

Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19

*И. С. СИМУТИС¹, Г. А. БОЯРИНОВ¹, М. Ю. ЮРЬЕВ²,
Д. С. ПЕТРОВСКИЙ², А. Л. КОВАЛЕНКО³, С. А. ПАРФЕНОВ⁴

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Possibilities of Hyperinflammation Correction in COVID-19

*IONAS S. SIMUTIS¹, GENNADY A. BOYARINOV¹, MIKHAIL YU. YURIEV²,
DMITRY S. PETROVSKY², ALEKSEY L. KOVALENKO³, SERGEY A. PARFENOV⁴

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia

³ Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

⁴ North-West Institute of Management, branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние меглюмина натрия сукцината на выраженность синдрома системного воспалительного ответа при его применении в комплексной терапии у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Материал и методы. Проанализированы клинико-лабораторные данные 12 пациентов с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнённая внебольничной двухсторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией». Всем пациентам проводилась интенсивная терапия с ограниченным объёмом водной нагрузки в условиях отделения реанимации в соответствии с рекомендациями МЗ РФ. Семь пациентов (группа наблюдения) получили в составе терапии полиэлектролитный раствор, содержащий меглюмина натрия сукцинат (Реамберин) в суточной дозе 5 мл/кг в течение всего срока нахождения в ОРИТ (3–10 дней). Группа контроля была сформирована из 5 пациентов, получивших аналогичный объём обычного полиэлектролитного раствора, не содержащего метаболически активных субстратов. Исследование носило пилотный характер что объясняется малой выборкой пациентов. Измерялись лабораторные показатели артериальной и венозной крови на этапах: 1) при поступлении в ОРИТ; 2) через 2–4 ч после завершения инфузии Реамберина; 3) через 8–12 ч после введения препарата; 4) спустя 24 ч после начала интенсивной терапии. На 28-й день наблюдения оценивали летальность и частоту тромботических осложнений в группах. Наличие эффекта терапевтического вмешательства устанавливали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA).

Результаты. Отмечено положительное влияние исследуемого препарата на выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на фоне проводимой этиотропной терапии. Критериями эффективности служили коррекция гиперфибриногенемии, нормализация количества тромбоцитов, снижение уровня С-реактивного белка, ферритина, лейкоцитоза. Отмечалось достоверное уменьшение частоты тромбозомболических событий в течение 28 сут лечения, а также сокращение сроков нахождения пациентов в ОРИТ.

Заключение. По результатам пилотного исследования можно предположить, что антигипоксический и антирадикальный эффекты препарата способствуют уменьшению лёгочного и системного эндотелиита, характерного для тяжёлых форм заболевания, и как следствие — сдерживает развитие синдрома системного воспалительного ответа. Полученные данные могут служить основанием для дальнейших более углублённых исследований.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа; ССВО; цитокиновый шторм; SARS-CoV-2, COVID-19; меглюмина натрия сукцинат

Для цитирования: Симутис И. С., Бояринов Г. А., Юрьев М. Ю., Петровский Д. С., Коваленко А. Л., Парфенов С. А. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 40–48. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-48.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of sodium meglumine succinate on the severity of the systemic inflammatory response syndrome when used in complex therapy in patients with severe COVID-19.

Material and Methods. The clinical and laboratory data of 12 patients with the diagnosis «Novel coronavirus infection COVID-19 complicated by community-acquired bilateral polysegmental interstitial pneumonia» were analyzed. All patients underwent intensive therapy with a limited volume of water load in the intensive care unit in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Seven patients (observation group) received a polyelectrolyte solution containing meglumine sodium succinate (Reamberin) as part of the therapy at a daily dose of 5 ml/kg during the entire period of stay in the

ICU (3–10 days). The control group included 5 patients who received a similar volume of a conventional polyelectrolyte solution containing no metabolically active substrates. The study was pilot in nature due to the small number of patients. The laboratory parameters of arterial and venous blood were measured at the following stages: 1) upon admission to the ICU; 2) 2–4 hours after the completion of Reamberin infusion; 3) 8–12 hours after drug administration; 4) 24 hours after the start of intensive care. Mortality rate and the incidence of thrombotic complications in the groups were assessed on the 28th day of observation. The presence of the therapeutic intervention effect was established using multivariate analysis of variance (MANOVA).

Results. A positive effect of the study drug on the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) against the background of ongoing etiotropic therapy was noted. Efficiency criteria were the correction of hyperfibrinogenemia, normalization of the platelet count, decrease in the level of C-reactive protein, ferritin, and leukocytosis. A significant decrease in the frequency of thromboembolic events was observed within 28 days of treatment, as well as a reduction in the length of time the patients spent in the ICU.

Conclusion. Based on the results of the pilot study, it can be assumed that the antihypoxic and antiradical effects of the drug contribute to the reduction of pulmonary and systemic endotheliitis, which is characteristic of severe forms of the disease and, as a result, inhibits the development of the systemic inflammatory response syndrome. The data obtained can serve as a basis for further in-depth studies.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome; SIRS; cytokine storm; SARS-CoV-2, COVID-19; meglumine sodium succinate

For citation: Simutis I. S., Boyarinov G. A., Yuriev M. Yu., Petrovsky D. S., Kovalenko A. L., Parfenov S. A. Possibilities of hyperinflammation correction in COVID-19. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 40–48. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-48.

Введение

Во многом сходный у пациентов различных возрастных, гендерных, коморбидных групп, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) при тяжёлом течении COVID-19 характеризуется прогрессирующей лимфопенией, гиперфибриногенемией, ростом содержания в плазме провоспалительных белков (в том числе IL-6), продуктов деградации фибрина, нарастающей тромбоцитопенией, разнонаправленными изменениями временных коагуляционных тестов и, ожидаемо, увеличением риска тромботических осложнений [1]. Все больше доказательств того, что полиорганное повреждение, наблюдаемое при COVID-19, является следствием ССВО-индуцированного эндотелиита [2].

Перечень предлагаемых противовоспалительных компонентов терапии ССВО при COVID-19 постоянно пополняется: интерферон лямбда (IFN- λ) [3], глюкокортикоиды [4], иммуноглобулины [5], антагонисты IL-1 и IL-6 [6, 7], блокаторы или антагонисты рецепторов IFN- $\alpha\beta$ [8], хлорохин [9], улинастатин [10], ингибиторы OхPL [11], блокаторы TNF [12], агонисты S1PR1 [13], мезенхимальные стволовые клетки [14], методы экстракорпоральной детоксикации [15, 16]. Применение вышеуказанных средств, в ряде случаев имеющее характер цитостатической терапии, способствует снижению смертности и предлагается в качестве крайней меры [17]. Вместе с тем, полиэтиологичность ССВО при COVID-19, его тесная эндотелий-опосредованная связь с активацией коагуляции, прогрессирующая гипоксия, опосредованная всеми видами гипоксии эндогенная интоксикация определяют снижение эффективности лечебно-профилактических мероприятий, способствуя утяжелению полиорганной недостаточности и увеличению частоты нежелательных исходов. Увеличение дозировки противовоспалительных средств, а

также их комбинация не всегда решают данную проблему, а в ряде случаев, напротив, могут увеличить риски неблагоприятных событий из-за побочных эффектов. Поэтому дальнейший поиск патогенетически обоснованных терапевтических решений для коррекции ССВО у данной категории пациентов остаётся актуальной задачей.

В качестве средства, сочетающего в себе антигипоксический, дезинтоксикационный и органопротективный эффект, привлёк наше внимание раствор меглюмина натрия сукцинат (Реамберин, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург). Ранее была показана эффективность применения данного препарата при терапии ССВО при абдоминальном сепсисе [18], гнойно-септической патологии [19] и гриппе [20].

Цель исследования: оценить влияние меглюмина натрия сукцината на выраженность ССВО у пациентов с тяжёлой формой новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19.

Материал и методы

Проанализированы данные 12 пациентов с диагнозом «НКИ COVID-19 (подтверждено ПЦР), тяжёлая форма U07.1. Осложнение: Двусторонняя полисегментарная пневмония», получавших лечение в ГБУЗ НО «ГКБ № 30» (г. Нижний Новгород) в период с 04.2020 г. по 09.2020 г.

Исследование носило пилотный характер, что было обусловлено одним медицинским центром, периодом наблюдения и критериями отбора для исключения значимых межгрупповых различий. Согласно дизайну исследования, в исследуемую когорту включались пациенты с исходной тяжестью состояния 4–6 баллов по шкале NEWS, не имеющие на момент включения показаний к инвазивной ИВЛ.

В группу исследования были включены 7 пациентов: в комплекс инфузионной терапии с целью коррекции эндотоксикоза был включен Реамберин: 5 мл/кг с соблюдением требований нулевого или отрицательного водного баланса. Препарат вводился в течение 2 ч, под контролем клинических и лабораторных показателей, ежедневно, на протяжении всего периода лечения в ОРИТ. В контрольной группе объём инфузий был аналогичным за счёт полиэлектrolитных растворов, не содержащих метаболически активных субстратов (сукцинат, фумарат, малат). Лечение всех па-

Демографические и клинические данные групп лечения Demographic and Clinical Data of Treatment Groups

Критерий	Контрольная группа, (min; max)	Исследуемая группа, (min; max)	Максимально значимые различия, <i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>	5	7	
Пол, мужчины	3 (80,1%)	2 (68,8%)	0,75
Возраст, лет	61 [40; 73]	57 [38; 70]	0,89
Исходный NEWS [размах]	5,2 [4; 6]	5,5 [4; 6]	0,88
NYHA, медиана, [размах]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,89
Нарушения ритма сердца	1 (20,0%)	2 (28,6%)	0,81
Сахарный диабет 2 типа	2 (40,0%)	3 (42,9%)	0,74
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	1 (20,0%)	1 (14,3%)	0,87
Индекс массы тела >30,0	2 (40,0%)	3 (42,9%)	0,74
Объём поражения лёгких по КТ, балл	3 (80%) 4 (20%)	3 (85,7%) 4 (14,3%)	0,81

циентов проводилось в соответствии с актуальными «Временными методическими рекомендациями МЗ РФ» и включало профилактическую антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином (5000 ед. внутривенно 3 раза/сут).

Критерии включения: 1) установленная пневмония COVID-19 с комбинированной верификацией инфекции в соответствии со стандартными подходами; 2) время от момента установки диагноза до включения в исследование не более 24 ч; 3) возраст 18–75 лет; 4) исходная тяжесть состояния по шкале News 4–6 баллов; 5) отсутствие фактов одновременного приёма препаратов антиоксидантного и антигипоксического действия; 6) госпитализация в ОРИТ стационара в течение первых 4 ч после поступления.

Критерии исключения: 1) наличие ранее установленных онкологических заболеваний; 2) ВИЧ-инфекция; 3) беременность; 4) наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Исследуемая и контрольная группы были сравнимы по признакам, указанным в таблице.

Суточный мониторинг проводился в соответствии с требованиями «Гарвардского стандарта». Исследования показателей гемостаза выполнялись на анализаторе коагулометр автоматический АК-37 (Россия), общий и биохимический анализы крови осуществлялись на автоматических анализаторах Mindray BC-5380 и Mindray BC-200 (Китай). В артериальной и венозной крови пациентов, забранной одновременно из локтевой вены и бедренной артерии, измерялись стандартные показатели, в том числе: лейкоциты и их формула, ферритин, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, тромбоциты. Взятие крови производилось в 4 этапа: 1) при поступлении в ОРИТ; 2) через 2–4 ч после первого введения Реамберина; 3) через 8–12 ч после введения препарата; 4) спустя 24 ч после начала интенсивной терапии.

Оценивались скорость коррекции ССВО на фоне проводимой терапии: коррекция гиперфибриногенемии, нормализация уровня тромбоцитов, снижение уровня С-реактивного белка, ферритина и лейкоцитов. Первичная конечная точка — количество неблагоприятных тромботических осложнений (инсульт, согласно ACS-NSQIP, артериальный тромбоз, диагностированный в соответствии со стандартными критериями, случаи тромбоэмболии лёгочной артерии, инфаркт миокарда), сроки наблюдения в ОРИТ и 28-дневная летальность. Данные собирали в течение 24 ч от поступления (перевода) в ОРИТ госпиталя в четырех фиксированных точках, определённых в дизайне исследования, и фиксировали 28-дневные исходы в виде летальности и осложнений.

Статистические методы. Статистическая обработка полученных данных выполнена в среде IBM SPSS v 23. Шкала анализируемых данных — абсолютная. Основной вопрос перед анализом: существует ли главный эффект взаимодействия факторов «этап исследования» и «группа». В соответствии с выбранными параметрами обработка проведена при помощи MANOVA в режиме общей линейной модели с повторными измерениями. В качестве многомерного критерия выбран след Пиллаи (*V*) как наиболее мощный. Для уточнения влияния значимых эффектов факторов

и/или ковариаты оценивались результаты ANOVA и анализа трендов. Величина эффекта оценивалась по проценту объяснённой дисперсии (η^2). В соответствии с целью исследования выполнялся поиск различий в динамике показателей между группами, что можно установить при выявлении значимого эффекта взаимодействия факторов «группа» и «этап исследования». Применимость MANOVA проверялась при помощи критерия М-Бокса. ANOVA повторных измерений проведено при необходимости с поправками на отсутствие сферичности (поправки Гринхауза-Гайссера и Хайн-Фельдта по результатам оценки критериев Моучли и Эпсилон). При выявлении значимых эффектов уточнение конкретных межгрупповых или межэтапных различий проведено при помощи парного *t*-критерия Стьюдента (с поправкой на отсутствие равенства дисперсий по критерию Левене) и критерия Шидака, соответственно. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза выбран $p < 0,05$. Значение $0,05 \leq p < 0,1$ свидетельствовало о статистической тенденции.

Результаты и обсуждение

По результатам MANOVA выявлено значительное влияние факторов «группа» и «этап исследования» на дисперсию показателей на высоком уровне статистической значимости ($V=1,941$; $F=2,819$; $p < 0,001$), показатель «эта-квадрат» равен 0,398, что соответствует 64,7% объяснённой дисперсии. Наличие такого результата говорит о статистически значимом вкладе инфузии изучаемого препарата в динамику показателей ССВО и позволяет анализировать результаты более детально.

Начало терапии пациентов с НКИ сопровождалось ростом лейкоцитоза, более выраженном в группе контроля. Отмечен как значимый эффект взаимодействия факторов группировки и динамики ($F=4,146$; $p=0,014$; $\eta^2 \rightarrow 29,3\%$), так и фактора динамики ($F=5,095$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 33,8\%$) (рис. 1). Отмечено достоверное влияние исследуемого препарата, при этом максимальные межгрупповые различия по уровню лейкоцитоза определялись вскоре после инфузии Реамберина, составив в среднем 28,3%. На фоне начала терапии отмечен прирост лейкоцитоза, но был более отсроченным и составлял в среднем 28,0% по сравнению с исходными показателями, тогда как вышеописанный прирост исходного лейкоцитоза на фоне традиционной терапии (контрольная группа) был более значим и составлял в среднем 39,2% ($I-J=3,767$; $p=0,013$).

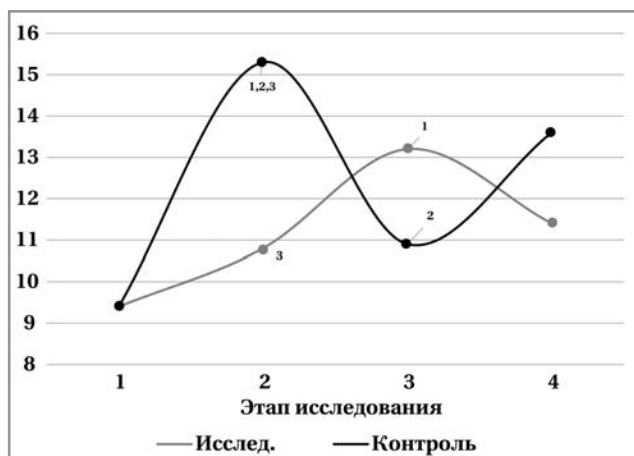


Рис. 1. Лейкоцитоз венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии, $\times 10^9$.

Примечание. Здесь и далее ¹ — достоверное отличие относительно исходных данных ($p < 0,05$); ² — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$); ³ — достоверное межгрупповое отличие ($p < 0,05$).

Fig. 1. Leukocytosis of venous blood against the background of various schemes of infusion therapy, $\times 10^9$.

Note. ¹ — significant difference relative to the initial data ($P < 0.05$), ² — significant difference from the previous stage of the study ($P < 0.05$), ³ — significant intergroup difference ($P < 0.05$).

На 4-м этапе исследования (через 24 ч от начала терапии) различия нивелировались, что могло быть как следствием большого разброса значений показателя, так и снижением выраженности антигипоксического эффекта экзогенного сукцината. Таким образом, инфузия Реамберина может способствовать сглаживанию инициального лейкоцитоза в ответ на начало комплексной противовирусной терапии.

В ходе сравнительного изучения динамики лейкоформулы было установлено, что применение меглюмина натрия сукцината оказало наиболее значимый эффект на содержание нейтрофилов ($F=5,884$; $p=0,036$; $\eta^2 \rightarrow 37,0\%$), преимущественно на втором этапе исследования ($t=3,657$; $p < 0,01$). При этом есть тенденция к взаимодействию факторов «группа» и «этап исследования» ($F=2,841$; $p=0,055$; $\eta^2 \rightarrow 22,1\%$), которая выражалась в разнонаправленных изменениях в изучаемых группах на данном этапе. Так, по сравнению с исходными показателями, в исследуемой группе отмечен прирост нейтрофилов в среднем на 5,5%, тогда как в группе стандартной терапии вышеуказанный показатель, напротив, снижался в среднем на 1,6%. Эти различия, по аналогии с динамикой лейкоцитоза, нивелировались перед очередным введением препарата на 4-м этапе исследования.

Обнаружены значимые эффекты как группового фактора ($F=6,379$; $p=0,030$; $\eta^2 \rightarrow 38,9\%$), так и фактора этапа исследования ($F=3,580$; $p=0,046$; $\eta^2 \rightarrow 26,4\%$) в динамике показателей лимфоцитоза

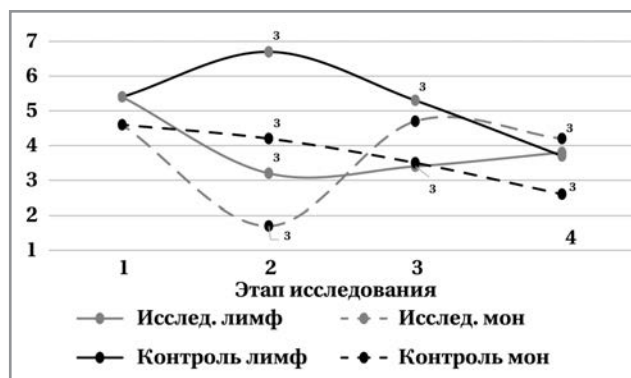


Рис. 2. Динамика лимфоцитов и моноцитов венозной крови (в %) на фоне различных схем инфузионной терапии.

Fig. 2. Dynamics of lymphocytes and monocytes of venous blood (%) against the background of various schemes of infusion therapy.

(рис. 2). Как видно из графиков, в группах определяется схожая тенденция к уменьшению лимфоцитов к концу первых суток лечения, при этом межгрупповые различия в динамике наиболее выражены через 2–4 ч после инфузии Реамберина ($t=-8,049$; $p < 0,001$) и сохраняются вплоть до 3-го этапа исследований ($t=-3,830$; $p < 0,01$). Таким образом, инфузия Реамберина оказывает влияние на динамику относительного содержания лимфоцитов в группах.

На моноцитоз оказывает значимый эффект взаимодействие факторов этапа исследования, а также инфузии Реамберина ($F=3,310$; $p=0,033$; $\eta^2 \rightarrow 24,9\%$). Группы значимо отличаются на втором ($t=-2,610$; $p=0,026$) и четвертом ($t=2,646$; $p=0,024$) этапах (см. рис. 2). С учётом разнонаправленных тенденций можно предположить, что эффект от применения Реамберина есть, однако он в клиническом плане трудно объясним.

Исследование концентрации маркёров воспаления плазмы крови продемонстрировало сходный с лейкоцитозом, но более стабильный противовоспалительный результат (рис. 3, 4).

Так, концентрация СРБ венозной (V) и артериальной (A) крови изменялась синхронно, при этом межгрупповые различия были значимы и стабильно регистрировались уже со второго этапа наблюдения. На данные показатели влияют по отдельности факторы группировки (СРБ_V: $F=5,752$; $p=0,012$; $\eta^2 \rightarrow 36,5\%$; СРБ_A: $F=8,145$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 44,9\%$) и динамики (СРБ_V: $F=17,071$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 63,1\%$; СРБ_A: $F=15,101$; $p < 0,01$; $\eta^2 \rightarrow 60,2\%$). Как следует из рис. 3, при сопоставимых исходных значениях, в группе, где применялся Реамберин, уровень СРБ как в венозной, так и в артериальной крови становится значимо ниже по сравнению контролем во втором (СРБ_V: $t=-6,092$; $p < 0,001$; СРБ_A: $t=-4,431$; $p < 0,001$) и третьем (СРБ_V: $t=-6,503$; $p < 0,001$; СРБ_A: $t=-7,818$; $p < 0,001$) измерениях.

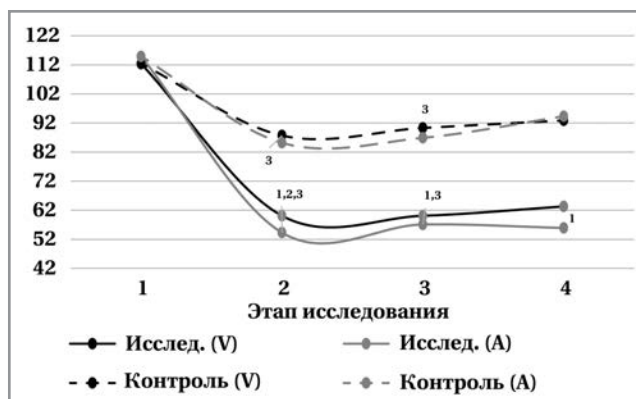


Рис. 3. Динамика СРБ в артериальной (А) и венозной (V) крови на фоне различных схем инфузионной терапии (в мг/л).

Fig. 3. Dynamics of CRP in arterial (A) and venous (V) blood against the background of various regimens of infusion therapy, mg/L.

Снижение в исследуемой группе на втором этапе, по сравнению с первым, значимое (СРБ_V: $I-J=50,2$; $p=0,049$; СРБ_A: $I-J=62,386$; $p=0,012$). Отсутствие эффекта взаимодействия факторов «группа» и «этап исследования» можно объяснить параллельностью линий графиков на этапах 2–4. В связи с этим, а также принимая во внимание отсутствие межгрупповых различий на 4-м этапе эффект от инфузии Реамберина можно расценивать на уровне тенденции.

На содержание ферритина венозной крови оказывает значимый эффект взаимодействие факторов ($F=3,436$; $p=0,029$; $\eta^2=25,6\%$). При этом значимого влияния факторов «группа» и «этап исследования» по отдельности нет. Возможно, это объясняется значительным ($I-J=-27,214$; $p<0,01$) снижением ферритина венозной крови в исследуемой группе ко второму этапу исследования и появлением межгрупповых различий ($t=-3,288$; $p<0,01$). С учётом разнонаправленных тенденций можно считать, что эффект от применения Реамберина есть, однако в клиническом плане он требует дальнейшей оценки на более поздних этапах лечения. На уровень ферритина артериальной крови оказывают значимый эффект взаимодействие факторов ($F=7,663$; $p<0,001$; $\eta^2=43,4\%$), фактор «этап» ($F=17,709$; $p<0,001$; $\eta^2=63,9\%$) и на уровне тенденции — фактор «группа» ($F=4,036$; $p=0,072$; $\eta^2=28,8\%$). Таким образом, общегрупповая динамика вносит намного больший вклад в дисперсию показателя, нежели особенности групп.

Наличие межгрупповых эффектов обусловлено «перекрестом» графиков между первой и второй точками обследования (см. рис. 4), когда при умеренном снижении ферритина в артериальной крови в контрольной группе, в группе применения Реамберина произошло его значительное снижение ($I-J=52,543$; $p<0,01$). При этом

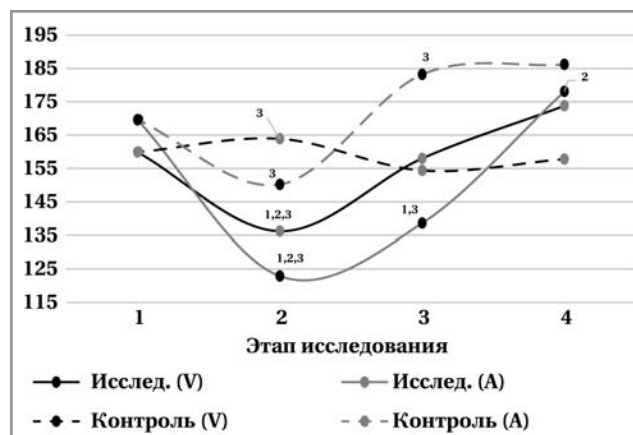


Рис. 4. Динамика ферритина в артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (в мкг/л).

Fig. 4. Dynamics of ferritin in arterial and venous blood against the background of various schemes of infusion therapy ($\mu\text{g/L}$).

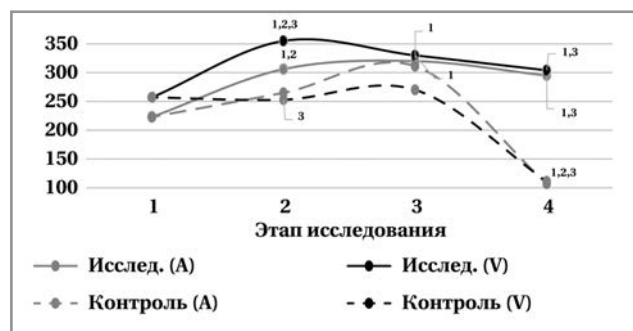


Рис. 5. Число тромбоцитов артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии, ($\times 10^9/\text{л}$).

Fig. 5. The number of platelets in arterial and venous blood against the background of various regimens of infusion therapy, ($\times 10^9/\text{L}$).

дальнейшая динамика в группах мало различается, что во многом повторяет динамику лейкоцитоза, описанную выше, и обуславливает лишь тенденцию влияния исследуемого фактора на суммарную дисперсию показателя на всех этапах исследования. Следует отметить, что, аналогично динамике лейкоцитоза, несмотря на имеющиеся достоверные различия на фоне инфузии меглюмина натрия сукцината, на этапе суточного наблюдения различия между группами нивелируются, что, с одной стороны требует дальнейшего наблюдения, а с другой — повторных регулярных инфузий препарата.

Динамика содержания тромбоцитов в изучаемых группах, также имела повторяемый и выраженный характер (рис. 5). При изучении суммарной динамики уровня тромбоцитов венозной крови выявлен значимый эффект как от факторов «группа» ($F=5,937$; $p=0,035$; $\eta^2=0,373$), «этап ис-

следования» ($F=8,535$; $p<0,001$; $\eta^2=0,460$), так и от сочетанного действия факторов ($F=5,470$; $p<0,01$; $\eta^2=0,312$). При сравнении размера эффектов («группа» объясняет 37,3% дисперсии, «этап исследования» — 46,0%) следует отметить, что групповой фактор оказывает меньшее влияние, чем этап исследования, что говорит о содружественной тенденции в группах, при этом она более выражена в группе терапии Реамберином по сравнению с контролем. Как видно из рис. 5, межгрупповые различия и разница в динамике, скорее всего, обусловлены уменьшением количества тромбоцитов на фоне стандартной терапии и более умеренными изменениями в исследуемой группе. В целом, данное предположение подтверждается значимыми различиями числа тромбоцитов венозной крови на этапе 24 часов исследования ($t=1,685$; ст.св. 10; $p<0,01$) и значимым его сдвигом в контрольной группе через 24 ч от начала лечения по сравнению с предыдущим измерением ($I-J=-158,80$; $p=0,030$).

Содержание тромбоцитов в артериальной крови на фоне проводимой инфузионной терапии характеризуется схожими изменениями: имеет место тенденция к первоначальному приросту их содержания как контрольной, так и в исследуемой группе на фоне начала комплексной терапии вплоть до 12 ч наблюдения. Однако далее появляется выраженное межгрупповое различие со снижением их уровня в группе стандартной терапии как по сравнению с исследуемой группой на 24-часовом этапе наблюдения ($t=5,296$; ст. св. 10; $p<0,001$), так и с исходными показателями ($I-J(4-2)=-158,200$; $p=0,023$; $I-J(4-3)=-204,400$; $p<0,01$).

Статистическая ситуация с содержанием фибриногена в венозной крови аналогична таковой у числа тромбоцитов (рис. 6). Так, имеют место значимые эффекты факторов «группа» ($F=8,230$; $p=0,017$; $\eta^2=0,451$) и «этап исследования» ($F=10,058$; $p<0,001$; $\eta^2=0,501$), а также от их взаимодействия ($F=5,470$; $p<0,01$; $\eta^2=0,354$) со сдвигом эффекта в сторону последнего, что также может свидетельствовать о схожей общей тенденции в группах. Вместе с тем, в группах, при общей тенденции к снижению фибриногена, имеются различия в динамике. Так, в исследуемой группе к третьему этапу исследования наблюдается статистически значимый «провал» показателя по сравнению с исходным уровнем ($I-J=2,029$; $p<0,01$). Похожая, но менее выраженная динамика наблюдается и в контрольной группе: снижение уровня фибриногена на третьем этапе исследования по сравнению со вторым ($I-J=0,580$; $p=0,038$). Межгрупповые различия есть на первом ($t=2,739$; ст.св. 10; $p=0,021$), втором ($t=-2,766$; ст.св. 8,021; $p=0,014$) и третьем ($t=-3,384$; ст.св. 10; $p<0,01$) этапах, на четвертом этапе они нивелируются. Это может сви-

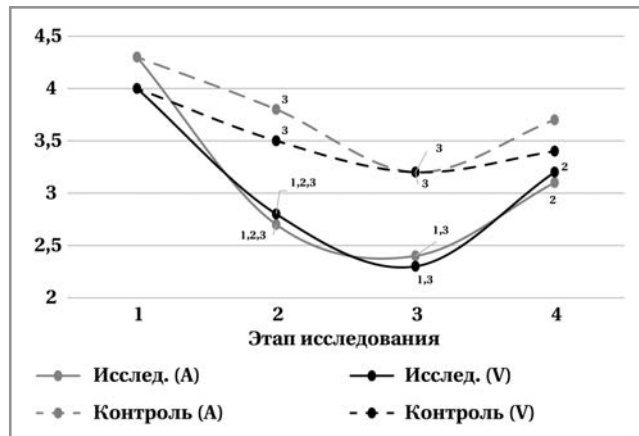


Рис. 6. Концентрация фибриногена в артериальной и венозной крови на фоне различных схем инфузионной терапии (в г/л).

Fig. 6. Concentration of fibrinogen in arterial and venous blood against the background of various schemes of infusion therapy (g/L).

детельствовать о прогрессе провоспалительных тенденций к исходу первых суток и необходимости продолжения проводимой инфузионной терапии. В артериальной крови, по сравнению с венозной, выявлен значительно больший эффект от сочетанного воздействия факторов «группа» и «этап исследования» ($V=1,327$; $F=3,570$; $p<0,001$): так данные факторы вместе объясняют 44,2% дисперсии показателей артериальной крови. Более выраженная реакция на терапевтическое вмешательство со стороны артериальной крови, на наш взгляд, подтверждает вклад повреждённых лёгких в развитие COVID-ассоциированной коагулопатии.

Использование Реамберины не повысило шансов на благоприятный исход у наблюдаемых пациентов: летальность в исследуемой группе составила 2 пациента (28,6%), в группе контроля — 1 случай (20,0%) при $p=0,84$. Однако применение Реамберины снизило риски развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения: эпизодов ишемии миокарда с 0,89 [95% CI 0,19–1,16] — в контрольной до 0,55 [95% CI 0,06–0,81] при $p=0,043$; тромбоэмболии лёгочной артерии с 0,50 [95% CI 0–1,0] — в контрольной до 0,28 [95% CI 0–1,0] при $p=0,041$. Это привело к снижению длительности пребывания пациентов в ОРИТ, составившим по результатам 28 сут лечения в исследуемой группе — $6,1 \pm 1,1$ сут, а в контрольной группе — $8,9 \pm 1,3$ сут, соответственно.

Обобщая полученные результаты, мы можем сказать, что инфузия Реамберины у пациентов с тяжёлыми формами НКИ в первые часы после введения снижает, а в последующем (8–24 ч) сдерживает прогрессирование ССВО. Это проявляется в снижении темпов роста лейкоцитоза, в более быстрой коррекции исходно повышенных уровней СРБ, ферритина и фибриногена и исходно

сниженного уровня тромбоцитов как в артериальной, так и в венозной крови. Вышеуказанные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [18–19].

Вместе с тем, обращает на себя внимание повторяющийся факт снижения межгрупповых различий на последнем этапе наблюдения (через 24 ч от начала ИТ), предвещающем второе введение препарата. В этой связи в случае дальнейших исследований считаем необходимым расширить период наблюдения для определения минимальной эффективной курсовой дозы препарата.

Роль сукцината при воспалении неоднозначна и требует дальнейшего изучения. Известно, что при воспалении клетки врожденной иммунной системы переходят в очень активное метаболическое состояние, и эндогенный сукцинат, накапливающийся в макрофагах при повышении их метаболической активности, поддерживает в них провоспалительную программу через стабилизацию транскрипционного фактора HIF- α [21]. Однако во внеклеточном пространстве, куда сукцинат поступает из клеток, вероятнее всего, в результате их повреждения или активного выделения, биологическая роль данного метаболита опосредуется через сукцинатные рецепторы (SUCNR1, или GPR91), и сукцинат может оказывать регулирующее действие, которое служит связующим звеном между воспалением и метаболическим стрессом. В экспериментальной работе N. Keiran и соавт. [22] было показано, что нарушение SUCNR1-опосредованной сигнализации в миелидных клетках нарушает индукцию противовоспалительной программы в макрофагах, а активация SUCNR1 в макрофагах способствует развитию противовоспалительного фенотипа и усиливает синтез этими клетками противовоспалительных цитокинов, включая IL-4. Авторы исследования предполагают, что роль внеклеточного сукцината заключается в уравнивании воспалительных сигналов с целью восстановления метаболического гомеостаза. Те же авторы сообщают, что данный SUCNR1-опосредованный механизм регуляции работает одинаково не у всех и может быть нарушен у людей, страдающих ожирением [22].

В качестве ещё одного возможного объяснения результатов, можно предположить, что формирующиеся под влиянием иммунных механизмов (система комплемента) мембранные атакующие комплексы вызывают множествен-

ные повреждения эндотелиальных клеток не только лёгочных сосудов, но микрососудов других органов и тем самым провоцируют системную эндотелиопатию, особенно у пациентов с уже с компрометированным эндотелием. Эндотелиопатия становится причиной воспаления, усиления проницаемости сосудистой стенки, нарушения регуляции микрокровотока и микротромбоза сосудов лёгких и других органов, приводя к полиорганной недостаточности [23]. При этом известно, что митохондрии являются ключевыми органеллами, инициирующими реализацию процесса апоптоза или некроза, а использование сукцинатов в терапии критических состояний (разлитой перитонит, сепсис, инфекционные и вирусные заболевания, черепно-мозговая травма, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др.) способствует выживаемости органелл как в эндотелиоцитах, так в клетках других органов, вследствие восстановления синтеза АТФ и снижения образования активных форм кислорода. Сукцинат свободно проникает через клеточную мембрану, цитоплазму в митохондрии и метаболизируется в цикле Кребса, что позволяет увеличить интенсивность переноса электронов, потенцируя эффективность дыхания и синтез АТФ через комплекс II, минуя митохондриальный комплекс I. Восстановленный энергосинтез даёт возможность корректировать метаболический дисбаланс митохондрий и поддерживать жизнедеятельность не только эндотелиоцитов и клеток других органов, но и всего организма в целом [24–30].

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что включение Реамберина в схемы терапии пациентов с COVID-19 способствует снижению рисков развития тромбоэмболических событий у пациентов в течение 28 сут лечения и как следствие — уменьшению длительности пребывания пациентов в ОРИТ.

Однако пилотный характер исследования не позволяет сделать вывод о влиянии данной схемы терапии на исход заболевания. Нам представляется целесообразным проведение расширенного клинического исследования для более точной оценки эффективности меглюмина натрия сукцината, применяемого в составе комбинированной терапии ССВО при COVID-19.

Литература/References

1. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
2. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England).* 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
3. Blazek K., Eames H.L., Weiss M., Byrne A.J., Perocheau D., Pease J.E., Doyle S., McCann F., Williams R.O., Udalova I.A. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. *J Exp Med.* 2015; 212 (6): 845–53. doi: 10.1084/jem.20140995.
4. Zhao J.P., Hu Y., Du R.H., Chen Z.S., Jin Y., Zhou M., Zhang J., Qu J.M., Cao B. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-

- nCoV pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (3): 183–184. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008.
5. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395 (10223): 507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 6. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A., Cron R.Q., Opal S.M. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. Crit Care Med. 2016; 44 (2): 275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
 7. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. Cytokine Growth Factor Rev. 2020; 53: 13–24. doi: 10.1016/j.cytofr.2020.05.009.
 8. Davidson S., Maini M.K., Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. J Interferon Cytokine Res. 2015; 35 (4): 252–264. doi: 10.1089/jir.2014.0227.
 9. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020; 43 (3): 185–188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
 10. Wang H., Liu B., Tang Y., Chang P., Yao L., Huang B., Lodato R.F., Liu Z. Improvement of sepsis prognosis by Ulinastatin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2019; 10: 1370. doi: 10.3389/fphar.2019.01370.
 11. Imai Y., Kuba K., Neely G.G., Yaghubian-Malhami R., Perkmann T., van Loo G., Ermolaeva M., Veldhuizen R., Leung Y.H., Wang H., Liu H., Sun Y., Pasparakis M., Kopf M., Mech C., Bavari S., Peiris J.S., Slutsky A.S., Akira S., Hultqvist M., Holmdahl R., Nicholls J., Jiang C., Binder C.J., Penninger J.M. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. Cell. 2008; 133 (2): 235–249 doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
 12. McDermott J.E., Mitchell H.D., Gralinski L.E., Eisfeld A.J., Josset L., Bankhead A. 3rd, Neumann G., Tilton S.C., Schäfer A., Li C., Fan S., McWeeney S., Baric R.S., Katze M.G., Waters K.M. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. BMC Syst Biol. 2010; 10 (1): 93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
 13. Lee J.W., Fang X., Krasnodembskaya A., Howard J.P., Matthay M.A. Concise review: Mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors. Stem Cells. 2011; 29 (6): 913–919. doi: 10.1002/stem.643.
 14. Uccelli A., de Rosbo N.K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways. Ann N Y Acad Sci. 2015; 1351 (1): 114–126. doi: 10.1111/nyas.12815.
 15. Xu K., Cai H., Shen Y., Ni Q., Chen Y., Hu S., Li J., Wang H., Yu L., Huang H., Qiu Y., Wei G., Fang Q., Zhou J., Sheng J., Liang T., Li L. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 21; 49 (1): 147–157. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
 16. Zuccari S., Damiani E., Domizi R., Scorcella C., D'Arezzo M., Carsetti A., Pantanetti S., Vannicola S., Casarotta E., Ranghino A., Donati A., Adrario E. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with cytoSorb. Blood Purif. 2020; 49 (1–2): 107–113. doi: 10.1159/000502540.
 17. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020).] (in Russian)]
 18. Велюев Н.А., Исмаилов В.Ф. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе. Клиническая хирургия. 2011; 3: 38–40. [Veliev N.A., Ismailov V.F. Systemic inflammatory response and indicators of liver organ dysfunction in patients with abdominal sepsis Klinicheskaya Khirurgiya. 2011; 3: 38–40. (in Russian)]
 19. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Филиппов С.И., Глуценко А.В. Эффективность инфузионных растворов янтарной кислоты в малообъемной хирургии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (5): 23–26. [Orlov Yu.P., Lukach V.N., Filippov S.I., Glushchenko A.V. The effectiveness of succinic acid infusion solutions in low-volume surgery. Eksperimental' naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2013; 76 (5): 23–26. (in Russian)]
 20. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грпп у детей: клиника, гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (5): 33–36. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-5-33-36. [Mikhajlova E.V., Chudakova T.K. Influenza in children: clinical picture, hematological indicators of intoxication, detoxification therapy Eksperimental' naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2015; 78 (5): 33–36. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-5-33-36. (in Russian)]
 21. Littlewood-Evans A., Sarret S., Apfel V., Loesle P., Dawson J., Zhang J., Muller A., Tigani B., Kneuer R., Patel S., Valeaux S., Gommermann N., Rubic-Schneider T., Junt T., Carballido J.M. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. J Exp Med. 2016; 213 (9): 1655–1662. doi: 10.1084/jem.20160061.
 22. Keiran N., Ceperuelo-Mallafré V., Calvo E., Hernández-Alvarez M.I., Ejarque M., Núñez-Roa C., Horrillo D., Maymó-Masip E., Rodríguez M.M., Fradera R., de la Rosa J.V., Jorba R., Megía A., Zorzano A., Medina-Gómez G., Serena C., Castrillo A., Vendrell J., Fernández-Veledo S. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. Nat Immunol. 2019; 20 (5): 581–592. doi: 10.1038/s41590-019-0372-7.
 23. Военнов О.В., Загреков В.И., Бояринов Г.А., Гераськин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития лёгочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). Медицинский альманах. 2020; 3: 15–26. [Voennov O.V., Zagrekov V.I., Boyarinov G.A., Geras'kin V.A., Boyarinova L.V. Mechanisms of development of lung injury in patients with new coronavirus infection (literature review). Meditsinskij Al'manakh. 2020; 3: 15–26. (in Russian)]
 24. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. Вестник интенсивной терапии. 2014; 6: 43–46. [Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Solov'eva O.D., Voennov O.V., Zajtsev R.R., Matyushkova E.A. Correction of free radical oxidation activity by Mexicor in patients with concomitant traumatic brain injury. Vestnik Intensivnoj Terapii. 2014; 6: 43–46 (in Russian)]
 25. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Зайцев Р.Р., Соловьева О.Д., Яковлева Е.И. Фармакологическая коррекция изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. Медицинский альманах. 2016; 1: 139–144. [Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Zajtsev R.R., Solov'eva O.D., Yakovleva E.I. Pharmacological correction of changes in vascular platelet hemostasis in traumatic brain injury. Meditsinskij Al'manakh. 2016; 1: 139–144. (in Russian)]
 26. Румянцев С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Белевич С.Б., Федин А.И., Силина Е.В., Хохонов М.А. Второй шанс (современные представления об энергетической коррекции). М.: МИГ «Медицинская книга», 2011. [Rumyantsev S.A., Stupin V.A., Afanas'ev V.V., Barantsevich E.R., Bolevich S.B., Fedin A.I., Silina E.V., Khokonov M.A. Second chance (modern concepts of energy correction). M.: MIG «Meditsinskaya Kniga», 2011 (in Russian)]
 27. Зайцев Р.Р., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Никольский В.О., Галкина М.В., Шумилова А.В., Филиппенко Е.С., Бояринов Г.А. Влияние цитопротектора мексикора на патоморфологические изменения в миокарде при экспериментальной черепно-мозговой травме. Современные технологии в медицине. 2016; 4: 271–279. [Zajtsev R.R., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Nikol'skij V.O., Galkina M.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Boyarinov G.A. Influence of the cytoprotector Mexicor on pathomorphological changes in the myocardium in experimental traumatic brain injury. Sovremennye Tekhnologii v Meditsine. 2016; 4: 271–279 (in Russian)]
 28. Орлов Ю.П. Митохондриальная дисфункция при критических состояниях. Решают ли проблему сукцинаты? С-Пб.: Корона принт, 2019. [Orlov Yu.P. Mitochondrial dysfunction in critical conditions. Do succinates solve the problem? Saint Petersburg: Korona print, 2019. (in Russian)]
 29. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Мошнина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. Общая реаниматология. 2016; 12 (5): 42–51. [Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Solov'eva O.D., Zajtsev R.R., Voennov O.V., Moshnina E.V., Shumilova A. V. The role of secondary factors of brain damage in the activation of vascular platelet hemostasis in traumatic brain injury Obshchaya Reanimatologiya. 2016; 12 (5): 42–51. (in Russian)] doi: 10.15360/1813-9779-2016-5-42-51
 30. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. N Engl J Med. 2011; 364 (7): 656–665. doi: 10.1056/NEJMr0910283.

Информация об авторах

Симутис Ионас Стасио — к. м. н., врач-анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава, Нижний Новгород, Российская Федерация

Бояринов Геннадий Андреевич — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Юрьев Михаил Юрьевич — к. м. н., врач-анестезиолог-реаниматолог, врач ОРИТ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Российская Федерация

Петровский Дмитрий Семенович — врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий ОРИТ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, Российская Федерация

Коваленко Алексей Леонидович — д. б. н., к. х. н., лауреат Государственной премии в области науки и техники, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3695-2671

Парфенов Сергей Александрович — к. м. н., преподаватель Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, (СИЗУ РАНХиГС), Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8155-9935

About the authors

Jonas S. Simutis — Ph.D. in medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Gennady A. Boyarinov — D. Sc. in medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Mikhail Y. Yuriev — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Dmitry S. Petrovsky — anesthesiologist-resuscitator, City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aleksey L. Kovalenko — D. Sc. in biology, Ph. D. in chemistry, Laureate of the Russian Federation National Award in Science and Technology, Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3695-2671

Sergey A. Parfenov — Ph.D. in medicine, North-West Institute of Management, branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8155-9935