

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ПРОТИВОВИРУСНАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ

Н.Я. Спивак¹, В.Г. Каплуненко^{2*}, Н.В. Косинов², А.В. Скальный³

¹ Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины, Киев, Украина

² ООО «Наноматериалы и нанотехнологии», Киев, Украина

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет);
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Рассмотрена роль микроэлементов в защите организма от вирусов. Сделан акцент на высокой противовирусной активности микроэлементов, которую они проявляют, если находятся в низкой степени окисления. Микроэлементы в низкой степени окисления позволяют создавать антисептики нового поколения, безопасные для человека. Раскрыт механизм противовирусного действия микроэлементов в низкой степени окисления, основанный на подавлении микроэлементными электростатического кулоновского взаимодействия вируса с клеткой. Антисептики нового поколения могут стать эффективными профилактическими средствами защиты организма от инфекции COVID-19 в связи с тем, что вакцина от коронавируса SARS-CoV-2 находится в стадии разработки, а лекарств прямого действия от него нет. Приведены составы субстанций для фармацевтического применения на основе противомикробных микроэлементов в низкой степени окисления, которые могут использоваться или непосредственно, или в качестве исходных материалов для производства лекарственных препаратов против коронавируса SARS-CoV-2. Водные растворы микроэлементных антисептиков пригодны для ингаляционного и интраназального применения и могут быть использованы в виде аэрозоля или спрея для горла и носа или капель для глаз при первых симптомах заболевания, а также при высоких рисках заражения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: низкая степень окисления, противовирусные микроэлементы, COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусные субстанции, антиоксидант, электростатическое взаимодействие, инактивация вирусов на слизистых оболочках.

ВВЕДЕНИЕ

Роль микроэлементов в организме человека не ограничивается катализом биохимических процессов и активацией ферментов, она намного шире традиционных представлений об их участии в реакциях обмена, синтезе белка, кроветворении, костеобразовании, размножении, реакциях иммунитета. В частности, все больше исследований подтверждают уникальную роль микроэлементов в защите организма от патогенных микроорганизмов (Скальный, 2004). Микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, способны стать основой антисептиков и дезинфицирующих средств нового поколения. Уникальность микроэлементов состоит в том, что они, выполняя функции антисептиков, не являются чужеродными для организма веществами

и, оставаясь незаменимыми веществами для катализа биохимических процессов, дополнительно выполняют функцию защиты организма от патогенной микрофлоры. Микроэлементы не могут напрямую инактивировать вирусы, но они ограничивают возможности вирусов реализовывать функцию адсорбции на рецепторах клеточной стенки и тем самым уменьшают вероятность заражения.

В медицинской практике широко известно антимикробное действие таких микроэлементов, как Ag, Au, Pt, Pd, Си и Zn (Morton et al., 1977). Микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, применяются в составе препаратов для защиты организма от инфекции, вызванной вирусами, в том числе коронавирусом человека и коронавирусом атипичной пневмонии. Для этого,

* Адрес для переписки:

Каплуненко Владимир Георгиевич

E-mail: kaplunenkov@gmail.com

например, используются йодиды, выбранные из группы, состоящей из CuI, AgI, SbI₃, IrI₄, GeI₄, GeI₂, SnI₂, SnI₄, TiI, PtI₂, PtI₄, BiI₃, AuI, AuI₂, FeI₂, CoI₂, NiI₂, ZnI₂, HgI и InI₃, а также соединения одновалентной меди, из группы, которая состоит из CuCl, CuOOCCH₃, CuBr, CuI, CuSCN, Cu₂S и Cu₂O (Патент RU № 2542488, 2015).

Присутствие йода и брома в соединениях значительно усиливает вирулицидное действие других антимикробных микроэлементов (Скальный, Велданова, 2004).

В настоящее время во всем мире предпринимаются беспрецедентные меры для борьбы с пандемией COVID-19. Это вызвано быстрым распространением коронавируса SARS-CoV-2 и высокой смертностью при заражении. В связи с тем, что вакцина от коронавируса находится в стадии разработки, а лекарств прямого действия от коронавируса нет, на первый план выходит задача разработки профилактических средств защиты организма от инфекции COVID-19.

1-я линия защиты от вирусов – противовирусные средства на основе антимикробных микроэлементов для инактивации вирусов на слизистых оболочках. Поскольку оболочка вируса состоит из липидов, то ее можно разрушить обработкой этанолом, органическими растворителями, мылом и другими дезинфицирующими средствами. На этом, в основном, построена стратегия противодействия коронавирусу SARS-CoV-2, которая решает лишь малую часть задачи защиты от инфекции, а именно снижает количество вирусов в среде обитания человека. В то же время обработка поверхностей и кожных покровов антисептиками позволяют вести борьбу с вирусами лишь «на дальних подступах» к организму. К борьбе с вирусом «на дальних подступах» также относятся: использование масок, соблюдение дистанции, ограничение общения людей, самоизоляция, обсервация. Но если при этом вирус потенциально опасен, то в случае попадания в организм он представляет уже реальную угрозу. Мероприятия 1-й линии защиты позволяют уменьшить количество патогена на поверхностях и не превысить инфицирующую дозу, что снижает вероятность заражения.

2-я линия защиты от вирусов – противодействие вирусам на слизистых оболочках дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После попадания вирусов в организм нужны другие подходы, другие методы и

средства для борьбы с вирусами. Основная задача состоит в том, чтобы уменьшить количество активных вирусов на слизистых оболочках и помешать их адсорбции на рецепторах клетки, не нанося вреда организму. Мероприятия 2-й линии защиты позволяют уменьшить количество патогена на слизистых оболочках, что снижает вероятность заражения, и уменьшает вирусную нагрузку. Уменьшение вирусной нагрузки снижает риск заболевания в тяжелой форме.

3-я линия защиты от вирусов – инактивация вирусов, проникших в клетки, и помощь иммунной системе организма. После проникновения вирусов в клетки необходима помощь иммунной системе организма. Для этого нужны специальные препараты, не токсичные и не чужеродные для организма. Мероприятия 3-й линии защиты позволяют уменьшить количество патогена внутри организма, позволяют стимулировать иммунный ответ организма и уменьшить вирусную нагрузку.

Требования к безопасности применяемых средств растут по мере перехода от 1-й линии защиты к 3-й линии защиты

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИМИКРОБНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ПОВЕРХНОСТЕЙ

Инактивация нежелательных микроорганизмов, например с помощью антибиотиков и дезинфектантов, имеет побочное действие. Антибиотики и дезинфектанты, как правило, являются веществами, опасными для человека. Поэтому все большее значение приобретают профилактические меры, т.е. создание условий, неблагоприятных для жизни и размножения микроорганизмов. Наибольшие перспективы в этом направлении имеет подход, основанный на применении *микроэлементов, обладающих антимикробным эффектом*, к которым обычно относятся серебро, медь, олово, железо, свинец, висмут, золото, осмий, молибден, вольфрам, цинк, индий, кобальт, марганец, хром. Перечисленные микроэлементы широко применяют для инактивации вирусов на поверхностях. К таким микроэлементам не развивается стойкость микроорганизмов, они не токсичны и не вызывают побочных эффектов (Shahverdy et al., 2007).

Анализ патентной и научно-технической информации выявил большое количество техни-

ческих решений и исследований, в которых микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, активно используются для защиты от вирусов. Широкая география и большая глубина исследований подтверждают перспективность такого подхода, а также то, что роль микроэлементов в биологии не исчерпывается их участием в биохимических реакциях.

В патенте США № 5520664 описано применение микроэлементов в элементарной форме, обладающих антимикробным эффектом, для обеззараживания поверхностей. Для этого используются хром, алюминий, никель, вольфрам, молибден, платина, иридий, золото, серебро, ртуть, медь, цинк и кадмий (Patent US No 5520664, 1996). В патенте Японии JP 2001-04022 описано применение таких микроэлементов, как серебро, платина, медь, цинк, никель, кобальт, молибден и хром для антимикробной обработки поверхностей. Микроэлементы, обладающие антимикробным эффектом, позволяют эффективно решать задачу инактивации вирусов на поверхностях изделий и инструментов медицинского назначения (Патент Украины № 39786, 2009). Разработана ткань с ионами двухвалентной меди, которая инактивирует вирус гриппа (Патентная заявка Японии № 2006-188499). Предложен противомикробный текстиль, содержащий наночастицы серебра, меди, цинка, золота, платины, палладия, магния, иридия, олова (Патент Украины № 91619, 2010). В европатентах EP № 2332554, EP № 2786760 и в заявке WO 2010/026730 описано противовирусное средство для обработки поверхностей с использованием соединений одновалентной меди, из группы, состоящей из CuCl, CuOOCCH₃, CuBr, CuI, CuSCN, Cu₂S и Cu₂O. Для усиления противовирусного действия меди дополнительно применяются оксиды магния, бария, алюминия, олова, титана, цинка, циркония, железа, вольфрама, висмута и индия. В патенте Италии ITBO 20080418A1 описан способ дезинфекции окружающей среды и предметов с применением ионов серебра (Patent ITBO 20080418A1). В китайском патенте CN 1369206 и в заявке WO 2005023206 предложено антисептическое средство с применением серебра и цинка для обработки кожных покровов (WO 2005023206, 2005). В патенте Германии № 10141117 для инактивации микробов на поверхностях описано применение серебра, меди, цинка, магния, церия, железа (Patent DE

10141117). В патенте США US 6605751 и в Евразийском патенте EA 013401 представлены обладающие противомикробной активностью композиции, содержащие серебро. Антимикробные микроэлементы применяются для обработки лицевых защитных масок (Патент Украины № 49744, 2010; Патент RU № 2549065, 2015).

Микроэлементы серебро, медь, золото, платина, палладий, иридий используются для обработки гигиенических изделий (салфетка, платок, полотенце, туалетная бумага) или подобных изделий для придания им антимикробных свойств (Патент Украины № 49024, 2010; № 58878, 2011).

Микроэлементы цинк, серебро, золото, платина, магний, марганец, кобальт, молибден, хром, селен, кремний, германий, ванадий, висмут содержатся в составе косметических средств для защиты от микробов (Патент Украины № 50949, 2010). Серебро, медь, золото, магний используются для обеззараживания в составе хирургической шовной нити (Патент Украины № 32794, 2008). Микроэлемент церий в форме стабилизированного лимонной кислотой диоксида церия значительно усиливает противомикробную активность антисептиков (Патент Украины № 137432, 2019)

Карбоксилаты микроэлементов с противомикробным эффектом используются в универсальном дезинфектанте, содержащем ионы микроэлементов из группы, которая включает в себя серебро, медь, магний, цинк, золото, платину, палладий, иридий, олово, титан. Карбоксилаты получают взаимодействием наночастиц микроэлементов с карбоновой кислотой (Патент Украины № 51843, 2010).

Исследование воздействия на вирусы ионов серебра, меди, германия, платины, золота, олова, иридия, кобальта, никеля, палладия совместно с йодом показали очень высокий уровень инактивации, составляющий 99,999% после 30 мин воздействия (Патент RU № 2613820, 2011).

Установлено, что титан, йод и сера проявляют высокую противовирусную активность по отношению к штамму вируса SV-AV13 (Патент Украины № 120242, 2019; № 119313, 2019). Еще большая инактивация вирусов наблюдается при совместном применении двух антимикробных микроэлементов – титана и серебра (Liga et al., 2011).

Таким образом, для 1-й линии защиты в мире разработано и используется большое количество средств с применением микроэлементов,

обладающих антимикробным эффектом. Основным недостатком таких средств является узкая сфера их целевого применения, ограниченная обработкой поверхностей. В первую очередь это обусловлено тем, что входящие в их состав вещества и их соединения недостаточно эффективны при применении их внутри организма, а в ряде случаев являются токсичными для человека.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИМИКРОБНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ НА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ

Поражающее действие вирусов начинается прежде всего на слизистых оболочках организма. Для защиты слизистых оболочек дыхательных путей и ЖКТ от вирусов наиболее перспективны средства, мешающие выполнению вирусами их природных функций – функций адсорбции и проникновения в клетку. Поэтому приобретает особую актуальность разработка средств для стимуляции механизмов неспецифической защиты организма от инфекции и инактивации вирусов. Для решения этой задачи применяемые средства, с одной стороны, должны быть токсичными для вирусов, с другой стороны, не токсичными для человека.

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции на рецепторах клеточной мембраны, т.е. прикрепления вирусов к поверхности клетки. Исследования показывают, что адсорбция коронавируса на клеточной мембране зависит от электрического заряда вирусной частицы (Стегний и др., 2015). Поэтому воздействие на электрический заряд вирусных частиц и на заряд рецепторов клетки становится новым действующим фактором снижения адсорбционной способности вирусов. Применяемые антисептики должны обладать возможностью реализовывать этот действующий фактор. Идеальными кандидатами на выполнение такой задачи являются антимикробные микроэлементы. Причем при необходимости реализовать электрический действующий фактор они должны обладать электронно-донорной (антиоксидантной) активностью.

Действие антимикробных микроэлементов, обладающих электронно-донорной (антиоксидантной) активностью, должно быть направлено на то, чтобы до конечной цели – в клетку орга-

низма, где происходит репликация вирусов, попало как можно меньше активных вирусов. Это должно происходить даже при условии, если первоначальное количество попавших в организм вирусов было большим. Такое «прореживание» массива вирусов и перевод их из активного состояния в неактивное достигается инактивирующим действием электронно-донорных микроэлементов на слизистых оболочках дыхательных путей и ЖКТ. Факторами, снижающими адсорбционную активность вируса, являются катионы микроэлементов и избыточные электроны микроэлементного антисептика, которые воздействуют на перераспределение поверхностного электрического заряда вирусов и рецепторов. Микроэлементы используют свои избыточные электроны и создают на слизистых оболочках электронно-донорную среду. Это влияет на электрические заряды пепломеров вирусов и рецепторов клетки и мешает вирусам проникать в клетку «хозяина». В результате нарушения природного распределения (перераспределения) поверхностных электрических зарядов вирус утрачивает возможность адсорбироваться на клеточной мембране и становится неактивным.

Подтверждением реальности такого процесса электрической инактивации вирусов является инактивация вируса ящура под действием электрического заряда (Пономарев, 1996). Результаты исследований подтвердили дипольный характер распределения электрических зарядов на поверхности вирусных частиц. Показано, что вирионы вируса ящура обладают суммарным электроотрицательным зарядом (Пономарев, 1996). Физический метод инактивации вируса ящура, который относится к (+) РНК-вирусам и содержит одноцепочечную геномную РНК положительной полярности и шиповидную поверхность, основан на изменении распределения электрических зарядов на поверхности вируса. Результаты исследований показали, что устойчивость вируса ящура зависит от сохранения природного базового свойства вирусных частиц – их электрического заряда (Пономарев, 1996). Изменение распределения поверхностного электрического заряда вируса приводит к изменению его функциональных возможностей, прежде всего, к потере способности прикрепляться к клетке.

Многочисленные исследования подтверждают возможность инактивации вирусов в различных средах за счет воздействия внешних

электрических зарядов. Известен способ инактивации вирусов в водных средах под действием электростатического поля, приводящей к потере вирусом способности к репликации. (Патент РФ № 2506232, 2014). Инактивация вирусов в воздухе под действием электростатического поля позволяет инактивировать до 100% вирусов за кратчайшее время – 4.0–36.0 с (Международная заявка WO 2008/057010A3, 2008).

Известно дезинфицирующее средство, в котором электрически заряженные наночастицы антимикробных микроэлементов использовались для обеззараживания объектов в окружающей среде. Микроэлементы были выбраны из группы, в которую входят серебро, медь, магний, цинк (Патент Украины № 27957, 2007; № 39407, 2009). Противовирусное средство, содержащее антимикробные микроэлементы йод, серебро, медь, золото, платина, палладий, иридий, магний, цинк, олово, титан в форме карбоксилатов, предложено для защиты слизистых оболочек (Патент Украины № 52849, 2010).

Таким образом, для 2-й линии защиты разработка противовирусных средств с применением электронно-донорных микроэлементов находится на начальной стадии и требует к себе повышенного внимания, особенно в связи с пандемией COVID-19.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

Как правило, имеющиеся в терапевтической практике противовирусные препараты обладают довольно низкой эффективностью. Они имеют узкий спектр действия и в лучшем случае эффективны в пределах одного семейства, т.е. «один вирус/один препарат», к ним часто формируется резистентность у вирусов. Становится актуальным поиск нетоксичных, эффективных противовирусных препаратов с широким спектром действия (Патент RU № 2697887, 2019).

Подтвержденные случаи электрической инактивации вирусов заставляют с иных позиций рассматривать действующие факторы инактивации и, соответственно, подбирать вещества, которые могут нести в себе этот новый фактор – электрический действующий фактор. Носителем такого действующего фактора являются вещества, проявляющие электронно-донорную (антиоксидантную) активность.

В научной литературе есть примеры исследований, указывающих на способность природных антиоксидантов проявлять противовирусную активность. Так, Yu. Zhang et al. продемонстрировали результаты исследований по влиянию антиоксидантов на вирус японского энцефалита (Zhang et al., 2014; Крылова и др., 2016). Инактивирующее действие антиоксидантов при гриппозной инфекции представлены в исследовании Yinghua Li et al. (Крылова и др., 2016; Yinghua Li et al., 2018). Известна композиция антиоксидантов, которая является высокоэффективным противовирусным средством в отношении РНК-содержащих вирусов (Патент RU № 2697886, 2019).

Исследования инактивирующего воздействия антиоксидантов на одноцепочечные (+) РНК-вирусы на примере флавивирусов подтвердили их высокое противовирусное действие на различных этапах жизненного цикла вирусов, таких как адсорбция, проникновение, репликация, сборка и выход вирионов (Крылова и др., 2016). Исследовались антиоксиданты природного происхождения – полифенольные соединения, основным источником которых являются морские растения, например, полифенольный комплекс, выделенный из морских трав семейства Zosteraceae, который обладает широким антивирусным действием.

Противовирусная активность антиоксидантов обнаружена в отношении вирусов герпеса, различных штаммов вируса гриппа, вируса иммунодефицита (Chung et al., 2015; Крылова и др., 2016), вируса папилломы человека, а также ротавируса и коронавируса (Yi L. et al., 2004; Крылова и др., 2016). Показано, что антиоксиданты ингибируют адсорбцию вируса EV71, его репликацию и продукцию вирусных частиц (LvX. et al., 2014; Крылова и др., 2016).

Комплекс коллоидных частиц диоксида церия, стабилизированный лимонной кислотой, первоначально предназначенный для антиоксидантной защиты организма, проявляет высокую антивирусную активность и используется как средство доставки биологически активных молекул в зону действия вирусной инфекции. Это расширяет спектр биологического действия микроэлемента церия, известного мощного антиоксиданта, способного тормозить старение организма и предотвращать заболевания, связанные с развитием оксидативного стресса (Щербаков и

др., 2016). Выявлена способность диоксида цезия значительно усиливать противовирусную активность антисептиков. Разработан способ повышения антимикробной активности антисептиков с применением антиоксиданта на основе цезия (Патент України № 134206, 2019).

В исследовании (Крылова и др., 2016) выяснилось, что совместное применение нескольких антиоксидантов демонстрирует более высокую противовирусную активность, чем каждый из компонентов в отдельности. Изучался природный антиоксидант – хиноидный пигмент морских ежей совместно с аскорбиновой кислотой и α -токоферолом (Патент RU № 2697886, 2019). Исследование влияния данной композиции антиоксидантов на жизненные циклы вирусов показало, что основным механизмом противовирусного действия этих веществ является непосредственная инактивация вирусных частиц. Авторы не исключают, что высокая вирулицидная активность антиоксидантов обусловлена их способностью препятствовать взаимодействию прикрепительных вирусных белков и вирусспецифических рецепторов клеток. Не исключено, что антиоксиданты могут подавлять ранние этапы жизненного цикла вирусов до их репликации, а также то, что их противовирусная активность связана с модуляцией внутриклеточных сигнальных путей. Высказано предположение, что вирулицидное действие антиоксидантов обусловлено их способностью блокировать рецепторные вирусные структуры и таким образом ингибировать адсорбцию и вход вирусов в клетку (Крылова и др., 2019).

В другом исследовании (Крылова и др., 2019) сделано предположение, что широкий спектр противовирусной активности антиоксидантов объясняется тем, что эти вещества целенаправленно воздействуют не только на некоторые этапы жизненного цикла вирусов, но и на клеточные сигнальные пути, которые могут эксплуатироваться различными вирусами. Отмечается, что целенаправленное воздействие на клеточные сигнальные пути организма, которыми пользуются вирусы, является перспективной противовирусной стратегией. Авторы отмечают, что механизмы, лежащие в основе противовирусного действия антиоксидантов, до конца не изучены, но могут быть объяснены редокс-регулирующими функциями этих веществ (Крылова и др., 2016). Антиоксиданты при инактивации вирусов воздействуют не только на вирусы,

но и на клетки, а именно на клеточные сигнальные пути, что подтверждено на примере гриппозной инфекции в исследовании действия селена на вирусы (Yinghua Li et al., 2018).

Несмотря на очевидную перспективность применения антиоксидантов в качестве противовирусных средств, работ по их исследованию относительно мало (Крылова и др., 2016). В связи с этим целесообразно проводить поиск других электронно-донорных веществ, в том числе микроэлементов с электронно-донорным свойством, для применения в качестве противовирусных препаратов широкого спектра действия, где действующим фактором противовирусной активности будет их антиоксидантная активность. Для этого разработана технология получения водных растворов карбоксилатов микроэлементов с высокой антиоксидантной активностью, позволяющая получать карбоксилаты микроэлементов в низкой степени окисления из группы, которая включает: рений, вольфрам, селен, германий, хром, кобальт, молибден, серебро, золото, платину, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, железо, магний, медь, марганец, цинк, кремний (Патент України № 139895, 139896, 2020). Микроэлементы при переходе в низкие степени окисления приобретают дополнительно высокую антиоксидантную активность и, соответственно, противовирусную активность. В результате они одновременно могут выполнять и функцию антиоксиданта, и функцию противовирусного вещества, а также являться катализаторами биохимических процессов, т.е. совмещать в себе все три функции.

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ

К микроэлементам, способным инактивировать вирусы за счет высокой электронно-донорной активности, относятся рений, селен, германий, вольфрам, хром, кобальт, молибден, титан, серебро, золото, платина, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, медь, олово, ванадий, никель, висмут, железо, цинк, марганец, алюминий, йод, бром, сера. Перечисленные микроэлементы должны иметь особый редокс-статус, обладать электронно-донорной активностью, а для этого находиться в состоянии с низкой степенью окисления.

Известно, что микроэлементы могут иметь различные степени окисления (Greenwood, Earnshaw, 1997):

| | |
|----------------|-----------------------------------|
| иридий | -3,-1,+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9; |
| рений..... | -3,-1,+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7; |
| селен..... | -2,+2,+4,+6; |
| германий..... | -4,+1,+2,+3,+4; |
| хром | +1,+2,+3,+4,+5,+6; |
| кобальт..... | +1,+2,+3,+4,+5; |
| молибден | -2,-1,+1,+2,+3,+4,+5,+6; |
| серебро..... | +1,+2,+3; |
| золото..... | -1,+1,+2,+3,+5; |
| лантан | +2,+3; |
| неодим | +2,+3; |
| церий..... | +2,+3,+4; |
| железо | +1,+2,+3,+4,+5,+6; |
| медь..... | +1,+2; |
| марганец | +1,+2,+3,+4,+5,+6,+7; |
| цинк..... | +1,+2. |

Для перевода катионов микроэлементов в низкую степень окисления разработана специальная безреагентная технология с применением гидратированных электронов. В воде, содержащей гидратированные электроны, микроэлементы приобретают более низкую степень окисления (Патент Украины № 140851, 2020). Насыщенная гидратированными электронами вода является основным компонентом в технологии изготовления антисептиков нового поколения с противовирусной активностью. Гидратированные электроны за счет высокого восстановительного потенциала (-2870 мВ) переводят ионы поливалентных металлов в более низкую степень окисления. Например, микроэлементы потенциально могут достигать таких низких ступеней окисления, как: Re^{3-} , Se^{2-} , Ge^{2-} , Cr^+ , Co^+ , Mo^{2-} , Ag^+ , Au^- , La^{2+} , Ne^{2+} , Ce^{2+} , Fe^+ , Mg^+ , Cu^+ , Mn^+ , Zn^+ , Si^{4+} (Greenwood, Earnshaw, 1997).

Гидратированный электрон – уникальный одноэлектронный восстановитель. Это самый мощный восстановитель не химической природы. Он более эффективный, чем атом водорода и в реакциях не дает «побочных» продуктов. Его окислительно-восстановительный потенциал равен -2870 мВ. Это на 570 мВ превосходит восстановительный потенциал такого сильного восстановителя, как водород, который сам по себе имеет достаточно высокий восстановительный потенциал (-2300 мВ).

Открытие гидратированного электрона считается одним из важнейших достижений химии XX века (Харт, Анбар, 1973). Для гидратированного электрона характерна реакция присоединения к ионам (например, $\text{Cu}^{2+} + e_{\text{aq}} = \text{Cu}^+$). Поэтому гидратированный электрон применяется для получения ионов металлов в необычных состояниях окисления (например, Co^+ , Zn^+ , Cr^+ , Ni^+). За счет очень большого отрицательного окислительно-восстановительного потенциала он способен восстанавливать ионы Co^{2+} , Zn^{2+} , Cr^{3+} , Ni^{2+} , которые не поддаются восстановлению атомарным водородом. Микроэлементы в низкой степени окисления становятся донорами электронов им отводится очень важная роль в интенсификации протекающих процессов в химии и биологии (Ершов, 1997).

Наиболее сильным донором электронов является иридий в низкой степени окисления. Он потенциально может быть донором 12 электронов. За ним по активности следует рений, который потенциально может быть донором 10 электронов. Далее по активности следуют селен, германий, молибден, вольфрам – потенциальные доноры 8 электронов.

Микроэлементы в низкой степени окисления в составе противовирусного средства выполняют несколько функций, они способны:

- 1) инактивировать вирусы на поверхностях до попадания их в организм;
- 2) инактивировать значительную часть вирусов и максимально снизить количество актив-

ного патогена на слизистых оболочках дыхательных путей и ЖКТ;

- 3) инактивировать вирусы, проникшие в клетки и стимулировать иммунную систему организма.

Примером средства пригодного для обработки поверхностей и слизистых оболочек является композиция, в которой используются микроэлементы в низкой степени окисления, такие как рений, селен, германий, вольфрам, хром, кобальт, молибден, титан, серебро, золото, платина, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, медь, олово, ванадий, никель, висмут, железо, цинк, марганец, алюминий, кремний (Патент Украины № 139895, 2020).

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ

Механизм инактивирующего действия противовирусных средств на основе микроэлементов в низкой степени окисления основывается на использовании особенности строения вируса и закономерности распределения электрического заряда на его поверхности. Одна из особенностей, например, SARS-CoV-2 – это его «корона» или шипы на поверхности. Вирус SARS-CoV-2 имеет компактный молекулярный «гребень» шипа, что позволяет ему надежно прикрепляться к рецепторам, инфицировать клетки человека и быстро распространяться (Shang et al., 2020). Наличие шипов на поверхности коронавируса SARS-CoV-2 приводит к выраженной асимметрии распределения электрического заряда на его поверхности. Молекулы белка шипов вируса имеют особенность: на их концах имеется электрический потенциал, противоположный потенциалу рецепторов. Клетки, в свою очередь, поддерживают трансмембранный потенциал, отличный от нуля, с отрицательным знаком электрического заряда внутри и положительным значением снаружи мембраны.

Таким образом, под действием электрических сил вирус, который даже случайно оказался возле клетки, ориентируется, притягивается и фиксируется на клетке. Это механизм, отлаженный Природой за миллиарды лет (Григоренко, Клетка и электричество...). Исключительно важную роль в этом механизме имеют электрические силы. Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции на рецепторах клеточной мембраны. Взаимодействуя с клеткой, вирус использует одно из четырех фундаментальных физических взаимодействий в природе – электростатическое взаимодействие. Тут действует физический закон – закон Кулона. Адсорбция вируса на рецепторах клеточной мембраны – это физический процесс, основанный на электростатическом взаимодействии между электрическими зарядами «гребня» шипа вирусной частицы и электрическими зарядами рецепторов поверхности клетки. Сила электростатического взаимодействия огромна – она в 10^{42} раз превышает привычные для нас силы гравитации и инерции. Вирус адсорбируется на рецепторах клеточной стенки, поскольку их внешние оболочки имеют сходную структуру, и обе поверхности как бы дополняют друг друга, имея проти-

воположные электрические заряды (Жданов, 1964).

Поскольку взаимодействие вируса с клеткой имеет электрическую природу, в реализации процесса адсорбции участвуют на равных и электрические заряды пепломеров, и заряды рецепторов. Это значит, что в заражении клетки на равных участвуют как вирус, так и сама клетка. При этом клетка на этапе адсорбции не только не противится своему заражению, но и активно в нем участвует и своими электрически заряженными рецепторами притягивает к себе противоположно заряженные пепломеры вируса. И на этапе входа вируса в клетку она также активно участвует в заражении и своей отрицательно заряженной цитоплазмой втягивает в себя электрической силой положительно заряженную нить РНК вируса. Так, вирусы, имея специальные электрически заряженные белки на своей поверхности (на пепломерах), обманывают клетки. Поэтому именно начальный этап взаимодействия вируса с клеткой – этап адсорбции – должен стать важнейшим фронтом борьбы с вирусами.

Понимание электрического механизма взаимодействия вируса с клеткой позволяет сделать два очень важных вывода.

1. Процессом взаимодействия вируса с клеткой можно управлять, а именно можно снижать активность такого взаимодействия. Для этого нужно найти способ воздействия на электрический заряд пепломеров или на электрический заряд рецепторов клетки.

2. Для более эффективного подавления адсорбционной активности вируса, для снижения вероятности заражения необходимо воздействовать одновременно и на электрический заряд белка пепломеров вируса, и на заряд белка рецепторов клетки.

Понимание электрического механизма взаимодействия вируса с клеткой позволяет разрабатывать новые способы защиты организма от инфекции, основанные не на токсическом воздействии на вирусы, а на подавлении адсорбционной активности вирусов путем компенсационного электрического воздействия на электрические заряды пепломеров и рецепторов клетки. Для компенсации электрического заряда пепломеров нужны вещества, имеющие положительный электрический заряд, для компенсации электрического заряда рецепторов клетки – вещества, обладающие электронно-донорной активностью.

Совмещению таких противоречивых требований в одном веществе удовлетворяют микроэлементы в низкой степени окисления, которые не являются токсичными веществами.

Разработан способ подавления адсорбционной активности коронавируса SARS-CoV-2, основанный на компенсации (нейтрализации) электрических зарядов белка шипов коронавируса и рецепторов клетки с использованием микроэлементов в низкой степени окисления. В данном способе вместо блокирования пепломеров сложными молекулами происходит компенсация электрических зарядов пепломеров катионами микроэлементов, а вместо блокирования рецепторов клетки – компенсация электрических зарядов рецепторов электронами. Такой подход не приводит к негативным побочным эффектам от действия применяемых веществ. Разработанный способ позволяет максимально снизить количество активного патогена на слизистых оболочках, что снижает риск заражения и риск заболевания в тяжелой форме.

Микроэлементы в низкой степени окисления в плане инактивации вирусов являются уникальными веществами. Они имеют преимущества и перед другими катионами, и перед другими донорами электронов, поскольку совмещают в себе свойства и тех, и других веществ: и инактивирующую способность катионов для пепломеров, и инактивирующую способность доноров электронов для рецепторов. Микроэлементы сначала отдают свои избыточные электроны и выполняют функцию компенсации электрического заряда клеточных рецепторов. Это происходит до тех пор, пока микроэлементы находятся в необычно низкой степени окисления. Лишившись избыточных электронов, катионы микроэлементов повышают свой положительный заряд и становятся более активными. Они координируются с поверхностными белками вируса и нейтрализуют электрический заряд пепломеров.

Инактивация вируса микроэлементами в низкой степени окисления происходит за счет нарушения условий для реализации природного электростатического взаимодействия вируса с рецепторами клетки, т.е. за счет изменения потенциалов взаимодействия. При этом нарушаются условия для прикрепления шипа к белку-рецептору клеток организма, вирусу трудно найти «хозяина», он теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию. Изменить природное распределение электрических зарядов на поверхности вируса позволяют катионы микроэлементов, а компенсировать заряд рецепторов клетки – избыточные электроны микроэлементов в низкой степени окисления. Микроэлементы в низкой степени окисления не действуют

В предложенном способе инактивация вирусов осуществляется одним веществом, которое реализует сразу два действующих фактора, что многократно снижает вероятность заражения.

1. Компенсация электрического заряда клеточных рецепторов посредством свободных электронов. Свободные электроны рецепторам отдают микроэлементы в низкой степени окисления. Это снижает адсорбционную активность вирусов по той причине, что рецепторы перестают выполнять роль мишеней на мембранах клеток.

2. Инактивация под действием катионов микроэлементов, имеющих положительный электрический заряд. Катионы микроэлементов нейтрализуют электрический заряд активных групп белков вирусов и тем самым подавляют их адсорбционную активность. При этом вирус лишается возможности прикрепляться шипами к белку-рецептору клеток организма, ему трудно найти «хозяина», он теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию.

на вирусы «биоцидно» или «токсично», как это делают дезинфицирующие средства. Вместо этого они используют электрический инактивирующий действующий фактор. Микроэлементы, вмешиваясь в процесс электрического взаимодействия между вирусами и рецепторами клетки, не могут уничтожить вирус, но они не позволяют вирусам реализовывать свою важнейшую функцию адсорбции на рецепторах клеточной стенки. Возможность управления степенью окисления микроэлементов, а именно уменьшение степени окисления, существенно расширяет диапазон биологического действия микроэлементов. К их общеизвестной функции катализа биохимических процессов добавляются новые функции – электронно-донорная и инактивирующая.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

В настоящее время в связи с пандемией COVID-19 активизировались работы по соз-

данию лекарственных средств против коронавируса SARS-CoV-2 на основе синтетических антимикробных олигопептидов. Изучаются лекарственные средства на основе олигопептидов, чья эффективность будет проверена в рамках клинических исследований (Anne Trafton, 2020).

Катионные антимикробные пептиды классифицируются на природные, модифицированные и синтетические. Они содержат от 12 до 50 аминокислотных остатков и способны убивать клетки микроорганизмов. Большинство известных в настоящее время антимикробных пептидов обладают широким спектром антимикробной активности, действуя против бактерий и вирусов (Hans M., Hans V.M., 2014).

Природные катионные антимикробные пептиды относятся к компонентам системы врожденного иммунитета и синтезируются в организме. Они представляют собой низкомолекулярные соединения, состоящие из остатков аминокислот, и обладают антимикробной активностью по отношению к широкому спектру грамотрицательных и грамположительных бактерий, вирусов, простейших и грибов. Они играют важную роль в адаптивном иммунном ответе, поскольку, наряду с прямыми антимикробными функциями, обладают иммуномодулирующей активностью (Коновалова и др., 2018). Анионные пептиды составляют среди олигопептидов весьма немногочисленную группу, поэтому особенности их действия мало изучены. Анионные пептиды не проявляют противомикробных свойств (Жаркова и др., 2014).

Модифицированные и синтетические катионные антимикробные пептиды можно получить с помощью существующих инструментов, позволяющих выполнять их непосредственный дизайн, или использовать в качестве исходных шаблонов природные антимикробные пептиды. Направленная замена аминокислотных остатков в пептидах дает возможность получать молекулы с необходимыми свойствами (Иванов, 2018).

На основе катионных антимикробных пептидов, обладающих выраженными бактерицидными, вирулицидными и фунгицидными свойствами, сегодня разрабатываются новые лекарственные средства, которые идут на смену антибиотикам, выработавшим свой потенциал (Абатуров, 2011).

Из всех возможных механизмов взаимодействия катионных антимикробных пептидов с вирусом наиболее соответствует современным представлениям теория, основанная на электростатическом взаимодействии катионных пептидов с вирусом. Название «катионные» связано с зарядом пептидов. Катионные антимикробные пептиды обладают положительным электрическим зарядом. Поэтому главный принцип, лежащий в основе антимикробного эффекта пептидов – это электростатический эффект (Азимова и др., 2015).

Адсорбция катионных антимикробных пептидов на внешней поверхности вируса происходит за счет электростатического притяжения. Положительный заряд молекулы антимикробного пептида приводит к возникновению электростатического притяжения между пептидом и отрицательно заряженными поверхностными компонентами вируса. Олигопептиды, в зависимости от сложности своего строения, имеют различный

уровень положительного заряда. Так, природный пептид HBD1 состоит из 36 аминокислотных остатков и характеризуется уровнем заряда +5, HBD2 состоит из 41 аминокислотного остатка и поддерживает уровень заряда +7, HBD3 содержит 45 аминокислотных остатков, поддерживает уровень заряда +11 (Абатуров, 2011). В результате присоединения катионных пептидов к отрицательно заряженным поверхностным компонентам вируса происходит компенсация (нейтрализация) электрического заряда пептомеров. Это подавляет адсорбционную способность вируса. Он теряет способность присоединиться к рецептору клетки.

Исследования подтверждают высокую противовирусную активность коротких пептидов. Например, получен синтетический противовирусный олигопептид, имеющий аминокислотный состав H-Lys-Asn-Asn-Met-Ile-Asn-Asn-Asp-Leu-Gly-OH (KNNMINNDLG), который ингибирует репликацию вирусов гриппа. (Патент RU № 2492178, 2013). Разработана композиция, содержащая олигопептид, состоящий из последовательности следующих друг за другом 17 аминокислот CGQRETPEGAEAKPWYC, которая ингибирует вирусную нейраминидазу (Патент RU № 2596785, 2016). Разработана композиция, содержащая олигопептид, состоящий из после-

довательности следующих друг за другом 9 аминокислот Thr-Leu-Leu-Phe-Leu-Lys-Val-Pro-Ala, и дополнительно – диметилсульфоксид, этанол и воду, которая подавляет репликацию вируса гриппа (Патент RU № 2695336, 2019). Общим недостатком этих белковых препаратов является их низкая эффективность против коронавируса SARS-CoV-2.

Создан набор синтетических олигонуклеотидов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2, который позволяет повысить информативность выявления РНК SARS-CoV-2 на основе ОТ-ПЦР за счет устранения риска получения ложноотрицательных результатов ОТ-ПЦР при наличии мутаций в области амплифицируемого участка генома SARS-CoV-2 (Патент RU № 2720713, 2020).

Совсем недавно синтезирован пептид, который состоит из 23 аминокислот, совпадающих по структуре с *альфа*-спиралью рецептора ACE2. Синтетический пептид способен связываться с шиповидным белком коронавируса SARS-CoV-2. Олигопептид является пространственно комплементарным шипу коронавируса. Исследователи полагают, что созданная ими молекула позволит блокировать проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки (Anne Trafton, 2020).

Совместное применение антимикробных пептидов и микроэлементов, обладающих антимикробным эффектом, приводит к усилению противовирусной активности препаратов за счет синергетического действия катионных пептидов и катионов микроэлементов.

Разработаны способ инактивации коронавируса SARS-CoV-2 и противовирусная композиция на основе микроэлементов с противовирусным действием и олигопептидов, гомологичных функционально значимым доменам вирусспецифических белков. Композиция пригодна для ингаляционного и интраназального применения и может использоваться в виде спрея для носа и горла и капель для глаз для инактивации коронавирусов SARS-CoV-2 на слизистых оболочках дыхательных путей и ЖКТ. Способ позволяет максимально снизить количество активного патогена как на поверхностях, так и на слизистых оболочках всех органов по пути прохождения вирусов из внешней среды в организм. Уменьшение количества активного патогена в организме снижает риск заражения и риск забо-

левания в тяжелой форме (Заявка... №№ u2020 03851; u2020 03850).

И катионные пептиды, и катионы микроэлементов одинаковым образом взаимодействуют с вирусами, используя электростатическое взаимодействие. Поэтому инактивация коронавирусов при использовании противовирусной композиции происходит под действием двух действующих факторов.

1. Инактивация под действием катионных антимикробных пептидов, способных связывать активные группы белков шипа, участвующие во взаимодействии коронавируса SARS-CoV-2 с ACE2 и тем самым снижать адсорбционную активность вируса. Катионные пептиды, являясь пространственно взаимодействующими (комплементарными) молекулами по отношению к белкам шипа, захватывают активные центры шипа вместо ACE2 и лишают вирус возможности присоединиться к рецепторам ACE2 (Окороченков и др., 2012).

2. Инактивация коронавируса SARS-CoV-2 под действием катионов микроэлементов в низкой степени окисления. Инактивация вируса осуществляется за счет нарушения природного распределения электрических потенциалов на его поверхности катионами микроэлементов. В результате присоединения катионов микроэлементов к отрицательно заряженным поверхностным компонентам вируса возникает компенсация (нейтрализация) электрического заряда пепломеров. Это подавляет адсорбционную способность вируса. Он теряет способность присоединиться к рецептору клетки. Кроме того, наблюдается экранирование рецепторов клетки под действием избыточных электронов, которые несут на себе микроэлементы в низкой степени окисления. В результате присоединения электронов к положительно заряженным поверхностным компонентам клетки происходит компенсация (нейтрализация) электрического заряда рецепторов. Это означает, что вирус теряет мишень и не может осуществить адсорбцию.

Совместное действие пептидов и микроэлементов в низкой степени окисления приводит к компенсации (нейтрализации) электрического заряда пепломеров и компенсации (нейтрализации) электрического заряда рецепторов клетки. Как следствие, вирус не может реализовать функцию адсорбции на рецепторах клеточной стенки, он

лишается возможности прикрепляться шипами к белку-рецептору клеток организма, ему трудно найти «хозяина», он теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию. Микроэлементы сначала выполняют функцию инактивации вирусов. Это происходит пока микроэлементы находятся в необычно низкой степени окисления. После увеличения степени окисления до обычной, микроэлементы в состоянии выполнить свои естественные функции, осуществляя помощь иммунной системе в борьбе с инфекцией.

В результате количество активного патогена снижается в каждом органе на пути следования вирусов по организму. Совместное действие катионного пептида и катионов микроэлементов помогает остановить вирусы SARS-CoV-2 еще в верхних дыхательных путях до того, как вирусные частицы попадут в легкие. Даже если вирусы смогут пройти барьер, то инфицирующая доза будет минимальна и организм сможет с ней справиться самостоятельно.

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЕ АНТИСЕПТИКИ ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ В КЛЕТКАХ И СТИМУЛИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Важнейшей проблемой остается лекарственная терапия вирусных инфекций, поскольку необходимо найти препарат, способный поражать вирус внутри зараженной им клетки, не повреждая, не убивая, не отравляя при этом саму клетку, т.е. это должны быть препараты, которые не являются чужеродными для организма. Идеальными кандидатами для создания таких препаратов являются антимикробные микроэлементы.

Некоторые микроэлементы после того, как они отдают электроны и увеличивают свою степень окисления до их обычной валентности, способны продолжить борьбу с теми вирусами, которые проникли в клетку. К таким микроэлементам относятся цинк, селен, германий, медь, серебро, йод, титан, церий, золото, палладий.

Исследования показали, что цинк является важным микроэлементом в противодействии коронавирусной инфекции (Скальный А.В...О роли цинка в борьбе с коронавирусом..., 2020). Повышенный уровень содержания цинка демонстрирует замедление репликации вируса, а также стимулирует выработку интерферона *альфа*. Механизм противовирусного действия цинка состоит в блокировке фермента РНК-полимеразы.

Этот фермент играет ключевую роль в РНК-вирусах – он необходим для их размножения (Скальный, Карганова...).

Другим важным микроэлементом в противодействии коронавирусной инфекции является медь. Исследования показали, что коронавирус SARS-CoV-2 в течение 4 ч инактивируется на медной поверхности (N van Doremalen et al., 2020).

Совместное применение нескольких антимикробных микроэлементов усиливает их вирулицидное действие. Проявляется синергизм используемых веществ. Например, исследование совместного использования ионов серебра и меди на модели вирусов при экспозиции 6 ч продемонстрировали эффективность (5.4 lg) (Патент Украины № 52540, 2010). Еще больший синергизм проявляется при использовании трех и более антимикробных микроэлементов (Патент KR 20120002598 A61N 1/303, 2012).

К микроэлементам, участвующим в регуляции иммунной системы относятся железо, медь, цинк, хром, марганец, селен, магний, никель, кобальт, литий. Есть пример инактивации вирусов, проникших в клетки, и помощи иммунной системе организма с помощью группы микроэлементов, в которую входит йод, цинк, марганец, железо, медь, кобальт (Патент RU № 2130312, 1999).

Исследование новых координационных соединений кобальта, магния, германия и олова с лимонной кислотой демонстрирует их высокую противовирусную активность и низкую токсичность (Патент Украины № 53991, 2010; Матюшкіна, 2014; Патент Украины № 93994, 2014).

Таким образом, для 3-й линии защиты разработка противовирусных средств с применением микроэлементов в низкой степени окисления также находится на начальной стадии.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЕ ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ

Обследования больных, зараженных коронавирусом SARS-CoV-2, выявили, что вирусы присутствовали не только в легких, но и в крови (Пуэллес и др., 2020). Для предотвращения переноса вирусов по организму кровеносной системой целесообразно дополнительно обрабатывать антимикробными микроэлементами кровь.

Известно применение магния, кобальта, цинка, марганца в составе инфузионного раство-

ра (Патент России № 2423987, 2011). Недостатком этого инфузионного раствора является низкая противовирусная активность.

Для инактивации вирусов в крови разработан электронно-донорный инфузионный раствор, содержащий микроэлементы: магний, кобальт, цинк, марганец, железо, медь, селен, молибден, хром в низкой степени окисления (Патент Украины № 139930, 2020). Применение электронно-донорного микроэlementного инфузионного раствора позволит уменьшить вирусную нагрузку. От величины вирусной нагрузки напрямую зависит, как будет протекать болезнь (Kelvin Kai-Wang To et al., 2020). Уменьшение вирусной нагрузки снижает риск заболевания в тяжелой форме, болезнь может протекать в легкой форме или даже бессимптомно с приобретением иммунитета. Обработка крови электронно-донорным инфузионным раствором является дополнительным мероприятием и может стать одним из методов лечения болезни, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.

АНТИСЕПТИКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ОКИСЛЕНИЯ

В связи с пандемией COVID-19 остро стоит задача разработки таких противовирусных средств, которые были бы действенными на всех трех линиях защиты организма – от инактивации вирусов на поверхностях и слизистых оболочках до инактивации вирусов, проникших в клетки. Кроме того, решающее значение имеет активизация иммунной системы организма, что возможно только с помощью противомикробных веществ не токсичных и не чуждых организму. Такими веществами являются микроэлементы в низких степенях окисления в форме органических координационных соединений, которые способны создавать высокоактивную электронно-донорную среду в организме и инактивировать вирусы (Chung et al., 2015).

Способность микроэлементов в низкой степени окисления создавать электронно-донорную среду и их инактивирующая функция создают условия для разработки антисептиков нового поколения, безопасных для человека. Антисептики нового поколения имеют более широкий диапазон применения, который реализуется в рамках одного микроэlementного препарата. Они способны инактивировать вирусы на поверхностях

до попадания их в организм, значительную часть вирусов – на слизистых оболочках организма, а также могут инактивировать вирусы, проникшие в клетки, и стимулировать иммунную систему организма.

Разработаны субстанции для получения лекарственных препаратов на основе карбоксилатов микроэлементов, которые являются основой для изготовления антисептиков нового поколения (Патент Украины № 100196, 2015; Заявка... № u2020 02873). В них используются микроэлементы в низкой степени окисления – вещества полезные и крайне необходимые для организма, но в тоже время губительные для вирусов.

Создан антисептик нового поколения для защиты организма от инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, содержащий по меньшей мере два микроэlementа из группы, в которую входят рений, селен, германий, вольфрам, хром, кобальт, молибден, титан, серебро, золото, платина, палладий, иридий, лантан, неодим, церий, медь, олово, ванадий, никель, висмут, железо, цинк, марганец, алюминий, йод, бром, сера в форме органических координационных соединений с лимонной кислотой, где используются микроэлементы в низкой степени окисления (Заявка... №№ u2020 02871, 2020; u2020 02872).

Микроэлементы с противомикробным эффектом в низкой степени окисления в форме органических координационных соединений позволяют инактивировать вирусы как на поверхностях и слизистых оболочках до проникновения вирусов в клетки, так и внутри организма после проникновения вирусов в клетки. Входящая в состав средства карбоновая (лимонная) кислота, участвующая в цикле Кребса, образует комплексные соединения с микроэlementами и обеспечивает их транспорт внутрь клетки. Цитрат-ион способен образовывать многие координационные соединения. Причиной этому является как полидентатная природа самого лиганда, так и воздействие различных факторов, в том числе степени окисления катиона микроэlementа, на комплексообразование (Миминошвили, Беридзе, 2015). В связи с тем, что микроэлементы имеют низкую степень окисления, образуются новые координационные соединения с низким координационным числом, отличные от общеизвестных. В них комплексообразователь – катион микроэlementа, слабее связан с цитрат-ионом,

его пространственная структура более простая. Структура соединения тем проще, чем меньше степень окисления микроэлемента. Такие соединения легче проникают в клетки и лучше усваиваются. В процессе обмена веществ блокируются активные центры ферментных систем, что вызывает гибель вирионов и приводит к нарушению механизма размножения вирусов внутри клетки.

У каждого микроэлемента в составе микроэлементного антисептика своя роль. Так, рений, вольфрам, молибден, иридий нужны как мощные доноры электронов. Медь, серебро, йод, бром, титан, церий, золото, палладий, кроме выполнения электронно-донорной функции, необходимы для борьбы на системном уровне с вирионами и теми вирусами, которые проникли в клетку. Цинк, селен, германий активизируют иммунную систему и повышают устойчивость организма к вирусной инфекции и уменьшают тяжесть болезни.

После того, как микроэлементы отдают электроны и увеличивают свою степень окисления до их обычной валентности, они начинают выполнять обычные присущие им функции. Например, селен, отдав свои избыточные электроны, участвует в работе антиоксидантных систем и гормональном обмене щитовидной железы. Железо принимает участие в связывании, транспортировке и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином. Медь используется клетками организма для выработки АТФ – главного энергетического источника. Марганец регулирует процессы кроветворения, усиливает синтез гормонов щитовидной железы, участвует в синтезе интерферона, укрепляет иммунитет и поддерживает нормальную свертываемость крови. Хром участвует в регуляции синтеза жиров и обмена углеводов, способствует превращению избыточного количества углеводов в жиры, действует как регулятор уровня сахара в крови. Германий повышает устойчивость к вирусам и бактериям и обеспечивает перенос кислорода в ткани организма (Скальный, 2010). Цинк влияет на работу Т-клеток. Ценность цинка обусловлена в первую очередь его способностью активизировать иммунную систему. Лимфоциты являются основой клеточного иммунитета, защищая организм от вирусных инфекций. Показано, что цинк увеличивает количество лимфоцитов и повышает иммунный ответ организма. Кроме того, цинк обладает собственной противовирусной активностью, которая распространяется и на семейство

коронавирусов. В случае дефицита цинка защитные клетки организма, такие как Т-хелперы и Т-киллеры, синтезируются в недостаточном количестве и, как следствие, иммунитет ослабевает (Скальный, Рудаков, 2004).

Установлено, что от содержания селена в организме зависит устойчивость организма к вирусной инфекции и тяжесть болезни. Замечено, что высокое диетическое потребление селена приводит к большей устойчивости организма к вирусам. Кроме того, селену принадлежит важная роль в иммунном ответе организма на вирусную инфекцию (Гусейнов, Сафаров, 2007).

Согласно исследованиям ученых, в населённых пунктах Китая, где наблюдается самый высокий уровень потребления селена в стране – в городе Энши провинции Хубэй, – показатель выздоровевших от COVID-19 пациентов был почти в три раза выше, чем в среднем по всем другим городам этой провинции. В то же время в провинции Хэйлунцзян, где потребление селена является одним из самых низких в мире, уровень смертности от COVID-19 был почти в пять раз выше, чем в среднем по всем другим провинциям за пределами Хубэя. Аналогичная картина повышенной смертности от COVID-19 выявлена во всех городах Китая из так называемого «пояса дефицита селена», который простирается с северо-востока на юго-запад страны. В Китае селенодефицитные области известны как «китайский пояс болезней» (Jinsong Zhang et al., 2020).

Входящие в состав антисептика йод и бром за счет специфического химического взаимодействия галогенируют (йодируют, бромируют) РНК-содержащие вирусы как внутри, так и вне клетки. Это происходит посредством замещения атома водорода в группах пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в состав молекул РНК-содержащих вирусов. Вследствие галогенирования образуются новые вещества, не свойственные коронавирусу. Способность галогенов (йода) легко проникать через клеточные мембраны делает предложенное средство особенно активным при инфекциях, которые вызывают основной патологический процесс именно во внутриклеточных структурах (Зельцер, 2007).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Есть основание утверждать, что роль микроэлементов в биологических системах научным сообществом осознана еще не полностью. Воз-

возможность управления степенью окисления микроэлементов, а именно уменьшение степени окисления, существенно расширяет диапазон биологического действия микроэлементов. Микроэлементы при переходе в низкие степени окисления приобретают дополнительные неизвестные ранее свойства. К их общеизвестной функции катализа биохимических процессов добавляются новые функции – высокая электронно-донорная (антиоксидантная) активность и противовирусная активность. Уникальность микроэлементов в низкой степени окисления состоит в том, что они одновременно могут быть и антиоксидантами, и противовирусными веществами, и катализаторами биохимических процессов. Такое уникальное совмещение трех функций делает их незаменимыми компонентами субстанций для производства лекарственных препаратов медицинского или ветеринарного применения.

Способность микроэлементов в низкой степени окисления создавать электронно-донорную среду и их инактивирующая функция являются определяющими для разработки микроэлементных антисептиков нового поколения, эффективных против вирусов и безопасных для человека. Микроэлементные антисептики нового поколения имеют более широкие сферы применения, которые реализуются в рамках одного микроэлементного препарата. Они применимы как для инактивации вирусов на поверхностях и на слизистых оболочках организма, так и для инактивации вирусов внутри клетки. Микроэлементы в составе антисептика сначала выполняют функцию блокирования важнейшего свойства вирусов – адсорбции на рецепторах клеточной стенки. Механизм противовирусного действия микроэлементов в низкой степени окисления основан на противодействии электростатическому кулоновскому взаимодействию вируса с клеткой. Действие микроэлементов не направлено на уничтожение вируса, но они своими электрическими зарядами и не дают возможности вирусам реализовывать их важнейшую природную функцию адсорбции. Это происходит за счет того, что катионы микроэлементов в низкой степени окисления вмешиваются в процесс электрического взаимодействия вируса с клеткой и экранируют электрические заряды пепломеров и рецепторов клетки. При этом вирус теряет возможность проникать в клетку и осуществлять репликацию. Это возможно до тех пор, пока микроэлементы находятся в необычно низ-

кой степени окисления. После увеличения степени окисления до обычной, микроэлементы осуществляют помощь иммунной системе в борьбе с вирусами, выполняя традиционную функцию катализа биохимических процессов.

Антисептики нового поколения на основе микроэлементов в низкой степени окисления могут выступать как профилактические средства защиты организма от инфекции COVID-19. Их водные растворы пригодны для ингаляционного и интраназального применения и могут быть применены в виде спрея для носа и горла и капель для глаз при первых симптомах заболевания, а также при высоких рисках заражения.

ЛИТЕРАТУРА

Абатуров А.Е. катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс. Здоровье ребенка. 2011; 7(34).

Азимова В.Т., Потатуркина–Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды человека. Современные проблемы науки и образования. 2015; 1-1.

Григоренко А.М. Клетка и электричество. <http://grigam.narod.ru/publiknau/pn12.htm>.

Гусейнов Т.М., Сафаров Н.С. Селен и некоторые вирусные заболевания. Биомедицина. 2007; 2:1–7.

Ершов Б.Г. Ионы металлов в необычных состояниях окисления в водных растворах: получение и свойства. Успехи химии. 1997; 66(2):103.

Жаркова М.С., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения. Вестник СПбГУ. 2014. 3(1).

Жданов В.М. По следам невидимок: Биохимия раскрывает тайны вирусов. М.: Знание, 1964. 32 с.

Зельцер М.Е. Йодорганические препараты группы «Биммунал» как фактор здоровья. 2007.

Иванов В.Т. антибактериальные пептиды как альтернативное будущее терапии бактериальных инфекций. Наука и инновации. 2018; 7(185):73–78.

Коновалова М.В., Зубарева А.А., Луценко Г.В., Свищевская Е.В. антимикробные пептиды в норме и при патологиях (обзор). Прикладная биохимия и микробиология. 2018; 3:236–243.

Крылова Н.В., Попов А.М., Леонова Г.Н. антиоксиданты как потенциальные противовирусные препараты при flavivirusных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61(5–6):25–31.

Крылова Н.В., Федорев С.А., Лавров В.Ф., Мищенко Н.П., Васильева Е.А., Свитич О.А., Эбралидзе Л.К., Иунихина О.В., Леонова Г.Н. Противовирусная и антиоксидантная активность эхинохрома А и композиции антиоксидантов на его основе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 1(1):53–58.

Матюшкина М.В. Фармацевтический часопис. 2014; 4:113–117.

Миминошвили Э.Б., Беридзе Л.А. Стереохимия цитрат-аниона в соединениях, содержащих ионы гуанидиния и цитрата. Журнал структурной химии. 2015; 56(1):141–148.

Окороченков С.А., Желтухина Г.А., Небольсин В.Е. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения. Биомедицинская химия, 2012; 58(2):131–143

Пономарев А.П. Механизмы стабилизации и инактивации вируса ящура при воздействии физико-химических факторов. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Владимир, 1996.

Пуэллес В.Г. и др. N. Engl. J. Med. Http: // doi. org / dv56 ; 2020.

Скальный А.В. Микроэлементы. Бодрость, здоровье, долголетие. М.: Эксмо, 2010. 288 с.

Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. Издательство: Оникс 21 век, 2004.

Скальный А.В. Профессор А.В. Скальный о роли цинка в борьбе с коронавирусом. <https://www.youtube.com/watch?v=oSEqNdx8wBA>.

Скальный А.В., Велданова М.В. Йод знакомый и незнакомый. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 185 с.

Скальный А.В., Карганова Г.Г. <https://tigrm.ru/channels/@sprosivraha>.

Скальный А.В., Рудаков И.А. биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век, 2004.

Стегний М.Ю., Стегний Б.Т., Гольцев А.Н. Ультраструктура и биологические свойства вируса инфекционного бронхита птиц после криоконсервирования. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015; 25(4).

Харт Э., Анбар М., Гидратированный электрон. Пер. с англ. М.: Атомиздат, 1973.

Щербаков А.Б., Иванова О.С., Спивак Н.Я. и др. Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. Томск: Изд-во Томского ун-та, 2016. 465 с.

Заявка на корисну модель № u2020 02871.Способ защиты организма от инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-COV-2. МПК А61L 15/18. От 12.05.2020.

Заявка на корисну модель № u 2020 03850. Композиция антимикробных олигопептидов и микроэлементов для инактивации коронавируса SARS-CoV-2. МПК А61L 15/18.

Заявка на корисну модель № u 2020 03851. Способ инактивации коронавируса SARS-CoV-2. МПК А61L 15/18.

Заявка на корисну модель № u2020 02872. Противирусный засіб для захисту організму від інфекції Covid-19, викликаной коронавірусом SARS-Cov-2 «мікроелементний антисептик». МПК А61L 15/18.

Заявка на корисну модель № u2020 02873. Субстанція для отримання лікарських препаратів, антисептичних і дезінфікуючих засобів, біологічно активних добавок і товарів медичного призначення з антимікробною і антивірусною властивостями. МПК А61L 15/18.

Международная заявка WO 2008/057010A3. Способ обеззараживания воздуха отрицательными ионами кислорода и устройство для его осуществления. МПК А 61 L 9/22 (2006.01). Оpubл. 15.05.2008.

Патент RU № 2130312. Лечебный препарат, обладающий бактерицидным и вирулицидным действием. МПК А61К 33/18. Оpubл. 20.05.1999.

Патент RU № 2492178. Противовирусный пептид, подавляющий репликацию вируса гриппа. МПК C07K 7/06, А61К 31/195. Оpubл. 10.09.2013, бюл. № 25.

Патент RU № 2542488. Противовирусное средство. МПКА61К 33/18. Оpubл. 20.02.2015. Бюл. No 5. Конвенционный приоритет: 03.09.2008 JP. 2008-226450.

Патент RU № 2549065. МАСКА. МПК А62В 18/02. Оpubл.: 20.04.2015. Бюл. No 11. Патентообладатель: Эн Би Си мештек, инк. (JP).

Патент RU № 2596785. Композиция, содержащая пептид ингибитор вирусной нейраминидазы. МПК А61К 38/19. Оpubл. 10.09.2016, бюл. № 25.

Патент RU № 2613820. Противовирусное алюминиевое устройство и способ его получения. МПК C25D11/04. Оpubл.: 21.03.2017, бюл. № 9. Конвенционный приоритет: 07.09.2011 JP 2011-195123.

Патент RU № 2695336. Композиция на основе пептида, подавляющего репликацию вируса гриппа А. МПК А61К 38/04. Оpubл. 23.07.2019, бюл. № 21.

Патент RU № 2697886. Противовирусная композиция. МПК А61К 31/122. Оpubл. 21.08.2019, бюл. № 24.

Патент RU № 2697887. Средство, обладающее противовирусным действием в отношении вирусов клещевого энцефалита и герпеса простого I типа. МПК А61К 31/122. Оpubл. 21.08.2019, бюл. № 24.

Патент RU № 2720713. Набор синтетических олигонуклеотидов для выявления РНК коронавируса. МПК C12Q 1/6806. Оpubл. 12.05.2020, бюл. № 14.

Патент KR 20120002598 А61N 1/303 2012-01-06. Бинарные и тройные гальванические частицы и способы их приготовления и использования.

Патент России № 2423987. Инфузионный раствор для восполнения объема циркулирующей крови, восстановления водно-электролитного баланса и нормализации процессов кроветворения. МПК А61К 33/14. Оpubл. 20.07.2011, бюл. № 20

Патент РФ № 2506232. Способ инактивации вирусов в водных средах. Оpubл. 10.02.2014.

Патент України № 119313. Застосування композицій наночастинок йоду та сірки для інактивації інфекційної активності пікорнавірусів. МПК А61К 33/04, опубл. 27.05.2019, бюл. № 10.

Патент України № 120242. Застосування наночастинок титану для інактивації інфекційної активності пікорнавірусів. МПК А61К 33/00, опубл. 25.10.2019, бюл. № 20.

Патент України № 134206. Спосіб підсилення протимікробної дії антисептиків. МПК А61К 31/33 (2006.01), А61К 33/00. Оpubл. 10.05.2019, бюл. № 9.

Патент України № 134206. Спосіб підсилення протимікробної дії антисептиків. МПК А61К 31/33 (2006.01), А61К 33/00. Оpubл. 10.05.2019, бюл. № 9.

Патент України № 137432. Спосіб підсилення протимікробної дії антисептиків групи четвертинних амонієвих сполук. МПК А61К 31/33 (2006.01), А61К 33/00. Оpubл. 25.10.2019, бюл. № 20

Патент України № 140851. Питна вода з від'ємним окисно-відновним потенціалом «електронна вода». МПК А61К 33/00. Оpubл. 10.03.2020, бюл. № 5/2020.

Патент України № 27957. Дезінфікуючий засіб. МПК А61L 2/00. Оpubл. 26.11.2007, бюл. № 19.

- Патент України № 39407. Нанорідина для знешкодження об'єктів довкілля відбудників інвазійних хвороб. МПК А61L 2/16, опубл. 25.02.2009, бюл. № 4.
- Патент України № 39786. Спосіб дезінфекції і стерилізації виробів інструментів медичного призначення. МПК А61L 2/18, опубл. 10.03.2009, бюл. № 5.
- Патент України № 49744. Лицьова маска для захисту від вірусних і бактерійних збудників хвороб. МПК А62В 18/00, опубл. 11.05.2010, бюл. № 9.
- Патент України № 51843. Універсальний дезінфікуючий засіб. МПК С09D 5/14 С02F 1/50, опубл. 10.08.2010, бюл. № 15.
- Патент України № 52540. Дезінфікуючий засіб «шумерське срібло». МПК В01J 3/00 С01G 49/00. Опубл. 25.08.2010, бюл. № 16.
- Патент України № 52849. Універсальний дезінфектант. МПК С09D 5/14 С02F 1/50, опубл. 10.09.2010, бюл. № 17.
- Патент України № 58878. Гігієнічний виріб з антимікробними властивостями. МПК А61F 13/00 А61L 2/16, опубл. 26.04.2011, бюл. № 8.
- Патент України № 49024. Гігієнічний паперовий виріб з протимікробними властивостями. МПК А61F 13/15, опубл. 12.04.2010, бюл. № 7.
- Патент України № 91619. Інтелектуальний бактеріцидний текстиль. МПК D06M 11/00, опубл. 10.08.2010, бюл. № 15.
- Патент України на корисну модель № 100196. Надчиста субстанція для одержання лікарських препаратів. МПК С 07С 51/41, С 07F 15/00. Опубл. 10.07.2015, бюл. № 13.
- Патент України на корисну модель № 139895. Надчистий водний розчин мікроелементів, насичений воднем, з підвищеною антиоксидантною активністю. МПК А61K 36/00. Опубл. 27.01.2020, бюл. № 2/2020.
- Патент України на корисну модель № 139896. Спосіб отримання надчистого водного розчину мікроелементів з підвищеною антиоксидантною активністю «воднева нанотехнологія антиоксидантів». МПК А61K 33/00 (2006.01). Опубл. 27.01.2020, бюл. № 2.
- Патент України на корисну модель № 139930. Інфузійний розчин для відновлення макро- і мікроелементного складу крові і нормалізації процесів кровотворення з електронно-донорною властивістю «воднева вітаміно-мікроелементна крапельниця». МПК А61K 33/14 (2006.01). Опубл. 27.01.2020, бюл. № 2.
- Патент України на корисну модель № 32794. Антимікробна шовна хірургічна нитка з наночастинками металів. МПК А61L 17/00. Опубл. 26.05.2008, бюл. № 10.
- Патент України на корисну модель № 50949. Косметичний засіб для догляду за шкірою обличчя, тіла і волоссям. МПК А61K 8/97. Опубл. 25.06.2010, бюл. № 12.
- Патент України на корисну модель № 53991. Дезінфектант на ліпосомальній основі. МПК С09D 5/14, А61K 8/97. Опубл. 25.10.2010, бюл. № 20.
- Патент України на корисну модель № 93994. Кобальт біс(цитрато)германат -протигрипозний засіб. МПК А61K 31/19. Опубл. 27.10.2014, бюл. № 20.
- Патентная заявка Японии № 2006-188499.
- Anne Trafton. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.
- Chung Y.C., Hsieh F.C., Lin Y.J., Wu T.Y., Lin C.W., Lin C.T. et al. Magnesium lithospermate B and rosmarinic acid, two compounds present in *Salvia miltiorrhiza*, have potent antiviral activity against enterovirus 71 infections. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 755:127–133.
- Greenwood, Norman N., Earnshaw A. *Chemistry of the*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. P. 28.
- Hans M, Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides*. 2014; 2014:1–13.
- Jinsong Zhang, Ethan Will Taylor, Kate Bennett, Ramy Saad, Margaret P Rayman. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Published: 28 April 2020.
- Kelvin Kai-Wang To et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Liga M.V., Bryant E.L. V.L., Colvin Q. Li. Virus inactivation by silver doped titanium dioxide nanoparticles for drinking water treatment. *Water Res.* 2011; 45(2):535–544.
- Lv X., Qiu M., Chen D., Zheng N., Jin Y., Wu Z. Apigenin inhibits enterovirus 71 replication through suppressing viral IRES activity and modulating cellular JNK pathway. *Antiviral Res.* 2014; 109:30–41.
- Morton H.E. *Pseudomonas in Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger 1977 and N. Grier Silver and Its Compounds in *Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger, 1977.
- N van Doremalen, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
- Patent DE 10141117. Antimicrobial silicate glass and its use. A01N 25/08. 2003-03-13.
- Patent ITBO 20080418A1. A method for disinfection of an environment and the objects it contains and disinfectant composition. МПК А61 L 2/18 2010-01-01.
- Patent US No 5520664. Catheter having along-lasting antimicrobial surface treatment. МПК А6М 5/32. May 28 1996.
- Shahverdy A.R., Fakhimi Alt, Minaian Sara. Synthesis and effect of silver nanoprecipitates on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine Nanotechnology biology and medicine*. Jun 2007; 3(2):168–171.
- Shang, J., Ye G., Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 30 March 2020.
- Trafton Anne. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.
- WO 2005023206, Silver-and zinc-containing body care agent. А61K 8/27. 2005-03-17.
- Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X., Chen J., Wang G. et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory

syndrome coronavirus into host cells. *J. Virol.* 2004; 78(20): 11334–11339.

Yinghua Li, Zhengfang Lin, Min Guo et al. Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by functionalized selenium nanoparticles with amantadine through ROS-mediated

AKT signaling pathways. *Int. J. Nanomedicine.* 2018, 13:2005–2016.

Zhang Y., Wang Z., Chen H. et al. Antioxidants: potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection. *International Journal of Infectious Diseases.* 2014; 24:30–36.

ANTIVIRAL, ANTIOXIDANT AND CATALYTIC ACTIVITY OF TRACE ELEMENTS IN A LOW DEGREE OF OXIDATION

***M.Y. Spivak*¹, *V.G. Kaplunenko*², *M.V. Kosinov*², *A.V. Skalny*³**

¹Zabolotny Institute of microbiology and virology, National Academy of Sciences of Ukraine, st. Academician Zabolotny, 154, Kiev, 03143, Ukraine

²Nanomaterials and Nanotechnologies LTD, st. Vasylykivska, 27, Kiev, 03022, Ukraine

³First Sechenov Moscow State Medical University, 19c1, Bolshaya Pirogovskaya Street, Moscow, 119146, Russia; Peoples Friendship University of Russia, Mikluho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT. The review article studies the role of trace elements in protecting the body from viruses and focuses on the high antiviral activity of trace elements, which they exhibit if they are in a low degree of oxidation. Trace elements in a degree of oxidation make it possible to create new generation of antiseptics safe for humans. Has been discovered the mechanism of antiviral action of trace elements in a low degree of oxidation based on the suppression of electrostatic Coulomb interaction of virus with the cell.

Sanitizers of a new generation can become effective prophylactic means for protecting the body from infection COVID-19 due to the fact that a vaccine against the SARS-CoV-2 coronavirus is under development, and there are no direct drugs for it. Compositions of substances for pharmaceutical use based on antimicrobial trace elements in a low degree of oxidation, which can be used either directly or as raw materials for production of drugs against the SARS-CoV-2 coronavirus, are given. Aqueous solutions of trace element sanitizers are suitable for inhalation and intranasal application and can be used in the form of aerosol or spray for throat and nose or eye drops at the first symptoms of disease, as well as at high risks of infection.

KEYWORDS: low degree of oxidation, anti-virus trace elements, COVID-19, SARS-CoV-2, anti-virus substances, antioxidant, electrostatic interaction, virus inactivation on mucous membranes.

REFERENCES

Abaturov A.E. kationnye antimikrobnye peptidy sistemy nespecificheskoj zashhity respiratornogo trakta: defenziny i katelicydiny. *Defenziny – molekuly, pere-zhivajushhie renessans. Zdorov'e rebenka.* 2011; 7(34) (in Russ.)

Azimova V.T., Potaturkina–Nesterova N.I., Nesterov A.S. Jendogennye antimikrobnye peptidy cheloveka. *So-vremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 1-1 (in Russ.)

Grigorenko A.M. Kletka i jelektrichestvo. <http://gri-gam.narod.ru/publiknau/pn12.htm> (in Russ.)

Gusejnov T.M., Safarov N.S. Selen i nekotorye vi-rusnye zabojevanija. *Biomedicina.* 2007; 2:1–7 (in Russ.)

Ershov B.G. Iony metallov v neobychnyh sostojanijah okislenija v vodnyh rastvorah: poluchenie i svojstva. *Uspehi himii.* 1997; 66(2):103 (in Russ.)

Zharkova M.S., Orlov D.S., Kokrjakov V.N., Shamova O.V. Antimikrobnye peptidy mlekopitajushhih: klassifi-kacija, biologicheskaja rol', perspektivy prakticheskogo primenenija. *Vestnik SPbGU.* 2014. 3(1) (in Russ.)

Zhdanov V.M. Po sledam nevidimok: Biohimija ras-kryvaet tajny virusov. M.: Znanie, 1964. 32 s (in Russ.)

Zel'cer M.E. Jodorganicheskie preparaty gruppy «Bimmunal» kak faktor zdorov'ja. 2007 (in Russ.)

Ivanov V.T. antibakterial'nye peptidy kak al'ter-nativnoe budushhee terapii bakterial'nyh infekcij. *Nauka i innovacii.* 2018; 7(185):73–78 (in Russ.)

Konovalova M.V., Zubareva A.A., Lucenko G.V., Svirshhevskaia E.V. antimikrobnye peptidy v norme i pri patologijah (obzor). *Prikladnaja biohimija i mikrobiologija.* 2018; 3:236–243 (in Russ.)

Krylova N.V., Popov A.M., Leonova G.N. antioksi-danty kak potencial'nye protivovirusnye preparaty pri flavivirusnyh infekcijah. *Antibiotiki i himioterapija.* 2016; 61(5–6):25–31 (in Russ.)

Krylova N.V., Fedoreev S.A., Lavrov V.F., Mishhenko N.P., Vasil'eva E.A., Svitich O.A., Jebiralidze L.K., Iuni-hina O.V., Leonova G.N. Protivovirusnaja i antioksidantnaja aktivnost' jehinohroma A i kompozicii antioksidantov na ego osnove. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2019; 1(1):53–58 (in Russ.)

- Matiushkina M.V. *Pharmaceutical Journal*. 2014; 4: 113–117.
- Miminoshvili Je.B., Beridze L.A. Stereohimija citrat-aniona v soedinenijah, sodержashhij iony guannidiniya i citrata. *Zhurnal strukturnoj himii*. 2015; 56(1):141–148 (in Russ.)
- Okorochenkov S.A., Zheltuhina G.A., Nebol'sin V.E. Antimikrobnye peptidy: mehanizmy dejstvija i perspektivy prakticheskogo primeneniya. *Biomedicinskaja himija*, 2012; 58(2):131–143
- Ponomarev A.P. *Mehanizmy stabilizacii i inaktivacii virusa jashhura pri vozdejstvii fiziko-himicheskikh faktorov*. Avtoref. diss. ... dokt. biol. nauk. Vladimir, 1996 (in Russ.)
- Pujelles V.G. i dr. *Engl. J. Med.* <http://doi.org/dv56>; 2020 (in Russ.)
- Skalny A.V. *Mikrojelementy. Bodrost', zdorov'e, dolgoletie*. M.: Jeksmo, 2010. 288 s (in Russ.)
- Skalny A.V. *Himicheskie jelementy v fiziologii i jekologii cheloveka*. Izdatel'stvo: Oniks 21 vek, 2004 (in Russ.)
- Skalny A.V. Professor A.V. *Skal'nyj o roli cinka v bor'be s koronavirusom*. <https://www.youtu-be.com/watch?v=oSEqd-Nx8wbA> (in Russ.)
- Skalny A.V., Veldanova M.V. *Jod znakomyj i neznakomyj*. Petrozavodsk: IntelTek, 2004. 185 s (in Russ.)
- Skalny A.V., Karganova G.G. <https://tigrm.ru/channels/@sprovvracha> (in Russ.)
- Skalny A.V., Rudakov I.A. *biojelementy v medicine*. M.: Oniks 21 vek, 2004 (in Russ.)
- Stegnij M.Ju., Stegnij B.T., Gol'cev A.N. Ul'trastruktura i biologicheskie svojstva virusa infekcionnogo bronhita ptic posle kriokonservirovanija. *Problemy kriobiologii i kriomediciny*. 2015; 25(4) (in Russ.)
- Hart Je., Anbar M., Gidratirovannyj jelektron. *Per. s angl. M.: Atomizdat*, 1973 (in Russ.)
- Shherbakov A.B., Ivanova O.S., Spivak N.Ja. i dr. *Sintez i biomedicinskie primeneniya nanodispersnogo dioksida cerija*. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta, 2016. 465 s (in Russ.)
- Mezhdunarodnaja zajavka WO 2008/057010AZ. *Sposob obezzarazhivaniya vozduha otricateľnymi ionami kisloroda i ustrojstvo dlja ego osushhestvlenija*. MPK A 61 L 9/22 (2006.01). Opubl.: 15 maja 2008 (15.05.2008) (in Russ.)
- Patent RU № 2130312. *Lechebnyj preparat, obladajushhij baktericidnym i virulicidnym dejstviem*. MPK A61K 33/18. Opubl.: 20.05.1999 (in Russ.)
- Patent RU № 2492178. *Protivovirusnyj peptid, podavljajushhij replikaciju virusa grippa*. MPK C07K 7/06, A61K 31/195. Opubl. 10.09.2013, bjul. № 25 (in Russ.)
- Patent RU № 2542488. *Protivovirusnoe sredstvo*. MPK A61K 33/18. Opubl. 20.02.2015. Bjul. No 5. Konvencionnyj prioritet: 03.09.2008 JP. 2008-226450 (in Russ.)
- Patent RU № 2549065. MASKA. MPK A62B 18/02. Opubl. 20.04.2015. Bjul. No 11. *Patentobladatel': Jen BiSi meshtek, ink. (JP)* (in Russ.)
- Patent RU № 2596785. *Kompozicija, sodержashhaja peptid ingibitor virusnoj nejraminidazy*. MPK A61K 38/19. Opubl.: 10.09.2016, bjul. № 25 (in Russ.)
- Patent RU № 2613820. *Protivovirusnoe aljuminievoe ustrojstvo i sposob ego poluchenija*. MPK C25D11/04. Opubl. 21.03.2017, bjul. № 9. Konvencionnyj prioritet: 07.09.2011 JP 2011-195123 (in Russ.)
- Patent RU № 2695336. *Kompozicija na osnove peptida, podavljajushhego replikaciju virusa grippa A*. MPK A61K 38/04. Opubl. 23.07.2019, bjul. № 21 (in Russ.)
- Patent RU № 2697886. *Protivovirusnaja kompozicija*. MPK A61K 31/122. Opubl. 21.08.2019, bjul. № 24 (in Russ.)
- Patent RU № 2697887. *Sredstvo, obladajushhee protivovirusnym dejstviem v otnoshenii virusov kleshhevogo jencefalita i gerpesa prostogo I tipa*. MPK A61K 31/122. Opubl. 21.08.2019, bjul. № 24 (in Russ.)
- Patent RU № 2720713. *Nabor sinteticheskikh oligonukleotidov dlja vyjavlenija RNK koronavirusa*. MPK C12Q 1/6806. Opubl. 12.05.2020, bjul. № 14 (in Russ.)
- Patent KR 20120002598 A61N 1/303 2012-01-06. *Binarnye i trojnye gal'vanicheskie chasticy i sposoby ih prigotovlenija i ispol'zovanija* (in Russ.)
- Patent Rossii № 2423987. *Infuzionnyj rastvor dlja vospolnenija ob#ema cirkulirujushhej krovi, vosstanovlenija vodnojelektrolitnogo balansa i normalizacii processov krovetvorenija*. MPK A61K 33/14. Opubl. 20.07.2011, bjul. № 20
- Patent RF № 2506232. *Sposob inaktivacii virusov v vodnyh sredah*. Opubl. 10.02.2014 (in Russ.)
- Application UA No u2020 02871. *Method of protecting body from COVID-19 infection caused by coronavirus SARS-COV-2*. A61L 15/18, 2020.
- Application UA No u 2020 03850. *Composition of antimicrobial oligopeptides and microelements for inactivation of coronavirus SARS-CoV-2*. A61L 15/18, 2020.
- Application UA No u 2020 03851. *The method of inactivation of the coronavirus SARS-CoV-2*. A61L 15/18, 2020.
- Application UA No u 2020 02872. *Antiviral agent to protect against Covid-19 infection caused by SARS-Cov-2 coronavirus*. A61L 15/18, 2020
- Application UA No u2020 02873. *Substance for the production of drugs, antiseptics and disinfectants, dietary supplements and medical products with antimicrobial and antiviral properties*. A61L 15/18, 2020. *Mezhdunarodnaja zajavka WO 2008/057010AZ. Sposob obezzarazhivaniya vozduha otritsatel'nymi ionami kisloroda i ustrojstvo dlja ego osushhestvlenija*. MPK A 61 L 9/22 (2006.01). Opubl. 15.05.2008.

- Patent UA 119313. Application of iodine and sulfur nanoparticles composition for inactivation of picornavirus infectious activity. A61K 33/04, 2019.
- Patent UA 120242. The use of titanium nanoparticles to inactivate the infectious activity of picornaviruses. A61K 33/00, 2019.
- Patent UA 134206. Method of enhancing antimicrobial action by combined use of antiseptic and antioxidant. A61K 31/33, A61K 33/00, 2019.
- Patent UA 137432. Method of enhancing antimicrobial action of antiseptic group of quaternary ammonium compounds. A61K 31/33, A61K 33/00, 2019.
- Patent UA 140851. Drinking water with a negative redox potential. A61K 33/00, 2020.
- Patent UA 27957. Disinfectant. A61L A61L 2/00, 2007.
- Patent UA 39407. Nanofluid for decontamination of invasive pathogenic agents in environment. A61L 2/16, 2009.
- Patent UA 39786. Method for disinfection and sterilization of medical products and instruments. A61L 2/18, 2009.
- Patent UA 49744. Face mask protecting from viruses and bacteria. A62B 18/00, 2010.
- Patent UA 51843. Multipurpose disinfectant. C09D 5/14, C02F 1/50, 2010.
- Patent UA 52540. "Sumerian silver" detergent. B01J 3/00, C01G 49/00, 2010.
- Patent UA 52849. Multipurpose disinfectant. C09D 5/14, C02F 1/50, 2010.
- Patent UA 58878. Hygienic product possessing antibacterial properties. A61F 13/00, A61L 2/16, 2011.
- Patent UA 49024. Hygienic paper product with antibacterial properties. A61F 13/15, 2010.
- Patent UA 91619. Intelligent antibacterial textile. D06M 11/00, 2010.
- Patent UA 100196. Ultrapure substance to produce medicinal preparations. C07C 51/41, C 07F 15/00, 2015.
- Patent UA 139895. Ultrapure aqueous solution of trace elements, saturated with hydrogen, with increased antioxidant activity. A61K 36/00, 2020.
- Patent UA 139896. The method of obtaining a superpure aqueous solution of trace elements with increased antioxidant activity. A61K 33/00, 2020.
- Patent UA 139930. Infusion solution for restoring macro- and microelement composition of blood and normalization of hematopoietic processes with electron-donor property. A61K 33/14, 2020.
- Patent UA 32794. Antibacterial surgical suture material containing nanoparticles of silver and copper. A61L 17/00, 2008.
- Patent UA 50949. Cosmetic for face, skin and hair care. A61K 8/97, 2010.
- Patent UA 53991. Disinfectant on liposomal base. C09D 5/14, A61K 8/97, 2010.
- Patent UA 93994. Cobalt bis(citrate)germanate anti-influenza compound. A61K 31/19, 2014.
- Application JP2006-188499.
- Anne Trafton. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.
- Chung Y.C., Hsieh F.C., Lin Y.J., Wu T.Y., Lin C.W., Lin C.T. et al. Magnesium lithospermate B and rosmarinic acid, two compounds present in *Salvia miltiorrhiza*, have potent antiviral activity against enterovirus 71 infections. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 755:127–133.
- Greenwood, Norman N., Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. P. 28.
- Hans M, Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides*. 2014; 2014:1–13.
- Jinsong Zhang, Ethan Will Taylor, Kate Bennett, Ramy Saad, Margaret P Rayman. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Published: 28 April 2020.
- Kelvin Kai-Wang To, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Liga M.V., Bryant E.L. V.L., Colvin Q. Li. Virus inactivation by silver doped titanium dioxide nanoparticles for drinking water treatment. *Water Res.* 2011; 45(2):535–544.
- Lv X., Qiu M., Chen D., Zheng N., Jin Y., Wu Z. Apigenin inhibits enterovirus 71 replication through suppressing viral IRES activity and modulating cellular JNK pathway. *Antiviral Res.* 2014; 109:30–41.
- Morton H.E. *Pseudomonas in Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger 1977 and N. Grier *Silver and Its Compounds in Disinfection, Sterilisation and Preservation*. Ed. S.S. Block, Lea and Febiger, 1977.
- N van Doremalen, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
- Patent DE 10141117. Antimicrobial silicate glass and its use. A01N 25/08. 2003-03-13.
- Patent ITBO 20080418A1. A method for disinfection of an environment and the objects it contains and disinfectant composition. MIK A61 L 2/18 2010-01-01.
- Patent US No 5520664. Catheter having long-lasting antimicrobial surface treatment. MIK A6M 5/32. May 28 1996.

Shahverdy A.R., Fakhimi Alt, Minaian Sara. Synthesis and effect of silver nanoprecles on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus and Escherichia coli. *Nanomedicine Nanotechnology biology and medicine*. Jun 2007; 3(2):168–171.

Shang, J., Ye G., Shi K., et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 30 March 2020.

Trafton Anne. An experimental peptide could block Covid-19. MIT News Office. March 27, 2020. <http://news.mit.edu/2020/peptide-drug-block-covid-19-cells-0327>.

WO 2005023206, Silver-and zinc-containing body care agent. A61K 8/27. 2005-03-17.

Yi L., Li Z., Yuan K., Qu X., Chen J., Wang G. et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J. Virol*. 2004; 78(20): 11334–11339.

Yinghua Li, Zhengfang Lin, Min Guo et al. Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by functionalized selenium nanoparticles with amantadine through ROS-mediated AKT signaling pathways. *Int. J. Nanomedicine*. 2018, 13:2005–2016.

Zhang Y., Wang Z., Chen H. et al. Antioxidants: potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection. *International. Journal of Infectious Diseases*. 2014; 24:30–36.