

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С COVID-19

Рычкова Л.В.,
Даренская М.А.,
Семёнова Н.В.,
Колесников С.И.,
Петрова А.Г.,
Никитина О.А.,
Бричагина А.С.,
Кудеярова Е.А.,
Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Даренская Марина Александровна,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, подняла значимость данной проблемы на первую ступень и коснулась систем здравоохранения всех стран мира. Несмотря на более благоприятное течение заболевания с новым коронавирусом, детская популяция должна быть в фокусе особого внимания, вследствие активного участия в его распространении. Течение COVID-19 включает в себя целый каскад патологических процессов, сопровождающихся генерацией активных форм кислорода, поэтому проведение исследований этих процессов у детей крайне актуально и может способствовать повышению эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Цель: анализ изменений ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты у детей и подростков с диагностированной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 17 детей и подростков (средний возраст – $12,35 \pm 4,01$ года), из них 8 мальчиков (47 %) и 9 девочек (53 %) с диагностированной инфекцией COVID-19. Контрольная группа детей и подростков состояла из практически здоровых и подбиралась согласно принципу «копия-пара». Методы исследования включали спектрофотометрические и иммуноферментные.

Результаты. В группе детей и подростков, больных COVID-19, отмечены более низкие уровни общей антиоксидантной активности ($p < 0,0001$), активности супероксиддисмутазы ($p < 0,0001$), содержания восстановленного глутатиона ($p = 0,048$) и ретинола ($p = 0,015$), на фоне незначительного роста активности глутатионредуктазы ($p = 0,015$) относительно контроля.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о недостаточности ряда компонентов антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 и указывают на целесообразность использования антиоксидантной терапии для стабилизации данных показателей.

Ключевые слова: COVID-19, дети, подростки, антиоксидантный статус, ферменты, витамины

Статья получена: 29.09.2021

Статья принята: 22.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Рычкова Л.В., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесников С.И., Петрова А.Г., Никитина О.А., Бричагина А.С., Кудеярова Е.А., Колесникова Л.И. Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 29-36. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4

ANTIOXIDANT STATUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH COVID-19

Rychkova L.V.,
Darenskaya M.A.,
Semenova N.V.,
Kolesnikov S.I.,
Petrova A.G.,
Nikitina O.A.,
Brichagina A.S.,
Kudeyarova E.A.,
Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Marina A. Darenskaya,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

ABSTRACT

Background. The COVID-19 pandemic has raised the importance of this problem to the first stage and has affected healthcare system around the world. Despite the more favorable COVID-19 course, the child population should be at focus of special attention, due to the active participation in its distribution. The course of COVID-19 includes a cascade of pathological processes accompanied by the generation of reactive oxygen species, which can have extremely negative consequences for the developing organism. The research of these processes in children is vital and will improve the effectiveness of preventive and therapeutic measures.

The aim: to analyze changes in enzymatic and non-enzymatic links in the antioxidant defense in children and adolescents with diagnosed COVID-19 infection.

Materials and methods. 17 children and adolescents (average age – 12.35 ± 4.01 years) were examined, including 8 boys (47 %) and 9 girls (53 %) with COVID-19 infection. The control group of children and adolescents (practically healthy) according to the «copy-pair» principle was selected. We used spectrophotometric methods.

Results. In the group of children and adolescents with diagnosed COVID-19 infection, there were lower levels of total antioxidant activity ($p < 0.0001$), superoxide dismutase activity ($p < 0.0001$), content of reduced glutathione ($p = 0.048$) and retinol ($p = 0.015$), increase in glutathione reductase activity ($p = 0.015$) relative to the control.

Conclusion. The obtained data indicate the insufficiency of antioxidant system components number in children and adolescents with diagnosed COVID-19 infection and indicate the advisability of antioxidant therapy using to stabilize these indicators.

Key words: COVID-19, children, adolescents, antioxidant status, enzymes, vitamins

Received: 29.09.2021
Accepted: 22.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Petrova A.G., Nikitina O.A., Brichagina A.S., Kudeyarova E.A., Kolesnikova L.I. Antioxidant status in children and adolescents with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 29-36. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19 (тяжёлый острый респираторный синдром), возбудителем которого является коронавирус SARS-CoV-2, подняла значимость данной проблемы на первую ступень и коснулась систем здравоохранения всех стран мира [1]. В мировом пространстве SARS-CoV-2 уже к 2021 г. затронул более 230 млн человек и привёл к более чем 4,5 млн смертельных случаев [2]. Установлено, что новая инфекция характеризуется высокой контагиозностью, летальностью, вовлечённостью в патогенез практически всех органов и тканей [3].

Данные последних исследований показывают, что дети и подростки подвержены заболеванию в меньшей мере (1–5 % от общего числа пациентов с диагностированным COVID-19), чем взрослые [4]. В мировой статистике за весь период отмечено относительно небольшое количество летальных исходов среди детского населения [5]. Подавляющее число немногочисленных случаев заболевания среди детей были ассоциированы со взрослыми контактами. Среди основных симптомов у детей выделяли лихорадку, непродуктивный кашель, незначительные признаки интоксикации [6]. Отмечали также ринорею, заложенность носа, нечасто – боли в животе, диарею и рвоту. Причём симптом диареи у детей на фоне COVID-19 отмечался чаще, чем у взрослых. Примерно четверть детей переносят инфекцию бессимптомно, а около 10 % требуется госпитализация в стационар [7]. Тяжёлое течение заболевания регистрируется только в 1 % случаев, зачастую у детей с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями [8, 9]. Однако, несмотря на более благоприятное течение заболевания, детская популяция должна быть в фокусе особого внимания, вследствие активного участия в его распространении.

Литературные источники последних лет свидетельствуют о росте активных форм кислорода (АФК) при ряде респираторных вирусных инфекций [10]. Синтез АФК, вызванных респираторными вирусами, как правило, стимулирует каскад патологических процессов, оказывающих негативное влияние на организм в целом [11]. Отмечена зависимость от АФК клеток, потенцирующих антимикробный иммунитет, нейтрофилов и макрофагов, выделение провоспалительных цитокинов [12]. Система антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток выстраивает оптимальную линию защиты и включает ферментативные и неферментативные составляющие. При её недостаточной активности происходит явление, обозначаемое как окислительный стресс [13]. В настоящее время практически отсутствует информация о состоянии системы АОЗ у детей с коронавирусной инфекцией. Однако проведение подобного рода исследований у детей крайне актуально и может способствовать повышению эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Вследствие изложенного выше, **целью нашего исследования** явился анализ изменений ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной

защиты у детей и подростков с диагностированной инфекцией COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Всего было обследовано 17 детей и подростков (средний возраст – $12,35 \pm 4,01$ года), из них 8 мальчиков (47 %) и 9 девочек (53 %) с диагностированной инфекцией COVID-19, удовлетворяющих критериям включения, отобранных на основании результатов первичного диагностического обследования из числа лиц, поступающих на госпитализацию в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» за период с мая 2020 по март 2021 года. Контрольная группа детей и подростков (практически здоровые) была подобрана по типу «копия-пара» ($n = 17$; средний возраст – $12,35 \pm 4,01$ года).

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст обследуемого 7–18 лет, информированное согласие об участии в исследовании, лабораторно подтверждённое носительство SARS-CoV-2, отсутствие приёма антиоксидантов.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, тяжёлое течение заболевания, другие причины.

При поступлении в стационар было осуществлено: анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое обследование пациентов. Анкетный опрос включал информацию о наличии положительного результата ПЦР-теста на наличие РНК SARS-CoV-2 (лабораторное подтверждение инфекции при поступлении), данные о динамическом контроле ИФА и ПЦР, характере течения заболевания, данные эпидемиологического анамнеза по возможным путям заражения, общие данные о пациенте, осложнения основного заболевания, потребность в респираторной терапии, в кислородотерапии, в заместительной почечной терапии, данные о лабораторно подтверждённой вирусной или грибковой коинфекции, данные лабораторного исследования.

Группа пациентов была однородной по оказываемому терапевтическому воздействию, выраженности и длительности течения инфекции.

Условия проведения

Учреждения, принявшие участие в исследовании: ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница».

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2020–2021 гг.

Методы регистрации исходов

Активность факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по: показателю общей антиоксидантной активности (АОА) в сыворотке крови (коммерческий набор фирмы «Randox», Великобритания), активности ферментативного звена: супероксиддисмутазы (СОД) по методу Н.Р. Misra, I. Fridovich [14], глутатионпероксида-

зы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) (коммерческие наборы фирмы «Randox» (Великобритания) в эритроцитах (гемолизате)), а также по содержанию компонентов неферментативного звена: ретинола и α -токоферола в плазме крови по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. [15], восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) в эритроцитах (гемолизате) (метод P.J. Hisin, R. Hilf [16]). Приборная база состояла из спектрофлуорофотометра «Shimadzu RF-1501» (Япония), спектрофотометра «Shimadzu RF-1650» (Япония) и биохимического анализатора БТС-330 (Испания).

Исследование выполнялось с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

Этическая экспертиза

Соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2013 ред.). Данное исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания № 6.1 от 19.06.2020).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные были обработаны с помощью пакета комплексного статистического анализа Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США; правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). Использовались визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка для определения близости к нормальности. Равенство генеральных дисперсий оценивалось с помощью критерия Фишера (F-test). Для анализа межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Для проведения корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего было обследовано 34 ребёнка, из них 17 больных COVID-19 и 17 практически здоровых. В данных группах производилась оценка антиоксидантного статуса.

Основные результаты исследования

Анализ данных показал наличие значимых различий в отношении нескольких показателей системы АОЗ в группе больных COVID-19 в сравнении с здоровыми детьми. Так, в группе детей и подростков с диагностированной инфекцией отмечалось значимое снижение степени активности показателя общей АОА (в 1,2 раза; $p < 0,0001$), супероксиддисмутазной активности (в 1,76 раза; $p < 0,0001$), концентрации GSH (в 1,2 раза; $p = 0,048$), ретинола (в 1,87 раза; $p = 0,015$), на фоне незначительного роста активности ГР (в 1,13 раза; $p = 0,015$) относительно контрольных значений (рис. 1).

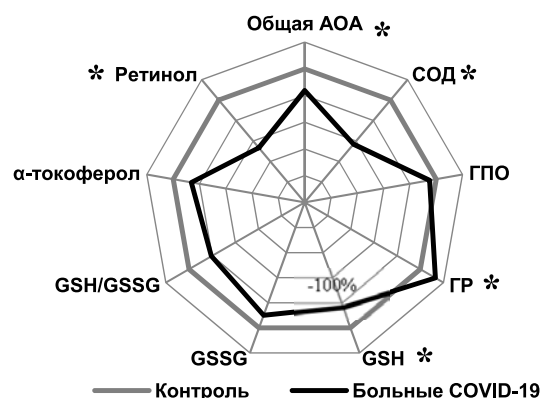


РИС. 1.

Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19. * – статистическая значимость различий с контрольной группой ($p < 0,05$); результаты представлены в % (контрольные значения приняты за 0 %)

FIG. 1.

Antioxidant status state in children and adolescents with COVID-19. * – statistical significance differences with the control group ($p < 0.05$); the results are presented in % (control values are taken as 0 %)

Нежелательные явления

В исследовании отсутствовали случаи нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование свидетельствовало о наличии изменений компонентов антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19. На данный момент установлено, что сопутствующими факторами респираторных вирусных инфекций (в их числе и COVID-19), являются: воспаление, избыток цитокинов и другие патофизиологические явления, связанные с гипергенерацией АФК [10]. Важной особенностью данной инфекции является активная вовлечённость в патогенез системы иммунитета, которая на ранних этапах производит детекцию и элиминацию вируса, а на поздних – способствует развитию тяжёлого воспаления с обширными повреждениями ряда систем и органов, так называемого «цитокинового шторма» [13, 17, 18].

Следствием размножения SARS-CoV является инфильтрация в тканевое пространство нейтрофилов, моноцитов и т. д. [19]. При вирусемии активированные фагоциты могут интенсивно генерировать АФК, обеспечивая, благодаря NADPH-оксидазе, так называемый «респираторный взрыв», оказывающий поражающий эффект в отношении инфицированных и нормальных клеток [13]. АФК, как правило, способствуют стойкому окислительному повреждению на хронической стадии инфекции и участвуют в нарушении функций различных тканей [11, 20]. Показано также, что в крови больных COVID-19 значительно падает уровень гемоглобина, вследствие чего наступает кислородное голодание всех органов и клеток организма [21]. SARS-CoV-2 связывает порфирин и взаимодействует с β -цепями гемоглобина, что спо-

способствует вытеснению из гема железа, также инициирующего образование АФК [22].

Вирусная инфекция вызывает массовое производство АФК, в том числе в результате отсутствия должной нейтрализации токсичных метаболитов системой АОЗ. В ходе пандемии высказывались многочисленные теоретические предположения о наличии дефицита ряда антиоксидантов у больных COVID-19 [23–26]. В нашем исследовании была установлена недостаточность некоторых компонентов системы АОЗ у детей с COVID-19. Так, имели место более низкие значения восстановленной формы глутатиона на фоне незначительного роста активности глутатионредуктазы. Как известно, глутатион играет роль многофункционального антиоксиданта, участвует в подавлении репликации различных вирусов, вовлечён в регуляцию клеточного иммунитета, регулирует синтез и восстановление витаминов А, С и D, участвует в контроле процессов клеточной пролиферации, апоптоза и др. [27]. Вероятно, что его недостаточность может приводить к нарушениям на различных уровнях регуляции. К настоящему моменту имеются исследования, согласно которым поражение лёгочной ткани вирусом COVID-19 сопровождается гипоксией, повышенным выделением цистеина с мочой, что может служить причиной напряжения в метаболизме серосодержащих аминокислот и глутатиона [27, 28]. Повышенные значения ГР можно объяснить её компенсаторным участием в восстановительных реакциях. Как гомодимерный фермент ГР восстанавливает дисульфидную связь окисленного глутатиона до его сульфгидрильной формы GSH. ГР также отводят важное значение при формировании врождённого иммунитета [29]. Вследствие чего, мы не наблюдали значительного роста GSSG в группе больных детей.

Кроме того, в группе детей и подростков с COVID-19 была обнаружена сниженная активность СОД. СОД, каталаза и ГПО являются ключевыми ферментами, ответственными за врождённый антиоксидантный ответ у аэробных организмов [30]. Выяснено, что ферменты, как редокс-регуляторы с антиоксидантными свойствами, связаны с активными медиаторами и клеточными оргanelлами, и, соответственно, являются непосредственными участниками заболеваний, связанных с окислительно-восстановительным дисбалансом [12]. Можно предположить развитие серьёзных нарушений редокс-баланса клетки при выраженном дефиците их активности. Также нами было обнаружено снижение уровня ретинола, на фоне тенденции к снижению α -токоферола в крови детей и подростков с COVID-19. Альфа-токоферол считается одним из наиболее активных микронутриентов, который модулирует иммунную функцию и действует непосредственно в защите целостности клеток [31]. Витамин А и родственные ретинолы модифицируют иммунную систему за счёт экспрессии основных антител, которые уничтожают вирусы [32]. В частности, установлено, что добавление витамина А связано с улучшением течения инфекции нижних дыхательных путей у детей. Следовательно, недостаточность жирорастворимых витаминов в крови детей с COVID-19 может негативно сказываться на течении заболевания [25].

Несмотря на появляющиеся исследования параметров окислительного стресса у больных COVID-19, данных работ крайне недостаточно, и они касаются в основном взрослого населения [28]. Что касается детей, то исследования в данном направлении носят по большей части теоретический характер [31]. Так, одни исследователи предполагают, что дети менее склонны к развитию тяжёлых форм COVID-19 по причине меньшей реактивности и адгезивности их нейтрофилов, без нарушения окислительно-восстановительного баланса [33]. Другие, основываясь на позиции эволюционной биологии и трансляционных исследований, полагают, что высокая интенсивность метаболических реакций, а, следовательно, и высокая антиоксидантная способность крови, в чём-то сходные с таковыми у летучих мышей, также могут обуславливать лёгкое течение инфекции у детей [34]. С другой стороны, пожилые люди с низкой антиоксидантной способностью и низкой экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 предрасположены к тяжёлым инфекциям из-за повышенной чувствительности к изменениям в редокс-гомеостазе [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о недостаточности ряда компонентов антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 и указывают на целесообразность использования антиоксидантной терапии для стабилизации данных показателей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skegg D, Gluckman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P, et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 397(10276): 777-778. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00424-4
2. Статистика коронавируса в мире. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> [дата доступа: 15.10.2021].
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
4. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: Immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(9): 1002. doi: 10.3390/vaccines9091002
5. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(5): e12-e13. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00066-3

6. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020; 92(7): 747-754. doi: 10.1002/jmv.25807
7. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 446-447. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1
8. Buonsenso D, Sali M, Pata D, De Rose C, Sanguinetti M, Valentini P, et al. Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(10): 2547-2555. doi: 10.1002/ppul.24978
9. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3): 371-372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
10. Hosakote YM, Rayavara K. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress in lung pathogenesis. In: *Oxidative stress in lung diseases*. Singapore: Springer; 2020: 297-330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13
11. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10(8): 392. doi: 10.3390/v10080392
12. Sies H. *Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks*. In: *Oxidative Stress Eustress and distress*. Academic Press; 2020: 3-12. doi: 10.1016/B978-0-12-818606-0.00001-8
13. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020; 75(4): 318-325. doi: 10.15690/vramn1360
14. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972; 247(10): 3170-3175.
15. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело.* 1984; 6: 362-365.
16. Hisin PJ, Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976; 74(1): 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2
17. Huang C, Wang Y, Li X, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
19. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res.* 2020; 51(5): 384-387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
20. Zhang H, Liu H, Zhou L, Yuen J, Forman HJ. Temporal changes in glutathione biosynthesis during the lipopolysaccharide-induced inflammatory response of THP-1 macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2017; 113: 304-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.010
21. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксиканты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(2): 97-102. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102
22. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9
23. Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *Int J Biol Macromol.* 2021; 189: 802-818. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095
24. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. implications for the COVID-19 pandemic. *Curr Pharm Des.* 2021; 27(13): 1618-1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351
25. Trujillo-Mayol I, Guerra-Valle M, Casas-Forero N, Sobral MMC, Viegas O, Alarcón-Enos J, et al. Western dietary pattern antioxidant intakes and oxidative stress: Importance during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *Adv Nutri* 2021; 12(3): 670-681. doi: 10.1093/advances/nmaa171
26. Beltrán-García J, Osca-Verdegel R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: The potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(10): 936. doi: 10.3390/antiox9100936
27. Мереуца И.Е., Струтинский Ф.А., Бодруг Н.И., Полякова Л.Д., Карауш В.Ф., Чеботарь А.Я. Особенности метаболизма глутатиона при COVID-19. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2021; 70(2): 137-142. doi: 10.52692/1857-0011.2021.2-70.24
28. Aykac K, Ozsurekci Y, Yayla BCC, Gurlevik SL, Oygar PD, Bolu NB, et al. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(9): 2803-2810. doi: 10.1002/ppul.25549
29. Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: Beyond ATP. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(10): 608-620. doi: 10.1038/nri.2017.66
30. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
31. Mani JS, Johnson JB, Steel IS, Broszczak DA, Neilsen PM, Naiker KBM. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res.* 2020; 284: 197989. doi: 10.1016/j.virusres.2020.197989
32. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020; 35(1): 145-151. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480
33. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
34. Keles ES. Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes New Infect.* 2020; 36: 100723. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100723
35. Massalska MA, Gober HJ. How children are protected from COVID-19? A historical, clinical, and pathophysiological approach to address COVID-19 susceptibility. *Front Immunol.* 2021; 12: 2191. doi: 10.3389/fimmu.2021.646894
36. Khakwani M, Horgan C, Ewing J. COVID-19-associated oxidative damage to red blood cells. *Br J Haematol.* 2021; 193(3): 481. doi: 10.1111/bjh.17317

REFERENCES

1. Skegg D, Gluckman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P, et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 397(10276): 777-778. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00424-4
2. *Coronavirus statistics in the world*. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> [date of access: 15.10.2021]. (In Russ.).
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
4. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: Immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(9): 1002. doi: 10.3390/vaccines9091002
5. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(5): e12-e13. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00066-3
6. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 747-754. doi: 10.1002/jmv.25807
7. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 446-447. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1
8. Buonsenso D, Sali M, Pata D, De Rose C, Sanguinetti M, Valentini P, et al. Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2547-2555. doi: 10.1002/ppul.24978
9. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3): 371-372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
10. Hosakote YM, Rayavara K. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress in lung pathogenesis. In: *Oxidative stress in lung diseases*. Singapore: Springer; 2020: 297-330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13
11. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*. 2018; 10(8): 392. doi: 10.3390/v10080392
12. Sies H. *Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks*. In: *Oxidative Stress Eustress and distress*. Academic Press; 2020: 3-12. doi: 10.1016/B978-0-12-818606-0.00001-8
13. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: Oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(4): 318-325. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1360
14. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972; 247(10): 3170-3175.
15. Chernyauksene RCh, Varskevichene ZZ, Grybauskas PS. Simultaneous determination of the concentrations of vitamins E and A in blood serum. *Laboratory Science*. 1984; 6: 362-365. (In Russ.).
16. Hisin PJ, Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem*. 1976; 74(1): 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2
17. Huang C, Wang Y, Li X, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
19. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*. 2020; 51(5): 384-387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
20. Zhang H, Liu H, Zhou L, Yuen J, Forman HJ. Temporal changes in glutathione biosynthesis during the lipopolysaccharide-induced inflammatory response of THP-1 macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2017; 113: 304-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.010
21. Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants – the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infectious Diseases*. 2020; 18(2): 97-102. (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102
22. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9
23. Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *Int J Biol Macromol*. 2021; 189: 802-818. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095
24. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. implications for the COVID-19 pandemic. *Curr Pharm Des*. 2021; 27(13): 1618-1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351
25. Trujillo-Mayol I, Guerra-Valle M, Casas-Forero N, Sobral MMC, Viegas O, Alarcón-Enos J, et al. Western dietary pattern antioxidant intakes and oxidative stress: Importance during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *Adv Nutri* 2021; 12(3): 670-681. doi: 10.1093/advances/nmaa171
26. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: The potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(10): 936. doi: 10.3390/antiox9100936
27. Mereuță IE, Strutinskii FA, Bodrug NI, Poliakova LD, Karaus VF, Cebotari AY. Peculiarities of glutathione metabolism in COVID-19. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021; 70(2): 137-142. (In Russ.). doi: 10.52692/1857-0011.2021.2-70.24
28. Aykac K, Ozsurekci Y, Yayla BCC, Gurlevik SL, Oygur PD, Bolu NB, et al. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56(9): 2803-2810. doi: 10.1002/ppul.25549
29. Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: Beyond ATP. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(10): 608-620. doi: 10.1038/nri.2017.66
30. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: A pathophysiologist's view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 16-29. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
31. Mani JS, Johnson JB, Steel IS, Broszczak DA, Neilsen PM, Naiker KBM. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res*. 2020; 284: 197989. doi: 10.1016/j.virusres.2020.197989

32. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020; 35(1): 145-151. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480
33. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémati M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
34. Keles ES. Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive

- oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes New Infect*. 2020; 36: 100723. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100723
35. Massalska MA, Góber HJ. How children are protected from COVID-19? A historical, clinical, and pathophysiological approach to address COVID-19 susceptibility. *Front Immunol*. 2021; 12: 2191. doi: 10.3389/fimmu.2021.646894
36. Khakwani M, Horgan C, Ewing J. COVID-19-associated oxidative damage to red blood cells. *Br J Haematol*. 2021; 193(3): 481. doi: 10.1111/bjh.17317

Сведения об авторах

- Рычкова Любовь Владимировна** – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>
- Даренская Марина Александровна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>
- Семёнова Наталья Викторовна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>
- Колесников Сергей Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>
- Петрова Алла Германовна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>
- Никитина Ольга Андреевна** – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>
- Бричагина Анастасия Сергеевна** – аспирант лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>
- Кудеярова Екатерина Александровна** – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5527-7694>
- Колесникова Любовь Ильинична** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

- Lyubov V. Rychkova** – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>
- Marina A. Darenskaya** – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>
- Natalya V. Semёnova** – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>
- Sergey I. Kolesnikov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>
- Alla G. Petrova** – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Infectious Diseases and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>
- Olga A. Nikitina** – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>
- Anastasia S. Brichagina** – Postgraduate at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>
- Ekaterina A. Kudeyarova** – Laboratory Assistant at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5527-7694>
- Lyubov I. Kolesnikova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детских инфекций».