Kerimkulova NV, Vladimirova IS, Chekmarova MN, Lyalyakina EV, Shalaeva LA, Taleporovskaya SYu, Siling TB, Semenov VA, Semenova OV, Nazarova NA, Galustyan AN, Sardaryan IS. Nedostatochnost' magniya — dostovernyj faktor riska komorbidnykh sostoyanij: rezul'taty krupnomasshtabnogo skrininga magnievnogo statusa v regionah Rossii. *Farmateka*. 2013;6:116-129. (In Russ.)
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Gromova OA, Torshin IYu. *Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e*. Rukovodstvo. М.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — О.Г., И.Т.

Сбор и обработка материала — И.Т.

Статистическая обработка — И.Т.

Написания текста — О.Г., И.Т.

Редактирование — О.Г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Захарова И.Н. *Витамин D. Смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI, Zaharova IN. *Vitamin D. Smena paradigmy*. М.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
18. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
19. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
20. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-496.
21. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis*. 2013;23(2):319-327.
22. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184-199.
23. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D330-D338.
24. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):558-570. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644>
25. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. 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. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2). <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
26. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(4):215-219. <https://doi.org/10.4161/derm.1.4.9063>
27. Sindel A, Taylor T, Chesney A, Clark W, Fowler AA 3rd, Toor AA. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):134-136. <https://doi.org/10.1111/ejh.13248>
28. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, Ma BY, Liu WY, Huang HH, Yang J, Wang Y, Liu HY, Xu D, Wang JT, Yang JY, Pan HQ, Zou SQ, Li FJ, Lei JQ, Li X, He Q, Gu Y, Qi XL. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):148-152. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003>
29. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
30. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
31. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020;2:13993003.00547-2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
32. Sanjuan R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral mutation rates. *J Virol*. 2010;84(19):9733-9748. <https://doi.org/10.1128/JVI.00694-10>
33. Torshin IYu, Gromova OA. *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. Nova Biomedical Books, NY, USA; 2009.
34. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;1:12-21. Gromova OA, Torshin IYu, Spirichev VB. *Polnogenomnyj analiz sajtov svyazyvaniya receptora vitamina D ukazyvaet na shirokij spektr potencial'nyh primenenij vitamina D v terapii*. *Medicinskij sovet*. 2016;1:12-21. (In Russ.).
35. Donovan J, Dufner M, Korennykh A. Structural basis for cytosolic double-stranded RNA surveillance by human oligoadenylate synthetase 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(5):1652-1657. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218528110>
36. Rebouillat D, Hovnanian A, Marie I, Hovanessian AG. The 100-kDa 2',5'-oligoadenylate synthetase catalyzing preferentially the synthesis of dimeric pppA2'p5'A molecules is composed of three homologous domains. *J Biol Chem*. 1999;274(3):1557-1565. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.3.1557>
37. Wang L, Zhu S, Xu G, Feng J, Han T, Zhao F, She YL, Liu S, Ye L, Zhu Y. Gene Expression and Antiviral Activity of Interleukin-35 in Response to Influenza A Virus Infection. *J Biol Chem*. 2016;291(32):16863-16876. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.693101>
38. Siddiqui MA, Mukherjee S, Manivannan P, Malathi K. RNase L Cleavage Products Promote Switch from Autophagy to Apoptosis by Caspase-Mediated Cleavage of Beclin-1. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17611-17636. <https://doi.org/10.3390/ijms160817611>
39. Zhao Y, Liang L, Fan Y, Sun S, An L, Shi Z, Cheng J, Jia W, Sun W, Mori-Akiyama Y, Zhang H, Fu S, Yang J. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1. *Cell Signal*. 2012;24(11):2197-2204. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.06.017>
40. Feng J, De Jesus PD, Su V, Han S, Gong D, Wu NC, Tian Y, Li X, Wu TT, Chanda SK, Sun R. R1OK3 is an adaptor protein required for IRF3-mediated antiviral type I interferon production. *J Virol*. 2014;88(14):7987-7997. <https://doi.org/10.1128/JVI.00643-14>
41. Shan J, Wang P, Zhou J, Wu D, Shi H, Huo K. R1OK3 interacts with caspase-10 and negatively regulates the NF-kappaB signaling pathway. *Mol Cell Biochem*. 2009;332(1-2):113-120. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0180-8>
42. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Назаренко А.Г. Систематический анализ ролей микроэлементов в профилактике и терапии хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(6):27-25. Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, Nazarenko AG. *Sistematischej analiz rolej mikroelementov v profilaktike i terapii hronicheskoj serdечноj nedostatocnosti*. *Kardiologiya*. 2019;59(6):27-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.10262>
43. Ran Y, Zhang J, Liu LL, Pan ZY, Nie Y, Zhang HY, Wang YY. Autoubiquitination of TRIM26 links TBK1 to NEMO in RLR-mediated innate antiviral immune response. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(1):31-43. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjv068>
44. Dong XY, Fu X, Fan S, Guo P, Su D, Dong JT. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. *Biochem J*. 2012;444(3):581-590. <https://doi.org/10.1042/BJ20111890>
45. Mizgalska D, Wegrzyn P, Murzyn K, Kasza A, Koj A, Jura J, Jarzab B, Jura J. Interleukin-1-inducible MCP1 protein has structural and functional properties of RNase and participates in degradation of IL-1beta mRNA. *FEBS J*. 2009;276(24):7386-7399. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07452.x>
46. Nakatsuka Y, Vandenbon A, Mino T, Yoshinaga M, Uehata T, Cui X, Sato A, Tsujimura T, Suzuki Y, Sato A, Handa T, Chin K, Sawa T, Hirai T, Takeuchi O. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immunessystems to protect against pneumonia. *Mucosal Immunol*. 2018;11(4):1203-1218. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0024-5>
47. Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H, Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A. ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIG-I during antiviral responses. *Nat Immunol*. 2011;12(1):37-44. <https://doi.org/10.1038/ni.1963>
48. Hausburg MA, Doles JD, Clement SL, Cadwallader AB, Hall MN, Blackshear PJ, Lykke-Andersen J, Olwin BB. Post-transcriptional regulation of satellite cell quiescence by TTP-mediated mRNA decay. *Elife*. 2015;4:e03390. <https://doi.org/10.7554/eLife.03390>
49. White TE, Brandariz-Nunez A, Martinez-Lopez A, Knowlton C, Lenzi G, Kim B, Ivanov D, Diaz-Griffero F. A SAMHD1 mutation associated with Aicardi-Goutieres syndrome uncouples the ability of SAMHD1 to restrict

- HIV-1 from its ability to downmodulate type I interferon in humans. *Hum Mutat.* 2017;38(6):658-668.
https://doi.org/10.1002/humu.23201
50. Emmons J, Townley-Tilson WH, Deleault KM, Skinner SJ, Gross RH, Whitfield ML, Brooks SA. Identification of TTP mRNA targets in human dendritic cells reveals TTP as a critical regulator of dendritic cell maturation. *RNA.* 2008;14(5):888-902.
https://doi.org/10.1261/rna.748408
 51. Li L, Soetandyo N, Wang Q, Ye Y. The zinc finger protein A20 targets TRAF2 to the lysosomes for degradation. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(2):346-353.
https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2008.09.013
 52. Garg AV, Amaty N, Chen K, Cruz JA, Grover P, Whibley N, Conti HR, Hernandez Mir G, Sirakova T, Childs EC, Smithgall TE, Biswas PS, Kolls JK, McGeachy MJ, Kolattukudy PE, Gaffen SL. MCP1P1 Endoribonuclease Activity Negatively Regulates Interleukin-17-Mediated Signaling and Inflammation. *Immunity.* 2015;43(3):475-487.
https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.021
 53. Xu J, Peng W, Sun Y, Wang X, Xu Y, Li X, Gao G, Rao Z. Structural study of MCP1P1 N-terminal conserved domain reveals a PIN-like RNase. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(14):6957-6965.
https://doi.org/10.1093/nar/gks359
 54. Chuang TH, Ulevitch RJ, Triad3A, an E3 ubiquitin-protein ligase regulating Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2004;5(5):495-502.
https://doi.org/10.1038/ni1066
 55. Kim ET, Roche KL, Kulej K, Spruce LA, Seeholzer SH, Coen DM, Diaz-Griffero F, Murphy EA, Weitzman MD. SAMHD1 Modulates Early Steps during Human Cytomegalovirus Infection by Limiting NF- κ B Activation. *Cell Rep.* 2019;28(2):434-448.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.027
 56. Py B, Slomianny C, Auberger P, Petit PX, Benichou S. Siva-1 and an alternative splice form lacking the death domain, Siva-2, similarly induce apoptosis in T lymphocytes via a caspase-dependent mitochondrial pathway. *J Immunol.* 2004;172(7):4008-4017.
https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.7.4008
 57. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176.
https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176
 58. Mocchegiani E, Malavolta M, Muti E, Costarelli L, Cipriano C, Piacenza F, Tesi S, Giacconi R, Lattanzio F. Zinc, metallothioneins and longevity: interrelationships with niacin and selenium. *Curr Pharm Des.* 2008;14(26):2719-2732.
https://doi.org/10.2174/138161208786264188
 59. Chand N, Naz S, Khan A, Khan S, Khan RU. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. *Int J Biometeorol.* 2014;58(10):2153-2157.
https://doi.org/10.1007/s00484-014-0815-7
 60. Feldmann HR, Williams DR, Champagne JD, Lehenbauer TW, Aly SS. Effectiveness of zinc supplementation on diarrhea and average daily gain in pre-weaned dairy calves: A double-blind, block-randomized, placebo-controlled clinical trial. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219321.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219321
 61. Wang L, Qiao X, Zhang S, Qin Y, Guo T, Hao Z, Sun L, Wang X, Wang Y, Jiang Y, Tang L, Xu Y, Li Y. Porcine transmissible gastroenteritis virus non-structural protein 2 contributes to inflammation via NF-kappaB activation. *Virulence.* 2018;9(1):1685-1698.
https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1536632
 62. Wei Z, Burwinkel M, Palissa C, Ephraim E, Schmidt MF. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. *Vet Microbiol.* 2012;160(3-4):468-472.
https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.06.019
 63. Yalcin SS, Engur-Karasimav D, Alehan D, Yurdakok K, Ozkutlu S, Coskun T. Zinc supplementation and TNF-alpha levels in vaccinated cardiac patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(2):85-90.
https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.03.002
 64. Ong CL, Walker MJ, McEwan AG. Zinc disrupts central carbon metabolism and capsular biosynthesis in *Streptococcus pyogenes*. *Sci Rep.* 2015;5:10799.
https://doi.org/10.1038/srep10799
 65. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии.* М.: МЦНМО; 2012.
Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyj analiz dannyh v molekulyarnoy farmakologii.* М.: МСНМО; 2012. (In Russ.).
 66. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;2:137244.
https://doi.org/10.1172/JCI137244
 67. Ghaffari J, Khalilian A, Salehifar E, Khorasani E, Rezaii MS. Effect of zinc-supplementation in children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2014;20(6):391-396.
 68. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD001364.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD001364.pub4
 69. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J.* 2011;5:51-58.
https://doi.org/10.2174/1874306401105010051

Получена 20.04.20

Received 20.04.20

Принята в печать 22.04.20

Accepted 22.04.20