

## Роль окислительного стресса в патогенезе COVID-19

**Ю.В. Быков**

*Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России  
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

### Резюме

Статья посвящена анализу роли окислительного стресса в патогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Рассматриваются как традиционные, так и альтернативные механизмы нарушения редокс-гомеостаза, включая инактивацию ACE2, митохондриальную дисфункцию, нейроиммунный дисбаланс и микробиота-ассоциированные пути. Окислительный стресс при COVID-19 способствует активации провоспалительных каскадов, транскрипционного фактора NF-кВ и подавлению Nrf2-зависимого сигнального пути, усиливая продукцию цитокинов и формирование «цитокинового шторма». Нарушение антиоксидантной защиты сопровождается иммунной и эндотелиальной дисфункцией, способствуя тромбозам и микрососудистым поражениям. Представлены противоречивые клинические и экспериментальные данные, касающиеся эффективности антиоксидантной терапии. Подчеркивается необходимость стратифицированного подхода и дальнейшего изучения редокс-звеньев патогенеза. Особое внимание уделено нерешенным вопросам, включая исходный редокс-статус пациента и механизмы устойчивой активации NADPH-оксидазы и подавления Nrf2-сигналинга.

**Ключевые слова:** COVID-19, окислительный стресс, системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, NADPH-оксидаза, антиоксидантная защита.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Быков Ю.В., e-mail: yubykov@gmail.com

**Для цитирования.** Быков Ю.В. Роль окислительного стресса в патогенезе COVID-19. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):40–51. doi: 10.18699/SSMJ20250604

## The role of oxidative stress in COVID-19 pathogenesis

**Yu.V. Bykov**

*Stavropol State Medical University of Minzdrav of Russia  
355017, Stavropol, Mira st., 310*

### Abstract

This article presents an analysis of the role of oxidative stress in the pathogenesis of COVID-19 caused by SARS-CoV-2. Both classical and alternative mechanisms of redox imbalance are discussed, including ACE2 inactivation, mitochondrial dysfunction, neuroimmune dysregulation, and microbiota-associated pathways. Oxidative stress in COVID-19 promotes activation of pro-inflammatory cascades, the NF-кВ transcription factor, and suppression of the Nrf2-driven signaling pathway, enhancing cytokine production and promoting a cytokine storm. Impaired antioxidant defense is associated with immune and endothelial dysfunction, facilitating thrombosis and microvascular injury. Contradictory clinical and experimental data regarding the effectiveness of antioxidant therapy are presented. The article highlights the need for a stratified approach and further investigation of redox-related mechanisms in disease progression. Special attention is given to unresolved issues, including the patient's baseline redox status and the mechanisms underlying persistent activation of NADPH oxidase and suppression of Nrf2 signaling. These aspects may offer new perspectives for the development of targeted therapies for severe forms of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, oxidative stress, systemic inflammatory response, endothelial dysfunction, NADPH oxidase, antioxidant defense.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Correspondence author.** Bykov Yu.V., e-mail: yubykov@gmail.com

**Citation.** Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in COVID-19 pathogenesis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):40–51. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250604

## Введение

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), была впервые выявлена в декабре 2019 г. в Китае и стремительно переросла в глобальную пандемию [1–3]. Распространение заболевания сопровождалось высокой заболеваемостью и смертностью, оказав значительное влияние на здравоохранение, экономику и социальную стабильность в мировом масштабе [1–3]. Согласно данным ВОЗ, к началу 2025 г. количество подтвержденных случаев COVID-19 превысило 777 млн, а число зарегистрированных летальных исходов – 7 млн [4]. Несмотря на официальное заявление ВОЗ об окончании пандемии как чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, эпидемиологические риски сохраняются из-за продолжающейся циркуляции вируса и появления его новых вариантов [5].

Ключевым механизмом проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека является взаимодействие с ангиотензин-превращающим ферментом-2 (ACE2), экспрессируемым в эпителии альвеол, что инициирует вирусный эндоцитоз и вовлечение эндоплазматического ретикулума [6–8]. ACE2 выполняет двойную функцию: с одной стороны, он служит рецептором для вирусного шиповидного белка, а с другой – участвует в регуляции воспалительных и окислительных процессов, играя защитную роль при COVID-19 [9]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 может нарушать активность фермента, что приводит к снижению уровня ангиотензина II (Ang II), основного продукта ренин-ангиотензиновой системы и активации NADPH-оксидазы [7, 9].

На ранней стадии COVID-19 вирус SARS-CoV-2 активно реплицируется и оказывает прямое цитопатическое действие [10]. В дальнейшем происходит патологическая активация иммунной системы, приводящая к развитию гипервоспалительного состояния, известного как «цитокиновый шторм», которое может сопровождаться тяжелыми системными осложнениями вплоть до развития полиорганной недостаточности [10]. Хотя у большинства пациентов COVID-19 протекает бессимптомно или в легкой форме, примерно у 14 % развивается тяжелое течение, а у 5–10 % – критическое, с уровнем летальности до 50 % [11, 12].

Наиболее уязвимыми к тяжелым формам заболевания являются пациенты с сопутствующей патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и состояния иммунодефицита [1]. Установлено, что окислительный стресс (ОС), характеризующийся нарушением баланса между прооксидантами и антиоксидантной защитой, может играть ключевую роль в утяжелении течения инфекции у этой группы пациентов [9, 13–16]. ОС у тяжелобольных инициирует каскад патологических реакций – от системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции до тромбоза и активации тромбоцитарного звена гемостаза, что существенно утяжеляет клиническую картину заболевания [13, 17]. В связи с этим ОС рассматривается как один из центральных звеньев патогенеза, определяющих тяжесть COVID-19 [15, 18–20].

Целью настоящего обзора является комплексный анализ роли ОС в патогенезе COVID-19 с акцентом на актуальные нерешенные вопросы, включая устойчивость вирус-индуцированной активации прооксидантных каскадов, вариабельность редокс-ответа у различных категорий пациентов и оценку терапевтического потенциала антиоксидантов на фоне противоречивых клинических данных.

## Определение ОС и его характеристика

ОС представляет собой нарушенное состояние клеточного гомеостаза, возникающее в условиях, когда образование активных форм кислорода (АФК) превышает компенсаторные возможности антиоксидантной системы [2, 4, 7, 16, 21]. АФК – высокореактивные молекулы, включающие как радикальные (например, супероксид-анион  $O_2^-$ , гидроксильный радикал  $OH^{\bullet}$ ), так и нерадикальные ( $H_2O_2$ ) формы, образующиеся преимущественно в митохондриях в ходе клеточного дыхания [2, 16, 22–24]. Хотя традиционно АФК ассоциируются с повреждением, в физиологическом состоянии и при умеренной выработке они играют важную регуляторную роль, участвуя в модуляции клеточного цикла, апоптоза, пролиферации, а также иммунных и воспалительных реакций через индукцию продукции цитокинов и факторов роста [16, 22, 25, 26].

Поддержание баланса между продукцией АФК и их нейтрализацией обеспечивается многоуров-

невой системой антиоксидантной защиты, состоящей из ферментативных и низкомолекулярных компонентов [16, 27, 28]. Ферментативное звено включает супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу, которые последовательно детоксицируют АФК, снижая их биологическую активность [2, 29]. СОД инициирует превращение супероксид-аниона в  $H_2O_2$ , играя тем самым ключевую роль в первом этапе антиоксидантной защиты [2]. Образующаяся  $H_2O_2$  затем метаболизируется глутатионпероксидазой, активируемой восстановленным глутатионом (GSH), который одновременно выступает и как субстрат, и как самостоятельный антиоксидант [2]. GSH, обладающий реакционной сульфидрильной группой, способен отдавать электроны в процессе нейтрализации  $H_2O_2$ , тем самым защищая клеточные структуры от окислительного повреждения [30], а также участвует в большинстве этапов антиоксидантной защиты, от прямого взаимодействия с АФК до регуляции ферментативных реакций [30]. Наряду с митохондриями, важным источником АФК выступают NAD(P)H-оксидазы – ферментные комплексы, локализованные в клеточных мембранах и осуществляющие перенос электронов от NAD(P)H к молекулярному кислороду с образованием супероксид-аниона [31].

Когда уровень АФК выходит за пределы контроля антиоксидантной системы, либо из-за их избыточной генерации, либо из-за истощения защитных ресурсов – развивается ОС [16, 28]. На клеточном уровне это сопровождается структурными повреждениями мембран, митохондрий и ДНК, а также нарушением экспрессии генов, включая те, что регулируют сердечно-легочную функцию и воспалительный ответ [22, 32].

## **ОС в патогенезе COVID-19**

### ***ОС как активатор системного воспалительного ответа***

Инфицирование SARS-CoV-2 сопровождается выраженным дисбалансом между генерацией АФК и активностью антиоксидантных систем, что обуславливает развитие выраженного ОС [22]. Это состояние приводит к угнетению противовирусного ответа, активации провоспалительных путей и запуску программируемой клеточной гибели, тем самым способствуя повреждению клеточных и внеклеточных структур [22]. Хотя на начальных стадиях инфекции SARS-CoV-2 продукция АФК может играть модулирующую роль, активируя эффекторные звенья иммунной защиты и ограничивая репликацию вируса, их хроническое накопление индуцирует чрезмерный воспалительный ответ [22]. В частности, АФК

участвуют в инициации «цитокинового шторма» за счет активации инфламмасом, а также транскрипционных факторов NF-кВ и Nrf2, что сопровождается усилением продукции цитокинов, развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [4, 7, 33].

NF-кВ представляет собой универсальный транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в регуляции продукции цитокинов и хемокинов, а также в формировании воспалительного и иммунного ответа [9]. Помимо участия в иммунной регуляции, NF-кВ-зависимый путь контролирует клеточную пролиферацию, выживание и реализует как прооксидантные, так и антиоксидантные эффекты в рамках контроля ОС [34]. Сигналинг NF-кВ активируется под действием АФК, а также провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, что характерно для патогенеза COVID-19 [9]. SARS-CoV-2 индуцирует активацию этого сигнального каскада, особенно в условиях выраженного ОС [35]. Вирусная инфекция сопровождается связыванием NF-кВ с промоторными участками гена индуцибелльной синтазы оксида азота (NO), что приводит к его гиперэкспрессии [9]. АФК реализуют двухфазное влияние на путь NF-кВ: в зависимости от концентрации и контекста они могут как индуцировать его, так и ингибировать, способствуя формированию соответственно про- или антиоксидантного ответа [36]. При этом антиоксиданты, в частности доныры тиолов, способны подавлять транскрипционную активность NF-кВ, ограничивая экспрессию подконтрольных ему генов [22].

Активация воспалительных и развитие окислительного стресса при COVID-19 сопровождаются подавлением Nrf2-зависимого сигнального пути, что рассматривается как один из ключевых механизмов нарушения клеточной защиты в условиях вирусной агрессии [37]. Nrf2, обладая плейотропной активностью, функционирует не только как сенсор ОС, но и как регулятор воспалительного гомеостаза, обеспечивая репрессию транскрипции провоспалительных медиаторов, таких как IL-6 и IL-1B [38]. Его активация способствует восстановлению редокс-гомеостаза посредством индукции экспрессии антиоксидантных и цитопротективных систем (GSH- и NADPH-зависимых, тиоредоксина, тиоредоксин-редуктазы, пероксиредоксина), выступающих барьерами против АФК [38]. Патоморфологический анализ легочной ткани пациентов с COVID-19 выявил значительное снижение экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию Nrf2-зависимого ответа [39]. Доказано, что SARS-CoV-2 ингибирует Nrf2 на транскрипционном уровне, усиливая тем самым дерегуляцию клеточной антиоксидантной

защиты и усугубляя тяжесть клинического течения [22, 40]. Отдельные белки вируса, включая NSP14, демонстрируют способность ингибировать сигнальную ось Nrf2/HMOX-1, тем самым нарушая адаптивный потенциал клеток в условиях ОС [41]. Наряду с этим, белок ORF6 нарушает функциональную целостность редокс-регуляции путем угнетения экспрессии Nrf2, что, как полагают, способствует усилению вирусной репликации и воспалительной деструкции [42]. Однако взаимосвязь и патогенетическая последовательность этих процессов остается не до конца определенной: неясно, является ли снижение активности Nrf2 следствием инфекции COVID-19, или предсуществующий дефицит Nrf2 обуславливает повышенную восприимчивость к SARS-CoV-2 [37]. Вероятно, данные механизмы реализуются синергично, формируя основу патофизиологических нарушений при COVID-19 [37].

### **Новые и альтернативные концепции роли ОС в патогенезе COVID-19**

Несмотря на обширные данные, указывающие на ведущую роль ОС в патогенезе COVID-19, в последние годы активно обсуждаются гипотезы, предполагающие иной порядок причинно-следственных связей между вирусной инфекцией, воспалением и редокс-дисбалансом. Эти концепции не отрицают участия ОС, однако ставят под сомнение его первичность и подчеркивают значимость других звеньев патогенеза, таких как митохондриальная дисфункция, нейроиммунный дисбаланс и нарушения сигнальных осей метаболического ответа [34, 38].

Одной из таких конкурирующих концепций является гипотеза о митохондриальной дисфункции как первичном триггере редокс-дестабилизации. SARS-CoV-2 взаимодействует с митохондриальным аппаратом клеток, вызывая нарушение окислительного фосфорилирования и усиление утечки электронов с образованием АФК [43]. Это подтверждается данными транскриптомного анализа, демонстрирующими изменение экспрессии митохондриальных генов в легочной ткани пациентов с тяжелым течением COVID-19 [44]. По этой модели ОС рассматривается как вторичное звено, возникающее на фоне вирус-индукционной энергетической недостаточности и нарушения митохондриального динамического равновесия [43, 44].

Сформулирована концепция нейроиммунного дисбаланса, предполагающая, что тяжелые формы COVID-19 сопровождаются расстройствами регуляции вегетативной и лимбико-гипоталамической осей, что приводит к гиперактивации системного воспаления и симпатической гипер-

реактивности [34, 45]. ОС в этом контексте рассматривается как отражение нейрогенной стимуляции клеток иммунной и сосудистой систем, сопровождающейся усиленным метаболизмом и активацией NADPH-оксидазы под влиянием катехоламинов [46]. Исследования на модельных организмах и у пациентов с постковидным синдромом выявляют устойчивые признаки симпатикотонии, ассоциированной с повышением уровня маркеров ОС [45, 46].

Существуют также работы, которые ставят под сомнение универсальность ОС как прогностического маркера. В частности, у молодых пациентов без сопутствующей патологии при легком течении COVID-19 уровень АФК и продуктов окисления не превышает физиологические значения, а антиоксидантная терапия не оказывает выраженного эффекта [47, 48]. Это позволило ряду авторов предположить, что ОС является не первопричиной, а отражением степени тяжести воспалительного каскада, который, в свою очередь, определяется генетикой, гормональным статусом и состоянием иммунной системы [49].

Конкурирующие концепции поднимают также вопрос о роли микробиоты и кишечного барьера в формировании редокс-дисбаланса при COVID-19. Дисбактериоз, индуцированный как самой инфекцией, так и антибиотикотерапией, может способствовать системному воспалению, нарушению метаболизма короткоцепочечных жирных кислот и усилию прооксидантных каскадов [50, 51]. Эти данные дают основание рассматривать кишечник как возможный периферический регулятор редокс-гомеостаза и иммунного ответа при вирусных инфекциях.

Таким образом, ОС при COVID-19 может быть не только центральным звеном патогенеза, но и побочным эффектом других нарушений – митохондриальных, нейровегетативных, иммунных и микробиотических. В связи с вариабельностью клинических проявлений и неоднородностью популяции пациентов очевидна необходимость стратифицированного подхода к оценке редокс-состояния и применения антиоксидантной терапии. Существование различных моделей подчеркивает сложность патогенеза COVID-19 и требует дальнейшего углубленного исследования взаимосвязей между системами организма в условиях вирусной агрессии [34, 38, 44, 46, 52].

### **Окислительный стресс и ослабление иммунного ответа**

Инфекция SARS-CoV-2 нарушает регуляцию иммунной системы, способствуя дисфункции врожденного и адаптивного иммунитета, провоцируя гиперпродукцию провоспалительных ме-

диаторов и цитокиновый штурм [4]. Активация нейтрофилов и макрофагов в ответ на вирусную инвазию сопровождается массивным выбросом как цитокинов, так и АФК [4, 19]. Этот процесс усиливает миграцию эффекторных иммунных клеток в инфицированные ткани, что, предположительно, создает условия, благоприятные для усиленной репликации SARS-CoV-2 [17]. Установлена ассоциация между развитием ОС и повышением отношения числа нейтрофилов к количеству лимфоцитов (N/L), что может служить прогностическим маркером тяжести течения COVID-19 [53, 54]: увеличение индекса N/L особенно выражено при развитии летального исхода [53].

Эффективность клеточного ответа врожденного иммунитета, включая активность нейтрофилов и макрофагов, в значительной степени детерминируется формированием ОС [55]. Так, при инфицировании SARS-CoV-2 избыточное образование АФК приводит к выраженным иммунопатологическим нарушениям [56]. ОС влияет на морфофункциональное состояние лимфоцитов, особенно Т-клеток CD4<sup>+</sup>, нарушая их активационный потенциал и способствуя снижению эффективности иммунного ответа [2, 57]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлена связь между ОС и угнетением Т-клеточного ответа, что выражается в снижении функциональной активности Т-клеток CD8<sup>+</sup>, продукции антител и их нейтрализующей способности [58]. Кроме того, ОС активирует путь NF-кБ в Т-лимфоцитах и макрофагах, индуцируя секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  и IL-6, дополнительно усугубляя иммунную дегрегуляцию [2].

#### **Дeregulation сигнального каскада Ang II–NADPH-оксидаза как ключевой механизм развития ОС при COVID-19**

Патогенез COVID-19 включает нарушение баланса в системе «ренинан–гиотензин», сопровождающееся стойким повышением уровня Ang II, что рассматривается как один из доминирующих факторов генерации АФК в условиях вирусной инфекции [3]. Работа системы «ренинан–гиотензин» определяется балансом между двумя основными ферментативными путями: ACE1 способствует синтезу вазоактивного и прооксидантного Ang II, в то время как ACE2 противодействует ему, метаболизируя Ang II в ангиотензин 1-7 (Ang 1-7), обладающий сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами [2, 59]. Ang 1-7 ингибитирует продукцию  $O_2^-O_2^-$ , тогда как Ang II выступает активатором NADPH-оксидазы – фермента, непосредственно вовлеченного в генерацию АФК [2].

Связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 приводит к функциональной инактивации последнего и дефициту Ang 1-7, что, в свою очередь, способствует патологическому накоплению Ang II [60, 61]. Это смещение равновесия в сторону Ang II сопровождается избыточной активацией AT1-рецепторов, индуцирующей усиленную экспрессию и сборку активной формы NADPH-оксидазы [2]. В условиях ОС АФК могут индуцировать окисление критически важных остатков цистеина в домене ACE2 и белках S1 SARS-CoV/CoV-2, повышая их аффинитет к рецептору и способствуя усиленной вирусной инвазии [61]. Таким образом, происходит усиление ОС, при котором формируется положительная обратная связь, усиливающая как вирусную репликацию, так и тканевое повреждение [62].

На модели сосудистых гладкомышечных клеток крыс показано, что даже при полной утрате ACE2 *in vitro* сохраняется высокая активность Ang II-зависимой NADPH-оксидазы и продукция супероксидных анионов [2]. У пациентов с COVID-19 выявлен выраженный ОС, индуцированный активацией NADPH-оксидазы [63]. Кроме того, SARS-CoV-2 нарушает активность эндотелиальной NO-синтазы, способствуя дополнительной генерации АФК [64].

NAD(P)H-оксидазы экспрессируются в ряде клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные сосудистые клетки, а также кардиомиоциты, где их активация может оказывать системное и локальное прооксидантное действие [2]. Молекулярная сборка фермента и его функциональная активация опосредуются сложными транскрипционными и посттрансляционными механизмами, включающими взаимодействие с множеством сигнальных белков и платформенных комплексов [61]. В неактивном состоянии изофермент, экспрессируемый фагоцитирующими клетками, состоит из мембранных компонентов gp91<sup>phox</sup> и p22<sup>phox</sup> и цитоплазматических компонентов p67<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup> и Rac1/2. Под действием Ang II происходит самосборка комплекса, и активный фермент генерирует супероксидные анион-радикалы, играющие центральную роль в формировании воспалительного повреждения [61].

Доклинические исследования показывают, что даже при дефиците ACE2 активность NADPH-оксидазы остается повышенной, что подчеркивает автономный характер ее активации при избытке Ang II [61]. Поскольку SARS-CoV-2 нарушает каталитическую функцию ACE2, подавляя превращение Ang II в Ang 1-7, результатом становится усиление сигнального каскада Ang II/

NADPH-оксидаза и прогрессирующее усиление ОС [65].

### **Роль ОС в патогенезе эндотелиальной дисфункции при COVID-19**

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как критическое звено васкулопатии при COVID-19, ассоциированное с выраженной микроангиопатией, ремоделированием сосудов малого круга кровообращения, микроагрегацией эритроцитов, гиперактивацией тромбоцитов и формированием микротромбов в капиллярах альвеолярной сети [7]. Одним из ключевых механизмов ее инициации в условиях вирусной инфекции выступает ОС, индуцируемый как прямым воздействием SARS-CoV-2, так и вторичными воспалительно-окислительными каскадами [7, 30, 66].

NO представляет собой один из главных вазоактивных медиаторов, регулирующий тонус сосудистой стенки, клеточную адгезию и агрегационные процессы [67]. Супероксидный анион-радикал вступает в реакцию с NO, образуя пероксинитрит – токсичный окислительный метаболит, способный вызывать повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, тем самым нарушая целостность эндотелиального барьера [10]. Центральным источником  $O_2^{\bullet-}$  при COVID-19 служит NADPH-оксидаза-2 (Nox2), активируемая в условиях воспаления и гиперпродукции Ang II; образующийся супероксид-анион взаимодействует с арахидоновой кислотой, потенцируя активацию тромбоцитов и способствуя тромбогенной трансформации сосудистого русла, а также нарушая функцию эндотелия, снижая биодоступность NO и нарушая редокс-гомеостаз сосудистой стенки [10]. Избыточная продукция АФК индуцирует не только функциональные, но и структурные нарушения, в том числе запуск ферроптоза – специфической формы регуляторной клеточной гибели, связанной с накоплением липидных перекисей и разрушением мембранный целостности [18].

### **Доказательная база участия ОС в патогенезе COVID-19**

Накопленные клинико-лабораторные данные подтверждают ключевую роль ОС в развитии и прогрессировании COVID-19. У пациентов с тяжелым течением заболевания, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, выявлен выраженный дефицит антиоксидантов, включая витамин С, GSH,  $\gamma$ -токоферол,  $\beta$ -каротин и титановые белки [68]. Проведение внутривенной терапии высокими дозами витамина С в течение 7 дней сопровождалось улучшением оксигенации у пациентов с COVID-19, находившихся в кри-

тическом состоянии [69]. Показано значительное повышение содержания маркеров ОС (малонового диальдегида) и снижение активности антиоксидантных ферментов (катализы и СОД) при COVID-19 [70]. Сходные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований, подтверждающих повышение уровня маркеров ОС у пациентов с SARS-CoV-2, что указывает на их участие в патогенезе заболевания [15, 56].

Нарушение редокс-гомеостаза при COVID-19 отражается также в снижении уровня восстановленного GSH в плазме крови и в лобном септом веществе мозга у пациентов с острыми неврологическими нарушениями [71]. По данным Y. Muhammad et al., уменьшение содержания GSH ассоциировано с тяжестью течения COVID-19 и повышенной летальностью [72]. По мере прогрессирования инфекции наблюдается истощение запасов антиоксидантов, включая GSH, что сопровождается снижением общей антиоксидантной способности и усилением окислительного повреждения [73]. Морфологическая верификация деструкции легочной ткани пациентов с COVID-19 выявила высокие уровни окисленных форм ДНК, липидов и белков, что служит прямым свидетельством интенсивного ОС [7]. Клиническое исследование с участием 165 пациентов показало, что повышенные показатели эндотелиальной дисфункции (содержание sE-селектина и нитратов) и ОС (уровень малонового диальдегида) в сыворотке крови являются независимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 [8].

### **Антиоксидантная терапия при COVID-19: опыт и ограничения**

Патогенетическая роль ОС при COVID-19 обусловила интерес к использованию антиоксидантов как средств вспомогательной терапии. Среди наиболее изученных соединений – витамин С, N-ацетилцистеин (NAC), мелатонин и комбинации различных антиоксидантов. Однако, несмотря на биохимическую обоснованность их применения, клинические результаты остаются неоднозначными, а доказательная база ограниченной.

Наибольшее внимание уделено витамину С. Внутривенное введение в высоких дозах (до 24 г/сут) предполагалось как способ снижения воспаления и улучшения оксигенации. Отдельные рандомизированные клинические исследования (РКИ) действительно показали временное улучшение показателей  $PaO_2/FiO_2$  у пациентов с тяжелым течением COVID-19, однако при этом не зафиксировано достоверного влияния на об-

щую летальность или продолжительность пребывания в отделениях интенсивной терапии [69, 74]. В нескольких систематических обзорах и метаанализах подчеркивается, что, несмотря на отдельные положительные результаты, качество доказательств остается низким из-за малой выборки, гетерогенности вмешательств и отсутствия стандартизации доз [75].

Похожая ситуация наблюдается при применении NAC. Как предшественник глутатиона и донор SH-групп, NAC демонстрировал антиоксидантные и противовоспалительные эффекты в доклинических моделях. Клинические исследования у пациентов с COVID-19 выявили уменьшение уровня С-реактивного белка, Д-димеров и ферритина, а также тенденцию к снижению потребности в кислородной поддержке [76]. Тем не менее результаты крупных РКИ оказались противоречивыми: внутривенное введение NAC в дозе 300 мг/кг не показало значимого преимущества по снижению смертности или времени выздоровления [77, 78]. Методологическими недостатками остаются малый размер выборки, отсутствие стратификации по исходному редокс-статусу и неравномерность стандартной терапии в контрольных группах.

Мелатонин, обладающий как антиоксидантным, так и иммуномодулирующим потенциалом, также рассматривался как возможный компонент терапии COVID-19. В некоторых исследованиях показано улучшение некоторых клинических параметров (сатурация, температура тела), однако ни одно из них не продемонстрировало статистически значимого влияния на исход заболевания [79, 80]. Отдельные публикации описывают попытки комбинированной антиоксидантной терапии (витамин С + витамин Е, NAC + мелатонин и др.), однако и здесь результаты остаются противоречивыми. Отсутствие единого подхода к формированию контрольных групп и разнородность клинических критериев оценки существенно затрудняют интерпретацию результатов.

Таким образом, на сегодняшний день антиоксидантная терапия при COVID-19 не имеет однозначного подтверждения эффективности в клинической практике. Несмотря на теоретическую обоснованность и отдельные положительные наблюдения, большинство исследований страдают от серьезных методологических ограничений – малый размер выборки, отсутствие рандомизации, короткий период наблюдения, варьирующие дозы и отсутствие стандартизованных исходов [75]. Существующие данные позволяют рассматривать антиоксиданты как потенциальное вспомогательное средство, но не как компонент стандартной терапии. Необходимы более масштабные

РКИ с учетом исходного редокс-статуса пациентов и строгой стандартизацией протоколов.

## Заключение

ОС выступает ключевым патогенетическим звеном в развитии тяжелых форм COVID-19, опосредуя повреждение тканей через дерегуляцию иммунного ответа, эндотелиальную дисфункцию и активацию воспалительных каскадов. Нарушение редокс-гомеостаза, связанное с инактивацией ACE2 и гиперактивацией сигнальной оси Ang II/NADPH-оксидаза, создает условия для прогрессирующего клеточного и системного поражения. Вместе с тем актуальные данные свидетельствуют о возможной вторичности ОС по отношению к другим патогенетическим факторам, включая митохондриальные нарушения, нейроиммунный дисбаланс и микробиота-ассоциированные механизмы, что подчеркивает необходимость стратифицированного подхода к оценке редокс-состояния и обоснованного применения антиоксидантной терапии. Несмотря на растущее число подтверждений роли ОС при COVID-19, эффективность антиоксидантов в клинической практике остается противоречивой. Механизмы подавления Nrf2-сигналинга, устойчивой активации NAD(P)H-оксидаз и влияние исходного редокс-статуса пациента требуют дальнейшего изучения. Их углубленное исследование может способствовать разработке персонализированных терапевтических стратегий, направленных на модуляцию редокс-статуса при COVID-19 и смежных вирусных патологиях.

## Список литературы / References

1. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;63:44–57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
3. Щулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Terapiya.* 2020;6(5):187–194. doi: 10.18565/therapu.2020.5.187-194
4. Shchulkin A.V., Filimonova A.A. The role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Terapiya = Therapy.*

- 2020;6(5):187–194. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2020.5.187-194
4. Marczevska A., Wojciechowska C., Marczevska K., Gospodarczyk N., Dolibog P., Czuba Z., Wróbel K., Zalejska-Fiolka J. Elevated levels of IL-1Ra, IL-1 $\beta$ , and oxidative stress in COVID-19: Implications for inflammatory pathogenesis. *J. Clin. Med.* 2025;14(7):2489. doi: 10.3390/jcm14072489
5. Carvajal J.J., García-Castillo V., Cuellar S.V., Campillay-Véliz C.P., Salazar-Ardiles C., Avellanea A.M., Muñoz C.A., Retamal-Díaz A., Bueno S.M., González P.A., Kalergis A.M., Lay M.K. New insights into the pathogenesis of SARS-CoV-2 during and after the COVID-19 pandemic. *Front. Immunol.* 2024;15:1363572. doi: 10.3389/fimmu.2024.1363572
6. Camargo R.L., Bombassaro B., Monfort-Pires M., Mansour E., Palma A.C., Ribeiro L.C., Ulfar R.G., Bernardes A.F., Nunes T.A., Agrela M.V., ... Sposito A.C. Plasma angiotensin II is increased in critical coronavirus disease 2019. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:847809. doi: 10.3389/fcvm.2022.847809
7. Georgieva E., Ananiev J., Yovchev Y., Arabdzhiev G., Abrashev H., Abrasheva D., Atanasov V., Kostandieva R., Mitev M., Petkova-Parlapanska K., Nikolova G. COVID-19 complications: oxidative stress, inflammation, and mitochondrial and endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(19):14876. doi: 10.3390/ijms241914876
8. Orea-Tejada A., Sánchez-Moreno C., Aztatzi-Aguilar O.G., Sierra-Vargas M.P., González-Islas D., Debray-García Y., Ortega-Romero M.S., Keirns-Davis C., Cornejo-Cornejo L., Aguilar-Meza J. Plasma endothelial and oxidative stress biomarkers associated with late mortality in hospitalized COVID-19 Patients. *J. Clin. Med.* 2022;11(14):3950. doi: 10.3390/jcm11143950
9. Wieczfinska J., Kleniewska P., Pawliczak R. Oxidative stress-related mechanisms in SARS-CoV-2 infections. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:5589089. doi: 10.1155/2022/5589089
10. Ciacci P., Paraninfo A., Orlando F., Rella S., Maggio E., Oliva A., Cangemi R., Carnevale R., Bartimoccia S., Cammisotto V., ... Loffredo L. Endothelial dysfunction, oxidative stress and low-grade endotoxemia in COVID-19 patients hospitalised in medical wards. *Microvasc. Res.* 2023;149:104557. doi: 10.1016/j.mvr.2023.104557
11. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
12. Zhou Y., Zhang Z., Tian J., Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann. Palliat. Med.* 2020;9(2):428–436. doi: 10.21037/apm.2020.03.26
13. Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoliel J.J., Becker C. 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
14. Baqi H.R., Farag H.A.M., El Bilbeisi A.H.H., Askandar R.H., El Afifi A.M. Oxidative stress and its association with covid-19: a narrative review. *KJAR*. 2020;5(3):97–105. doi: 10.24017/covid.11
15. 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
16. Samsonov A., Urlache S.S. Oxidative stress in children and adolescents: insights into human biology. *Am. J. Hum. Biol.* 2025;37(1):e24200. doi: 10.1002/ajhb.24200
17. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Рос. мед. ж.* 2020;26(4):244–247. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247
- Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Olefir Yu.V., Gazdanova A.A. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2020;26(4):244–247. [In Russian]. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247
18. Jankauskas S.S., Kansakar U., Sardu C., Varzideh F., Avvisato R., Wang X., Matarese A., Marfella R., Ziosi M., Gambardella J., Santulli G. COVID-19 causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):326. doi: 10.3390/antiox12020326
19. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(1–2):65–74. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74
- Orlov Yu.P., Afanasyev V.V., Khilenko I.A. The prospects of succinates' use under hypoxic conditions in COVID-19. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1-2): 65–74. [In Russian]. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74
20. Черняк Б.В., Попова Е.Н., Приходько А.С., Гребенчиков О.А., Зиновкина Л.А., Зиновкин Р.А. COVID-19 и окислительный стресс. *Биохимия*. 2020;85(12):1816–1828. doi: 10.31857/S0320972520120064
- Chernyak B.V., Popova E.N., Prikhodko A.S., Grebenchikov O.A., Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020;85(12-13): 1543–1553. doi: 10.1134/S0006297920120068
21. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrato F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative stress: harms and benefits for human

- health. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763
22. Kayesh M.E., Kohara M., Tsukiyama-Kohara K. Effects of oxidative stress on viral infections: an overview. *Npj Viruses.* 2025;3(1):27. doi: 10.1038/s44298-025-00110-3
23. Checa J., Aran J.M. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes. *J. Inflamm. Res.* 2020;13:1057–1073. doi: 10.2147/JIR.S275595
24. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2022;17(3):322–327. doi: 10.14300/mnnc.2022.17080
- Bykov Yu.V. Role of oxidative stress in the development of complications in patients with diabetes mellitus. *Meditinskij vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2022;17(3):322–327. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2022.17080
25. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging.* 2018;13:757–777. doi: 10.2147/CIA.S158513
26. Juan C.A., Perez de la Lastra J.M., Plou F.J., Perez-Lebena E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4642. doi: 10.3390/ijms22094642
27. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестн. PAMN.* 2020;75:318–325. doi: 10.15690/vramn1360
- Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: Oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Vestnik Rossijskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75:318–325. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1360
28. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз и окислительный стресс: патофизиологические механизмы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(6):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20230601
- Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis and oxidative stress: pathophysiological mechanisms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(6):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230601
29. Nandi A., Yan L.J., Jana C.K., Das N. Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090
30. Semenova N., Vyrupaeva E., Kolesnikov S., Darenskaya M., Nikitina O., Rychkova L., Kolesnikova L. Persistent post COVID-19 endothelial dysfunction and oxidative stress in women. *Pathophysiology.* 2024;31(3):436–457. doi: 10.3390/pathophysiology31030033
31. Fukai T., Ushio-Fukai M. Cross-talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis. *Cells.* 2020;9(8):1849. doi: 10.3390/cells9081849
32. Tan B.L., Norhaizan M.E., Liew W.P.P., Rahman S.H. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1162. doi: 10.3389/fphar.2018.01162
33. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
34. Mohiuddin M., Kasahara K. The emerging role of oxidative stress in complications of COVID-19 and potential therapeutic approach to diminish oxidative stress. *Respir. Med.* 2021;187:106605. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106605
35. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018;10(8):392. doi: 10.3390/v10080392
36. Lingappan K. NF-κappaB in Oxidative Stress. *Curr. Opin. Toxicol.* 2018;7:81–86. doi: 10.1016/j.co-tox.2017.11.002
37. Wang Y., Ma J., Jiang Y. Transcription factor Nrf2 as a potential therapeutic target for COVID-19. *Cell Stress Chaperones.* 2022;28(1):11–20. doi: 10.1007/s12192-022-01296-8
38. Cuadrado A., Pajares M., Benito C., Jiménez-Villegas J., Escoll M., Fernández-Ginés R., García Yagüe A.J., Lastra D., Manda G., Rojo A.I., Dinkova-Kostova A.T. Can activation of Nrf2 be a strategy against COVID-19? *Trends Pharmacol. Sci.* 2020;41(9):598–610. doi: 10.1016/j.tips.2020.07.003
39. Zhang Z., Zhang X., Bi K., He Y., Yan W., Yang C.S. Potential protective mechanisms of green tea polyphenol EGCG against COVID-19. *Trends Food Sci. Technol.* 2021;114:11–24. doi: 10.1016/j.tifs.2021.05.023
40. Olagnier D., Brandtoft A.M., Gundersen C., Villadsen N.L., Krapp C., Thielke A.L., Laustsen A., Peri S., Hansen A.L., Bonefeld L., Thyrsted J., ... Holm C.K. Nrf2 negatively regulates STING indicating a link between antiviral sensing and metabolic reprogramming. *Nat. Commun.* 2018;9(1):3506. doi: 10.1038/s41467-018-05861-7
41. Zhang S., Wang J., Wang L., Aliyari S., Cheng G. SARS-CoV-2 virus NSP14 Impairs Nrf2/HMOX1 activation by targeting Sirtuin 1. *Cell. Mol. Immunol.* 2022;19(8):872–882. doi: 10.1038/s41423-022-00887-w
42. de Angelis M., Anichini G., Palamara A.T., Nencioni L., Gori Savellini G. Dysregulation of intracellular redox homeostasis by the SARS-CoV-2 ORF6

- protein. *Virol. J.* 2023;20(1):239. doi: 10.1186/s12985-023-02208-7
43. Yu H., Yang L., Han Z., Zhou X., Zhang Z., Sun T., Zheng F., Yang J., Guan F., Xie J., Liu C. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein enhances the level of mitochondrial reactive oxygen species. *J. Med. Virol.* 2023;95(12):e29270. doi: 10.1002/jmv.29270
44. Agrawal R., Pal V.K., K S.S., Menon G.J., Singh I.R., Malhotra N., Ganesh K., Rajmani R.S., Narain Seshasayee A.S., Chandra N., Joshi M.B., Singh A. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) coordinates redox balance, carbon metabolism, and mitochondrial bioenergetics to suppress SARS-CoV-2 infection. *PLoS Pathog.* 2025;21(5):e1013164. doi: 10.1371/journal.ppat.1013164
45. Vlaming-van Eijk L.E., Bulthuis M.L., van der Gun B.T., Wold K.I., Veloo A.C., Vincenti González M.F., de Borst M.H., den Dunnen W.F., Jan-Luuk Hillebrands, van Goor H., Tami A., Bourgonje A.R. Systemic oxidative stress associates with the development of post-COVID-19 syndrome in non-hospitalized individuals. *Redox Biol.* 2024;76:103310. doi: 10.1016/j.redox.2024.103310
46. Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;63:44–57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
47. Fogleman C., Cohen D., Mercier A., Farrell D., Rutz J., Bresz K., Vernon T. J. A Pilot of a randomized control trial of melatonin and vitamin C for mild-to-moderate COVID-19. *Am Board Fam. Med.* 2022;35(4):695–707. doi: 10.3122/jabfm.2022.04.210529
48. Falahieh F.M., Zarabadipour M., Mirani M., Abdian M., Dinparvar M., Alizadeh H., Paktnat S., Hosseinirad H. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod. Fertil. Dev.* 2021;33(12):683–690. doi: 10.1071/RD21153
49. Tepebaşı M.Y., İlhan İ., Temel E.N., Sancer O., Öztürk Ö. Investigation of inflammation, oxidative stress, and DNA damage in COVID-19 patients. *Cell Stress Chaperones.* 2023;28(2):191–199. doi: 10.1007/s12192-023-01330-3
50. Iddir M., Brito A., Dingeo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H., La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients.* 2020;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562
51. Zhou T., Wu J., Zeng Y., Li J., Yan J., Meng W., Han H., Feng F., He J., Zhao S., Zhou P., Wu Y., Yang Y., Han R., Jin W., Li X., Yang Y., Li X. SARS-CoV-2 triggered oxidative stress and abnormal energy metabolism in gut microbiota. *MedComm.* (2020). 2022;3(1):e112. doi: 10.1002/mco2.112
52. Zendelovska D., Atanasovska E., Spasovska K., Kirijas M., Kapsarov K., Jakimovski D., Petrushevska M. Effect of supplemental antioxidant-based therapy on the oxidative stress level in COVID-19 patients. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki).* 2023;44(1):7–16. doi: 10.2478/prilozi-2023-0002
53. Simadibrata D.M., Calvin J., Wijaya A.D., Ibrahim N.A.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;42:60–69. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.006
54. Man M.A., Rajnoveanu R.M., Motoc N.S., Bondor C.I., Chis A.F., Lesan A., Puiu R., Lucaciu S.-R., Dantes E., Gergely-Domokos B., Fira-Mladinescu O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelets-to-lymphocyte ratio, and eosinophils correlation with high-resolution computer tomography severity score in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252599. doi: 10.1371/journal.pone.0252599
55. Hule G.P., Bargir U.A., Kulkarni M., Kambili P., Taur P., Desai M., Madkaikar M.R. Does pioglitazone lead to neutrophil extracellular traps formation in chronic granulomatous disease patients? *Front. Immunol.* 2019;10:1739. doi: 10.3389/fimmu.2019.01739
56. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses.* 2020;143:110102. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102
57. Moro-García M.A., Mayo J.C., Sainz R.M., Alonso-Arias R. Influence of inflammation in the process of T lymphocyte differentiation: proliferative, metabolic, and oxidative changes. *Front. Immunol.* 2018;9:339. doi: 10.3389/fimmu.2018.00339
58. Bakadia B.M., Boni B.O.O., Ahmed A.A.Q., Yang G. The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. *Life Sci.* 2021;264:118653. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118653
59. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1–7 axis of the renin–angiotensin system in heart failure. *Circ. Res.* 2016;118(8):1313–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708
60. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;76:14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
61. Fodor A., Tiperciu B., Login C., Orasan O.H., Lazar A.L., Buchman C., Hanghice P., Sitar-Taut A., Suharoschi R., Vulturar R., Cozma A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19-mechanisms and therapeutic targets. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:8671713. doi: 10.1155/2021/8671713
62. Hati S., Bhattacharyya S. Impact of thiol-disulfide balance on the binding of COVID-19 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *ACS Omega.* 2020;5(26):16292–16298. doi: 10.1021/acsomega.0c02125

63. Violi F., Oliva A., Cangemi R., Ceccarelli G., Pignatelli P., Carnevale R., Cammisotto V., Lichten M., Alessandri F., De Angelis M., ... Mastroianni C.M. Nox2 activation in COVID-19. *Redox Biol.* 2020;36:101655. doi: 10.1016/j.redox.2020.101655
64. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R., He M., Chen L., Shen H., Zhang Y., Yin Q., Cho Y., Andrade L., ... Shyy J.Y. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ. Res.* 2021;128(9):1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
65. Suhail S., Zajac J., Fossum C., Lowater H., McCracken C., Severson N., Laatsch B., Narkiewicz-Jodko A., Johnson B., Liebau J., Bhattacharyya S., Hati S. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *Protein J.* 2020;39(6):644–656. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8
66. Chang R., Mamun A., Dominic A., Le N.T. SARS-CoV-2 mediated endothelial dysfunction: the potential role of chronic oxidative stress. *Front. Physiol.* 2021;11:605908. doi: 10.3389/fphys.2020.605908
67. Vassiliou A.G., Zacharis A., Keskiniidou C., Jajaj E., Pratikaki M., Gallos P., Dimopoulou I., Kotsanidou A., Orfanos S.E. Soluble angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is upregulated and soluble endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is downregulated in COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(7):695. doi: 10.3390/ph14070695
68. Pincemail J., Cavalier E., Charlier C., Cheramy-Bien J., Brevers E., Courtois A., Fadeur M., Meziane S., Le Goff C., Misset B., ... Rousseau A.F. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants*. 2021;10(2):257. doi: 10.3390/antiox10020257
69. Zhang J., Rao X., Li Y., Zhu Y., Liu F., Guo G., Luo G., Meng Z., De Backer D., Xiang H., Peng Z.Y. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Res. Sq.* 2020;100:e25876. doi: 10.21203/rs.3.rs-52778/v1+
70. Mehri F., Rahbar A.H., Ghane E.T., Souri B., Esfahani M. Changes in oxidative markers in COVID-19 patients. *Arch. Med. Res.* 2021;52(8):843–849. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.06.004
71. Saleh M.G., Chang L., Liang H., Ryan M.C., Cunningham E., Garner J., Wilson E., Levine A.R., Kottilil S., Ernst T. Ongoing oxidative stress in individuals with post-acute sequelae of COVID-19. *Neuro-Immune Pharm. Ther.* 2022;2(2):89–94. doi: 10.1515/nipt-2022-0006
72. Muhammad Y., Kani Y.A., Iliya S., Muhammad J.B., Binji A., El-Fulaty Ahmad A., Kabir M.B., Umar Bindawa K., Ahmed A. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: a cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med.* 2021;9:2050312121991246. doi: 10.1177/2050312121991246
73. Khan N., Singla M., Samal S., Lodha R., Medgeshi G.R. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress leads to an increase in labile zinc pools in lung epithelial cells. *mSphere*. 2020;5:e00447–e004420. doi: 10.1128/mSphere.00447-20
74. Ao G., Li J., Yuan Y., Wang Y., Nasr B., Bao M., Gao M., Qi X. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Clin. Pract.* 2022;37(2):274–281. doi: 10.1002/ncp.10832
75. Kow C.S., Hasan S.S., Ramachandram D.S. The effect of vitamin C on the risk of mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2023;31(6):3357–3362. doi: 10.1007/s10787-023-01200-5
76. Atefi N., Goodarzi A., Riahi T., Khodabandehloo N., Talebi Taher M., Najar Nobari N., Seirafianpour F., Mahdi Z., Baghestani A., Valizadeh R. Evaluation of the efficacy and safety of oral N-acetylcysteine in patients with COVID-19 receiving the routine antiviral and hydroxychloroquine protocol: A randomized controlled clinical trial. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023;11(11):e1083. doi: 10.1002/iid3.1083
77. Paraskevas T., Kantanis A., Karalis I., Michailides C., Karamouzos V., Koniari I., Pierrakos C., Velissaris D. N-acetylcysteine efficacy in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Rom. J. Intern. Med.* 2023;61(1):41–52. doi: 10.2478/rjim-2023-0001
78. Afaghi S., Moghimi N., Malekpour Alamdarri N., Rahimi F.S., Irilouzadian R., Esmaeili Tarki F., Moghimi M., Besharat S., Salehi Omran H., Karimi A. N-acetylcysteine as adjuvant therapy for hospitalized COVID-19 patients: A single-center prospective cohort study. *Caspian J. Intern. Med.* 2023;14(3):543–552. doi: 10.22088/cjim.14.3.553
79. Pilia E., Alborino E., Covello R.D. Does melatonin reduce mortality in COVID-19? *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2022;78:103817. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103817
80. Huang P.Y., Wu J.Y., Liu T.H., Tsai Y.W., Chen P.T., Liao C.T., Toh H.S. The clinical efficacy of melatonin in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of ran-

**Сведения об авторе:**

**Быков Юрий Витальевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubykov@gmail.com

**Information about the author:**

**Yuri V. Bykov**, candidate of medicine sciences, ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubykov@gmail.com

*Поступила в редакцию 22.05.2025*

*Received 22.05.2025*

*После доработки 24.07.2025*

*Revision received 24.07.2025*

*После повторной доработки 23.09.2025*

*Second revision received 23.09.2025*

*Принята к публикации 30.09.2025*

*Accepted 30.09.2025*