



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-7

УДК 615.038:616.24-001

Механизмы биологической эффективности ионных форм металлов переменной валентности в респираторной медицине

В.Ю. Мишланов¹ , А.Г. Чучалин² , В.А. Черешнев³ , Е.В. Поляков⁴ 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,

ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, ул. Первомайская, д. 106, г. Екатеринбург, 620078, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук, ул. Первомайская, д. 91, г. Екатеринбург, 620990, Российская Федерация
Автор для переписки: В.Ю. Мишланов (permmmed@hotmail.com)

Резюме

Актуальность: Вопросы разработки новых лекарственных препаратов, содержащих металлы переменной валентности, нуждаются в систематизации наших знаний, проведении экспериментальных и клинических исследований. **Цель исследования:** Изучение механизмов эффективности минерального комплекса, содержащего металлы переменной валентности, в лечении респираторных заболеваний, проведение доклинических испытаний и клинической апробации нового ингаляционного минерального раствора. **Материалы и методы:** Способность ионов церия (III) проявлять восстановительные свойства продемонстрирована путем проведения химических реакций хлорида и сульфата церия (III) с перманганатом калия в присутствии едкого натрия или серной кислоты (соответственно). Доклинические исследования острой токсичности проведены на лабораторных мышах и крысах с соблюдением правил биоэтики в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур университета, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 1986). Клиническая апробация двух форм минерального комплекса для ингаляций (1. раствор для ингаляций с применением небулайзера – Ренериум; 2. интраназальный спрей) проведена на 6 группах волонтеров с соблюдением прав человека и принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 18-й Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации (Хельсинки, Финляндия), добровольного информированного согласия, утвержденного локальным этическим комитетом. **Результаты:** Минеральный препарат для ингаляционной терапии больных острыми респираторными заболеваниями не проявляет острой токсичности

в доклинических исследованиях на лабораторных животных. Механизм действия препарата, наиболее вероятно, связан с регуляцией окислительно-восстановительных реакций на уровне мембраны клетки, митохондрий и ядра клетки, что проявляется противовоспалительной и регенераторной активностью в области слизистой оболочки дыхательных путей и альвеолярного аппарата. Обе формы препарата хорошо переносятся. Отмечена выраженная клиническая эффективность препарата Ренериум в форме ингаляций через компрессорный ингалятор в случае курсового 5-и дневного лечения по 5 мл один раз в день. **Заключение:** Экспериментальные и клинические данные продемонстрировали выраженные противовоспалительные и регенераторные свойства нового минерального комплекса на основе церия (III), механизм которых обусловлен регуляцией окислительно-восстановительных реакций.

Ключевые слова: металлы переменной валентности; ионы церия; окислительно-восстановительные реакции; доклинические исследования; клиническая апробация

Благодарности: Авторы благодарят проф., д.фарм.н. Вдовину Галину Петровну за проведение и описание результатов доклинических исследований с участием лабораторных животных, а также ООО «Ренериум» за изготовление препаратов «Ренериум» и «Ренериум А», предоставление необходимых реактивов и лаборатории для выполнения части химических экспериментальных исследований.

Для цитирования: Мишланов ВЮ, Чучалин АГ, Черешнев ВА, и др. Механизмы биологической эффективности ионных форм металлов переменной валентности в респираторной медицине. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(2):252-269. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-7

Mechanisms of biological effectiveness of ionic forms of metals of variable valence in respiratory medicine

Vitaliy Ju. Mishlanov¹ , Alexander G. Chuchalin² , Valery A. Chereshnev³ ,
Evgeniy V. Polyakov⁴ 

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University,
26 Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
106 Pervomaiskaya St., Yekaterinburg, 620078, Russia

⁴ Institute of Solid State Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
96 Pervomaiskaya St., Yekaterinburg, 620990, Russia

Corresponding author: Vitaliy Ju. Mishlanov (permmed@hotmail.com)

Abstract

Background: The task to develop new drugs containing metals of variable valence requires systematization of our knowledge, experimental and clinical studies. **The aim of the study:** To investigate the mechanisms of the effectiveness of the mineral complex containing metals of variable valence in the treatment of respiratory diseases, to conduct preclinical trials and clinical testing of a new inhalation mineral solution. **Materials and methods:** The ability of cerium (III) ions to exhibit reducing properties was demonstrated by carrying out chemical reactions of cerium (III) chloride and sulfate

with potassium permanganate in the presence of sodium hydroxide or sulfuric acid (respectively). Preclinical studies of acute toxicity were carried out on laboratory mice and rats in accordance with the rules of bioethics and with generally accepted ethical standards for the treatment of animals, based on the standard operating procedures of the university, which comply with the rules adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research and other scientific purposes (Strasbourg, 1986). Clinical testing of two forms of the mineral complex for inhalation (1. Inhalation solution for nebulizer – Renerium; 2. intranasal spray) was carried out on 6 groups of volunteers in compliance with human rights and the principles of conducting medical research involving a person as a subject, declared on the 18th General Assembly of the World Medical Association (Helsinki, Finland), voluntary informed consent, approved by the local ethical committee. **Results:** Mineral preparation for inhalation therapy of patients with acute respiratory diseases does not show acute toxicity in preclinical studies on laboratory animals. The mechanism of action of the drug is most likely associated with the regulation of redox reactions at the level of the cell membrane, mitochondria and cell nucleus, which is manifested by anti-inflammatory and regenerative activity in the mucous membrane of the respiratory tract and alveolar apparatus. Both forms of the drug are well tolerated. A pronounced clinical efficacy of the drug Renerium in the form of inhalation through a compressor inhaler was noted in the case of a 5-day course of treatment, 5 ml once a day. **Conclusion:** Experimental and clinical data have demonstrated pronounced anti-inflammatory and regenerative properties of a new mineral complex based on cerium (III), the mechanism of which is due to the regulation of redox reactions.

Keywords: metals of variable valency; cerium ions; redox reactions; preclinical studies; clinical testing

Acknowledgements: The authors would like to thank Professor, Doct. Sci. (Pharmacy) Galina P. Vdovina for conducting and describing the results of preclinical studies involving laboratory animals, as well as Renerium LLC for the manufacture of Renerium and Renerium A preparations, providing the necessary reagents and a laboratory for performing part of the chemical experimental studies.

For citation: Mishlanov VJu, Chuchalin AG, Chereshev VA, et al. Mechanisms of biological effectiveness of ionic forms of metals of variable valence in respiratory medicine. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(2):252-269. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-7

Введение. Острые респираторные заболевания стабильно лидируют среди причин временной утраты трудоспособности [1]. По данным Роспотребнадзора ежегодно в России регистрируется более 52 млн. случаев острых респираторных заболеваний [2]. Особую актуальность данная проблема приобретает в период эпидемий и пандемии. В 2020 году количество дней временной утраты трудоспособности по причине заболеваний органов дыхания в России составило 123 881 555. Значительный вклад респираторных заболеваний отмечается и в структуре смертности населения, прежде всего, за счет хронической обструктивной болезни легких и пневмонии [3], что указывает на особую значимость разработки методов эффективной терапии. Повреждение эпителия различных уровней дыхательных

путей имеет большое значение в развитии симптомов заболевания и нарушения вентилиционной функции, но общие вопросы этой проблемы остаются недостаточно изученными, рассматриваются в основном с позиции воспаления или врожденной цилиарной дисфункции [4, 5, 6]. Рекомендации в отношении повреждения эпителиальных структур состоят в регуляции реологических свойств мокроты и применении ингаляционных либо системных глюкокортикоидов [7, 8]. Препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, нашли применение только при интерстициальных заболеваниях легких, в области решения проблем пересадки легких, но не имеют четких рекомендаций для лечения повреждения эпителия дыхательных путей в случае ин-

фекционной патологии и многих других состояниях [9, 10, 11]. Недостаточно изученными остаются вопросы регуляции функций мембраны эпителиальных клеток, митохондриальной дисфункции, пролиферативной активности, включая скорость регенерации при вирусных и других острых респираторных заболеваниях [12]. Для решения ряда перечисленных проблем предложены минеральные комплексы, в том числе, содержащие металлы переменной валентности, способные оказывать влияние на содержание продуктов перекисидации и накопление АТФ в клетках. В отдельных клинических наблюдениях получены впечатляющие результаты редуцирования симптомов острого респираторного заболевания при ингаляционном применении препарата Ренериум, содержащего ионы церия, марганца, цинка и серебра. Механизм действия указанного комплекса недостаточно обсуждался в научной литературе, и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Изучение механизмов эффективности минерального комплекса, содержащего металлы переменной валентности, в лечении респираторных заболеваний, проведении доклинических испытаний и клинической апробации нового ингаляционного минерального раствора.

Материал и методы исследования

Лабораторные методы изучения химических реакций

Исследовали окисление хлорида церия (III) и сульфата церия (III). В качестве окислителя использовали раствор $KMnO_4$ (1 мг/100 мл). Исследования выполнены на базе ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (кафедра пропедевтики внутренних болезней №1) и ООО «Ренериум». Реакцию проводили путем смешивания растворов при комнатной температуре.

Раствор хлорида церия (III) готовили путем растворения химически чистого $CeCl_3$ семиводного, производство ООО "Химкрафт", в дистиллированной воде или в 0,9% растворе хлорида натрия, готовили концентрацию 1 мг/л.

Раствор сульфата церия (III) готовили путем растворения химически чистого

$Ce_2(SO_4)_3$ восьмиводного, производство ООО "Химкрафт", в дистиллированной воде или в 0,9% растворе хлорида натрия, готовили концентрацию 1 мг/л.

Дополнительно использовали растворы 1N NaOH и 1N H_2SO_4 производства ООО «АО РЕАХИМ».

Исследования с участием лабораторных животных выполнены на базе вивария ЦНИЛ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Изучение острой токсичности выполнено на лабораторных белых мышах и белых крысах обоих полов. Общее количество животных составило 18 мышей и 18 крыс.

Использовали модель острого бронхита, сформированную у крыс путем ингаляции 1% раствора формалина [13]. В исследовании приняли участие 18 животных обоих полов. Камера для ингаляций представляла собой эксикатор, объемом 5 литров, имеющий трубки для поступающего воздуха и отведения воздуха из камеры. К трубке поступающей воздушной смеси подключали небулайзерный компрессорный ингалятор с испытуемым раствором. Ингаляцию проводили в течение 20 минут, используя 5 мл раствора исследуемого или контрольного раствора. Животные были разделены на две равные по количеству группы случайным образом. Контрольная группа получала только однократную ингаляцию 1% раствора формалина. Группа наблюдения после ингаляции 1% раствора формалина получала ежедневные ингаляции исследуемого раствора, содержащего ионы церия (0,35-0,50 мкг/л), марганца (10-20 мкг/л), цинка (5-7 мкг/л) и серебра (0,15-0,20 мкг/л) в 0,9% растворе NaCl. Лечебные ингаляции начинались в день формирования модели острого бронхита и выполнялись 1 раз в день на протяжении 5 дней. На 6-й день эксперимента животных взвешивали, проводили другие контрольные исследования и подвергали эвтаназии путем их помещения в камеру, содержащую пары этилового эфира для наркоза.

Исследования на здоровых и больных проводились на основании полученного по-

ложительного решения Этического комитета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России на проведение клинических испытаний нового лекарственного препарата (Протокол № 12 от 23.12.2021 г.). Исследования зарегистрировано в Министерстве здравоохранения Российской Федерации № 123062200020-2, выполнялись на базе ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России и ГАУЗ ПК ГKB №4 г. Перми.

План клинической апробации включал: 1) определение безопасности препарата на здоровых волонтерах (48 человек); 2) клиническую апробацию эффективности в форме сравнительного исследования с включением 101 пациента с острыми вирусными респираторными заболеваниями, внебольничной пневмонией, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и хроническим деформирующим бронхитом с единичными цилиндрическими бронхоэктазами. Условием проведения клинической апробации было подписанное информированное согласие.

Клиническую апробацию выполняли на добровольцах в следующих клинических группах:

1. Группа практически здоровых лиц в возрасте 19-61 лет, м 5, ж 16, получавших интраназальный спрей Ренериум А по 1 дозе 2 раза в день на протяжении 5 дней.

2. Группа практически здоровых лиц в возрасте 19-61 лет, м 11, ж 16, получавших ингаляции препарата Ренериум через компрессорный небулайзерный ингалятор в объеме 5 мл на 1 ингаляцию 1 раз в день на протяжении 5 дней.

3. Группа больных ОРВИ без идентификации возбудителя в форме ринита, фарингита, бронхита в возрасте 22-64 лет, м – 12, ж – 21, получавших интраназальный спрей Ренериум А по 1 дозе 2 раза в день на протяжении 5 дней.

4. Группа больных ОРВИ без идентификации возбудителя в форме ринита, фарингита, бронхита в возрасте 21-67 лет, м – 9, ж – 11, получавших симптоматическое лечение назальными деконгестантами,

а также интраназальный спрей 0,9% раствора хлорида натрия (контрольная группа).

5. Группа больных, перенесших коронавирусную инфекцию в форме пневмонии с формированием постковидного синдрома при наличии умеренно выраженной гипоксической дыхательной недостаточности (SpO_2 88-95%) и нарушении толерантности к физической нагрузке. Возраст 23-59 лет, м – 9, ж – 12. Больные получали ингаляции препарата Ренериум через компрессорный небулайзерный ингалятор в объеме 5 мл на 1 ингаляцию 1 раз в день на протяжении 5 дней на фоне стандартной терапии.

6. Группа больных, перенесших коронавирусную инфекцию в форме пневмонии с формированием постковидного синдрома при наличии умеренно выраженной гипоксической дыхательной недостаточности (SpO_2 88-95%) и нарушении толерантности к физической нагрузке. Возраст 19-63 лет, м – 11, ж – 16. Больные получали стандартную терапию ингаляционными глюкокортикоидами в комбинации с бета2-агонистами в средних терапевтических дозах, а также ингаляции 0,9% раствора хлорида натрия по 5 мл через компрессорный небулайзерный ингалятор 1 раз в день на протяжении не менее 5 дней (контрольная группа).

Применяли сравнительный, параллельный, рандомизированный, ослепленный дизайн клинического исследования.

Группа практически здоровых лиц, получавших ингаляционный препарат Ренериум, была представлена студентами ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, а также взрослыми здоровыми волонтерами 2-го зрелого возраста различных профессий. Всего обследовано 48 человек, из них 16 мужчин и 32 женщины в возрасте 19-61 лет. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Критерии включения соответствовали наличию заболевания и подписанию добровольного информированного согласия на участие в исследовании, обозначенного для

группы исследования. Критерии исключения: тяжелое течение острого респираторного заболевания, наличие острой дыхательной недостаточности, лихорадка выше 37,1 °С, клинические симптомы сердечной, почечной, печеночной недостаточности, синдромы цитолиза и холестаза, кахексии, психических или поведенческих нарушений, алкогольной или наркотической зависимости, нарушений сердечного ритма, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, заболевания центральной нервной системы, эндокринных желез, иммунодефицитные состояния, когнитивные нарушения, наличие другой клинически значимой соматической патологии или мотивированный отказ от участия в исследовании, а также детский или старческий возраст.

Оценивали выраженность одышки по шкале Борга, интенсивность кашля по визуально-аналоговой шкале, толерантность к физической нагрузке на основании визуально-аналоговой шкалы, принимая за

10 баллов – способность переносить чрезмерные физические нагрузки, 0 – неспособность одеться и выйти из дома.

Оценка динамики симптомов проводилась на основе шкал Ликерта (Табл. 1, 2). Все больные, перенесшие коронавирусную инфекцию, обследованы в условиях стационара пульмонологического отделения ГАУЗ ПК ГКБ № 4 согласно Временным клиническим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 15 (22.02.2022) и Временным методическим рекомендациям: Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 2 (31.07.2020). [14, 15].

Дополнительно 10 пациентов основной группы и 11 из группы сравнения (группа 6, получавших ингаляции 0,9% раствора хлорида натрия) использовали смарт-часы Amazfit U Bip Pro с функциями оценки сатурации кислорода, ЧСС, дистанции пройденного пути, количества шагов, продолжительности и фазы ночного сна.

Таблица 1

Шкала оценки эффективности препарата Ренериум – спрей для носа

Table 1

Evaluation scale for the effectiveness of the drug Renerium – nasal spray

№ п/п	Симптомы	Оценка										
		-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	Уменьшение насморка											
2	Уменьшение заложенности носа											
3	Уменьшение зуда в носу											
4	Уменьшение чихания											
5	Нос стал дышать свободно											
6	Появились необычные ощущения в носу											
7	Боль в горле стала меньше											
8	Исчезли затруднения при глотании											
9	Появились неприятные ощущения в горле											
10	Исчезла потребность в применении других препаратов для лечения носа, глотки и/или гортани											

Примечание: Описание ответа: -5 – Совершенно не верно; -4 – Не верно; -3 – Не верно; -2 – Не верно; -1 – Кажется, не верно; 0 – не изменилось; 1 – Кажется, что верно; 2 – Верно; 3 – Верно; 4 – Верно; 5 – Совершенно верно.

Note: Description of answer: -5 – Completely incorrect; -4 – Incorrect; -3 – Incorrect; -2 – Incorrect; -1 – Doesn't seem right; 0 – has not changed; 1 – Seems to be true; 2 – True; 3 – True; 4 – True; 5 – Absolutely true.

Таблица 2

Шкала оценки динамики симптомов респираторного заболевания под влиянием ингаляционного препарата Ренериум

Table 2

Scale for assessing the dynamics of symptoms of a respiratory disease under the influence of the inhalation drug Renerium

Оценка эффективности препарата Ренериум (небулайзер)

ФИО пациента _____ История болезни № _____

Даты лечения: с _____ по _____

Отвечая на вопросы анкеты, укажите, насколько вы согласны (положительная шкала) или не согласны (отрицательная шкала) с утверждением. Если выраженность симптома не изменилась укажите «0», если симптом отсутствовал, пропустите вопрос.

№ п/п	Симптомы	Оценка												
		-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5		
	Применение препарата сопровождалось:													
1	Уменьшение одышки													
2	Уменьшение кашля													
3	Уменьшение отделяемой мокроты													
4	Уменьшение чувства заложенности в груди													
5	Уменьшение чувства сдавления в груди													
6	Уменьшение хрипов в груди													
7	Уменьшение приступов одышки													
8	Увеличение вашей физической активности													
9	Уменьшение насморка													
10	Уменьшение чувства заложенности носа													
11	Уменьшение зуда в носу или в носоглотке													
12	Нос стал дышать свободно													
13	Появились необычные ощущения в носу													
14	Боль в горле стала меньше													
15	Исчезли затруднения при глотании													
16	Появились неприятные ощущения в горле													
17	Исчезла потребность в применении других препаратов для лечения носа, глотки и/или гортани													
18	Снизилась или нормализовалась температура тела													

Примечание: Описание ответа: -5 – Совершенно не верно; -4 – Не верно; -3 – Не верно; -2 – Не верно; -1 – Кажется, не верно; 0 – не изменилось; 1 – Кажется, что верно; 2 – Верно; 3 – Верно; 4 – Верно; 5 – Совершенно верно.

Note: Description of answer: -5 – Completely incorrect; -4 – Incorrect; -3 – Incorrect; -2 – Incorrect; -1 – Doesn't seem right; 0 – has not changed; 1 – Seems to be true; 2 – True; 3 – True; 4 – True; 5 – Absolutely true.

Исследуемые минеральные комплексы

Препарат Ренериум изготовлен ООО «Ренериум» в гепариновых флаконах по 5 мл прозрачной бесцветной жидкости, содержит раствор ионов церия (0,35-0,50 мкг/л), марганца (10-20 мкг/л), цинка (5-7 мкг/л) и серебра (0,15-0,20 мкг/л) в 0,9% растворе NaCl. Раствор стерильный, предназначен для ингаляций по 5 мл 1 раз в день. Курс лечения состоит из 5 ингаляций.

Интраназальный спрей (средство гигиены для ухода за полостью носа) имеет

состав, близкий к ингаляционной форме с добавлением гидрокарбоната натрия (пищевой соды), сульфата магния (20-30 мкг/л), минимального количества эфирных масел можжевельника и отличается меньшим содержанием хлорида натрия. Жидкость бесцветная, прозрачная с легким запахом можжевельника, выпускается во флаконах-спрей по 10,0 мл или в пластиковых флаконах с капельницей по 10, 25 и 50 мл.

Препарат применялся в форме спрея в каждую половину носа не менее 2 раз в

день (пациент мог самостоятельно регулировать количество раз применения препарата в зависимости от выраженности симптомов острого заболевания верхних дыхательных путей). Максимальная доза составила 5 мл препарата в сутки.

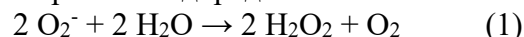
Для изучения роли каждого компонента препарата и их взаимодействия были изготовлены опытные партии моно- и двухкомпонентных препаратов, которые приготовлены в виде прозрачных бесцветных растворов по 10 мл во флаконах назального спрея. Клинические наблюдения выполнены на участниках научного коллектива, имеющих клинические симптомы нетяжелого острого респираторного вирусного заболевания с поражением верхних дыхательных путей без идентификации вируса на основании их добровольного согласия. Препарат вводили в обе половины полости носа по 1-2 дозы в каждый носовой ход многократно на протяжении суток так, чтобы суточная доза приближалась к 10 мл препарата.

Использовали раствор, содержащий CeCl_3 (доза ионов Ce^{3+} 0,5 мкг/л), назальный спрей; ZnSO_4 (доза ионов Zn^{2+} 5 мкг/л, назальный спрей), а также комбинированный препарата, содержащий раствор CeCl_3 и ZnSO_4 в указанных дозировках.

Статистическая обработка результатов клинической апробации проводилась с применением программного пакета Statistica 10.0. Частота выявления и динамики симптомов оценивалась относительной величиной в % к общему числу пациентов в группе. При обработке шкал Ликерта использовали подсчет среднеарифметического значения баллов. Сравнительный анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

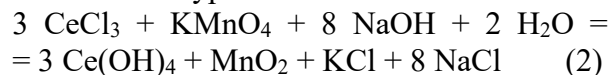
Результаты. Лабораторные методы изучения химических реакций выполнены с целью определения характера взаимодействий микроэлементов переменной валентности в системе. Известно, что увеличение степени валентности элемента называется окислением, а снижение – восстановлением, что соответствует понятию окислительно-восстановительных реакций двух и

более химических элементов, один из которых является окислителем, а другой восстановителем. В условиях воспалительной реакции и патологии слизистой оболочки респираторного тракта возникают реакции перекисного окисления, где одним из основных окислителей является супероксидный радикал O_2^- . При взаимодействии с водой супероксидный радикал способен образовать перекись водорода:

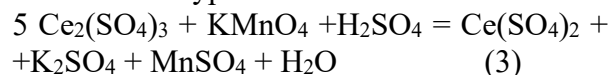


В реакции перекисного окисления принимают участие и другие окислители, активность которых объясняется наличием неспаренного электрона на внешнем электронном уровне электронной оболочки атома кислорода: гидроксильный радикал (HO^\bullet); гидроксид-ион (HO^-); триплетный кислород (O_2^{2*}); пероксид-ион (O_2^{2-}) и оксид азота (NO^\bullet).

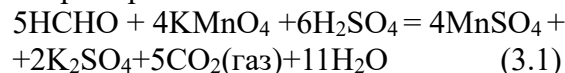
100 мл раствора KMnO_4 в качестве окислителя смешивали с исследуемыми растворами в стеклянном стакане. Установлено, что при смешивании растворов KMnO_4 с CeCl_3 , в присутствии 1Н NaOH , наблюдается химическая реакция, сопровождаемая изменением розового цвета раствора перманганата калия на бурый с выпадением осадка коричневого цвета. Реакция описывается уравнением:



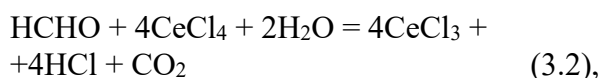
При смешивании растворов KMnO_4 с $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$, в присутствии 1Н H_2SO_4 , прозрачный малиновый раствор перманганата калия заметно светлеет, сохраняя розовый оттенок без выпадения осадка. Реакция описывается уравнением:



Одновременно с этим в присутствии раствора формалина (HCHO) в качестве субстрата, протекает реакция окислителей с молекулами формалина в кислой среде, например:



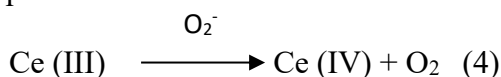
Ионы Ce^{4+} также способны окислять молекулы формалина:



и в нейтральной среде эта реакция сопровождается подкислением раствора (НСл).

Описанные реакции делают возможным прямое окисление формалина или другого субстрата на внешней поверхности клеточной мембраны. При этом следует учитывать, что для полного окисления продуктов интоксикации необходимо предположить механизм постоянного восстановления окислителя. Такой механизм возможен, например, при реализации колебательной реакции окисления Се (III).

Представленные результаты подтверждают возможность окисления соли церия (III) с образованием гидроксида церия (IV), образующего осадок (вместе с осадком MnO_2). Во втором случае окисления соли церия (III) до сульфата церия (IV) сопровождалось изменением цвета раствора. В биологических объектах, на поверхности воспаленной слизистой оболочки бронхов и поврежденного эпителия с участием супероксид-аниона, а также других окислителей реакция приобретает вид, описываемый уравнением:



Изменение валентности ионов церия (III) на (IV) подтверждает восстановительные (антиокислительные) свойства ионов церия (III), и указывает на возможность клинического применения минеральных комплексов, содержащих ионы церия (III) в лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта с поражением эпителиальных клеток.

Исследование острой токсичности с участием лабораторных животных на протяжении 14 дней не выявили, каких-либо изменений со стороны органов дыхания, так и со стороны внутренних органов мышей и крыс, включенных в эксперименты при превышении терапевтической дозы минерального комплекса Ренериум в 20 раз.

Результаты оценки эффективности терапевтической дозы препарата Ренериум в модели острого бронхита у крыс, вызванного ингаляцией 1% раствора формалина, показали активную регенерацию эпителия, уменьшение инфильтрации стенки бронхов и бронхиол, восстановление структуры базальной мембраны. (6-й день после начала терапии) по сравнению с группой животных с острым бронхитом, не получавших лечение (Рис. 1, 2).

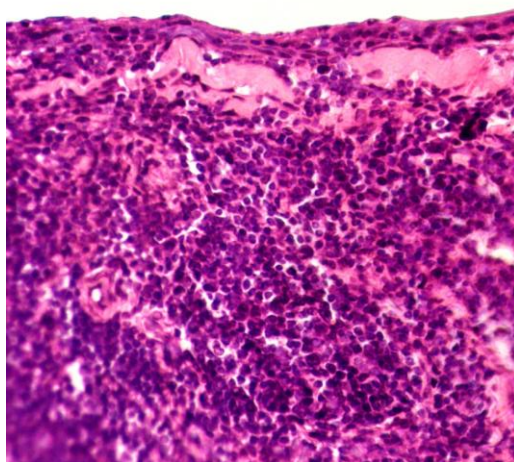


Рис. 1. Структура стенки среднего калибра бронха после ингаляции 1% раствора формалина. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 400 раз.

Fig. 1. Structure of the wall of a medium-caliber bronchus after inhalation of a 1% formaldehyde solution. Hematoxylin-eosin staining. Magnification x 400 times.

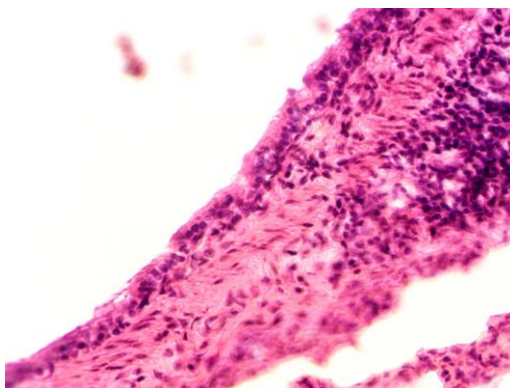


Рис. 2. Структура стенки среднего калибра бронха после ингаляции Препарата Ренериум. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 400 раз.

Fig. 2. Structure of the wall of the medium-caliber bronchus after inhalation of the drug Renerium. Hematoxylin-eosin staining. Magnification x 400 times.

Клиническая апробация

Группа 1 (практически здоровые лица). На момент обследования пациенты отрицали наличие острого респираторного заболевания, а также хронических болезней. Тем не менее, при интерактивном опросе у части обследованных выявлены единичные респираторные симптомы в виде кашля, а также легкие ограничения физической активности (среди лиц второго зрелого возраста). В процессе терапии препаратом интраназальный спрей Ренериум А статистически значимых изменений симптомов не установлено. В контрольной группе практически здоровых лиц, из

21 человека, только в 2-х случаях было отмечено появление небольших светлых выделений из носа на фоне применения препарата.

Группа 2 (практически здоровые лица). В процессе ингаляционной терапии статистически значимых изменений симптомов не установлено, но в одном случае отмечено появление слабоинтенсивного кашля с небольшим количеством мокроты белого цвета (не более 5 мл в сутки).

Результаты оценки респираторных симптомов в группе практически здоровых лиц под влиянием ингаляционного препарата Ренериум представлены в таблице 3.

Динамика показателей в процессе реабилитационной программы. Здоровые (n=27)

Таблица 3

Table 3

Dynamics of indicators in the course of the rehabilitation program. Healthy (n=27)

Шкалы оценки	До лечения	После лечения
Шкала Борга	0,0±0,00	0,0±0,00
ВАШ оценки кашля	0,0±0,31	0,2±0,49
ВАШ оценки толерантности к физической нагрузке	9,3±0,64	9,2±0,65

Примечание: * – достоверные различия в группе.

Note: * – significant differences in the group.

Группа 3 (пациенты с острым респираторным заболеванием, получавшие интраназальный спрей Ренериум А). Оценка

динамики симптомов заболевания в форме ответов на вопросы шкалы Ликерта представлены в таблицах 4, 4а.

Таблица 4

Оценка эффективности препарата Ренериум – спрей для носа

Table 4

Evaluation of the effectiveness of the drug Renerium – nasal spray

Номер вопроса	М	δ	Ме	10%	90%
1	2,3	1,35	2,0	0	4
2	2,5	1,74	3,0	0	5
3	0,6	0,94	0,0	0	2
4	0,9	2,33	0,0	0	5
5	1,5	1,73	0,0	0	5
7	0,0	2,04	0,0	-5	5
8	0,0	0,0	0,0	0	0
10	1,9	2,10	1,0	0	5

Таблица 4а

Оценка нежелательного действия препарата Ренериум – спрей для носа

Table 4a

Evaluation of adverse effects of the drug Renerium – nasal spray

Номер вопроса	М	δ	Ме	10%	90%
6	-1,7	2,44	0,0	-5	0
9	-1,8	2,49	0,0	-5	0

Результаты соответствовали утверждениям об уменьшении заложенности носа, насморка, уменьшении количества применяемых лекарственных препаратов для облегчения носового дыхания и ощущению свободы носового дыхания. При этом у большинства пациентов не возникало необычных ощущений в носу или в горле, а имеющиеся указанные побочные действия у 1 человека носили слабовыраженный характер (2 балла по 5-бальной шкале). Большинство пациентов пожелали повторно применить Ренериум А – спрей средство

гигиены для ухода за полостью носа и рта, если вновь возникнут проявления острого респираторного заболевания. Вместе с тем, эффективность препарата была умеренной у большинства больных и только 4 пациента дали 5-бальные оценки эффективности из 5 возможных баллов (20% пациентов).

Группа 4 (группа контроля – пациенты с острым респираторным заболеванием, получавшие традиционную терапию). Результаты клинической эффективности представлены в таблицах 5 и 5а.

Таблица 5

Оценка динамики симптомов в контрольной группе

Table 5

Assessment of the dynamics of symptoms in the control group

Номер вопроса	М	δ	Ме	10%	90%
1	0,6	1,23	0,1	0	2
2	0,5	1,11	0,0	0	1
3	0,3	1,55	0,0	0	2
4	0,3	1,13	0,0	0	2
5	0,5	1,96	0,0	0	5
7	0,2	0,98	0,0	-5	2
8	0,0	0,2	0,0	-4	1
10	0,1	0,57	1,0	0	2

Таблица 5а

Оценка нежелательных эффектов в контрольной группе

Table 5a

Evaluation of adverse effects in the control group

Номер вопроса	М	δ	Ме	10%	90%
6	-1,1	2,54	-0,1	-4	1
9	-1,2	2,33	0,0	-4	0

Результаты эффективности лечения в контрольной группе были сомнительными.

Группа 5. Основная группа больных имела проявления новой коронавирусной инфекции Covid-19 в форме пневмонии с визуальной оценкой КТ-картины грудной клетки 1-3 степени распространенности поражения в период максимальной выраженности симптомов заболевания. Имели место симптомы «матового стекла», а также единичные фокусы консолидации легочной ткани у отдельных пациентов. В период обследования больные находились на этапе

реабилитации, имели нормальную температуру тела, дыхательную недостаточность, проявляющуюся различной степенью снижения сатурации кислорода в тканях при выполнении физической нагрузки в виде ходьбы по коридору, по лестнице. Клинические симптомы поражения верхних дыхательных путей на момент проведения реабилитационной программы были не выражены и наблюдались у отдельных больных. Динамика симптомов заболевания представлена в таблице 6.

Таблица 6

Динамика показателей в процессе реабилитационной программы больных острыми респираторными вирусными заболеваниями

Table 6

Dynamics of indicators in the course of the rehabilitation program for patients with acute respiratory viral diseases

Шкалы оценки	Больные, перенесшие острые вирусные респираторные инфекции, включая больных после Covid-19. (Основная группа, n=21)		Больные, перенесшие острые вирусные респираторные инфекции, включая больных после Covid-19. (Группа сравнения, n=21)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Шкала Борга	7,4±1,88	4,3±1,49*	6,9±1,44	6,4±0,78
ВАШ оценки кашля	6,2±1,14	2,4±0,11*	5,4±1,59	5,0±1,19
ВАШ оценки толерантности к физической нагрузке	3,3±1,43	7,5±1,69*	4,3±1,62	5,5±1,98*
SpO ₂	90,2±1,12	93,9±1,24*	91,2±0,98	92,1±1,74

Примечание: * – достоверные различия в группе.
Note: * – significant differences in the group.

Новый ионный ингаляционный препарат уменьшал выраженность одышки и кашля, восстанавливал толерантность к физической нагрузке. Отмечены случаи прекращения кровохарканья у больных новой коронавирусной инфекцией Covid-19.

Динамика дополнительных параметров здоровья больных, полученных методом удаленного мониторинга с использованием смарт-часов Amazfit U Bip Pro, представлена в таблице 7.

Таблица 7

Динамика объективных показателей удаленного мониторинга

Table 7

Dynamics of objective indicators of remote monitoring

Параметры наблюдения	Основная группа (n=10)		Группа сравнения (n=11)	
	До лечения	После	До лечения	После
частота пульса (в мин.)	102,9±10,4	81,4±7,5*	105,2±11,1	94,0±10,9
максимальная частота пульса за 24 часа (в мин.)	132,7±18,3	97,7±5,9*	131,8±14,5	111,8±10,8
SpO ₂ (%)	92,1±1,0	95,6±1,3*	91,8±1,6	93,9±1,7
продолжительность ночного сна (часы)	4,2±1,3	6,8±1,5*	3,8±2,2	4,5±2,7
количество пройденных шагов за 24 часа (шаги)	387,8±138,5	701,8±119,1*	370,1±197,4	528,7±143,5*

Примечание: * – p<0,05 между основной и контрольной группами.

Note: * – p<0.05 between the main and control groups.

Представленные результаты объективного удаленного мониторинга демонстрируют существенное улучшение параметров здоровья у больных острыми респираторными заболеваниями, получавших препарат Ренериум в ингаляциях на этапе реабилитации.

Динамика рентгенологической картины органов грудной клетки по данным компьютерной томографии прослежена у 16 больных. Отмечается уменьшение объема поражения легочной ткани за счет теней по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений. В случаях преобладания

интерстициального фиброза, очагов консолидации существенной положительной динамики не выявлено. Наиболее выраженные положительные результаты лечения наблюдались у больных, имевших поражение легочной ткани 1-2 степени по данным КТ-исследования, при неубедительных результатах лечения больных, имевших 3 степень распространенности поражения легких после Covid-19.

Результаты применения шкалы Ликерта в группе больных, получавших ингаляции препарата Ренериум, представлены в таблицах 8 и 8а.

Таблица 8

Оценка эффективности ингаляционного препарата Ренериум

Table 8

Evaluation of the effectiveness of the inhalation drug Renerium

Номер вопроса	M	δ	Me	10%	90%
1	3,9	1,35	2,0	2	5
2	3,6	1,31	2,0	2	4
3	4,5	1,12	2,0	0	5
4	4,9	0,28	5,0	4	5
5	1,5	1,73	0,0	0	5
6	2,4	2,58	2,0	1	5
7	2,1	2,32	2,0	1	5
8	4,7	0,39	4,0	3	5
9	2,9	1,33	2,0	1	4
10	3,1	2,41	3,0	1	5
11	0,5	0,98	0,0	0	3
12	2,5	1,27	2,0	1	5
14	0,1	2,87	0,0	0	5
15	0,2	2,54	0,0	0	5
17	4,2	2,22	4,0	0	5
18	4,7	0,79	5,0	4	5

Таблица 8а

Оценка нежелательного действия ингаляционного препарата

Table 8a

Evaluation of the undesirable effect of an inhalation drug

Номер вопроса	М	δ	Me	10%	90%
13	-2,9	2,12	-1,0	-5	0
6	-4,1	2,44	-2,0	-5	0

Результаты субъективной оценки эффективности и безопасности ингаляционного препарата Ренериум у больных острыми респираторными вирусными заболеваниями, внебольничной пневмонией, бронхиальной астмой, ХОБЛ и хроническим деформирующим бронхитом показали хорошую переносимость и отсутствие серьезных нежелательных действий, выявлены единичные случаи (3) неприятных ощущений в носоглотке. Клиническая эффективность характеризовалась: уменьшением чувства заложенности в груди, увеличение физической активности, уменьшением объема отделяемой мокроты, снижением интенсивности кашля и одышки, потребности в применении других препаратов для уменьшения симптомов респираторного заболевания, другими положительными сдвигами клинической картины заболевания.

Группа 6. Результаты лечения больных контрольной группы продемонстрировали низкую эффективность 5-и дневного курса ингаляционных глюкокортикоидов в сочетании с ингаляциями 0,9% раствора хлорида натрия при острых воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Эффективность и безопасность отдельных компонентов препарата Ренериум

Препарат Ренериум имеет природное происхождение. Основными компонентами, определяющими эффективность препарата, являются ионы Se^{3+} , Zn^{2+} , Mn^{7+} и Ag^+ . Для изучения роли каждого компонента препарата и их взаимодействия были изготовлены опытные партии моно- и двухкомпонентных препаратов, которые приготовлены в виде прозрачных бесцветных растворов по 10 мл во флаконах назального спрея. Клинические наблюдения выполнены на участниках научного коллектива,

имеющих клинические симптомы нетяжелого острого респираторного вирусного заболевания с поражением верхних дыхательных путей без идентификации вируса, на основании их добровольного согласия. Препарат вводили в обе половины полости носа по 1-2 дозы в каждый носовой ход многократно на протяжении суток так, чтобы суточная доза приближалась к 10 мл препарата.

Результаты применения моносолевых препаратов в форме назального спрея (препарат $SeCl_3$ (доза ионов Se^{3+} 0,5 мкг/л), назальный спрей; $ZnSO_4$ (доза ионов Zn^{2+} 5 мкг/л, назальный спрей), а также комбинированного препарата, содержащего $SeCl_3$ и $ZnSO_4$, наглядно показали, что клинический эффект пропорционален количеству компонентов солевого раствора, слабо выражен при использовании монокомпонентных препаратов, практически в 2,5-3 раза выше в случае применения комбинации солей церия и цинка. При сравнении с данными, представленными в табл. 4 и 4а с применением комплексного препарата, содержащего ионы церия, цинка, марганца и серебра, отмечается преимущество многокомпонентного препарата. Появление легких необычных ощущений в носу или неприятных ощущений в горле отмечено у единичных пациентов без различий между группами больных.

Обсуждение. Комплекс проведенных доклинических исследований и клинической апробации препарата Ренериум в форме ингаляций с помощью небулайзера и назальной формы убедительно продемонстрировали его противовоспалительные и регенераторные свойства в отношении респираторного эпителия. Клиническая эффективность показала влияние только минерального комплекса, но не отдельных его

компонентов. Полученные результаты можно объяснить взаимодействием компонентов минерального комплекса друг с другом, а также с компонентами слизистой оболочки и секрета дыхательных путей. Как известно, ионы церия (III) проявляют восстановительные свойства в присутствии окислителя и в паре $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ [16]. В том числе, способны к элиминации супероксид аниона и других окислителей. Регуляция процессов пероксидации может происходить в области клеточной мембраны, что влияет на состояние рецепторного поля клетки, на уровне митохондрий, где избыток кислородных радикалов подавляет синтез АТФ, и в области ядра клетки, где кислородные радикалы могут быть причиной ошибок дупликации ДНК [17, 18, 19].

Проведенные нами простые химические реакции с участием ионов церия подтверждают восстановительные свойства ионов церия (III). Предложенная гипотеза также соответствует полученным клиническим данным. Тем не менее, «быстрый» клинический эффект ингаляционной формы препарата, возможно, более выраженный, чем при использовании других антиоксидантов. Прямых сравнительных исследований не проводилось, но теоретическое обоснование такого эффекта заключается в случае реализации реакции Белоусова-Жаботинского (автоколебательных окислительно-восстановительных реакций) в системе химических элементов. Первый этап реакции катализируется ионами церия (III) с образованием ионов церия (IV) который затем может взаимодействовать с некоторыми субстратами (в наших исследованиях использован раствор формалина 1%), а также короткоцепочечными жирными кислотами, например, бромалоновой кислотой ($\text{CHBr}(\text{COOH})_2$), как это было показано в классических трудах А.М. Жаботинского [20]. Реакция может тормозиться накоплением ионов церия (IV) и требует его элиминации путем взаимодействия с другими субстратами или образованием оксида. Предположение о возникновении автоколебательных химических процессов с уча-

стием ионов церия допускает высвобождение электронов, необходимых для работы электрон транспортной системы внутренней митохондриальной мембраны, и накопления АТФ в клетке.

Предложенные минеральные комплексы для лечения респираторных заболеваний отличаются отсутствием острой токсичности и хорошей переносимостью с редкими нежелательными явлениями в виде необычных ощущений в носу или в горле, а также неинтенсивного кашля с небольшим количеством мокроты, которые по частоте возникновения не отличались от применения 0,9% раствора хлорида натрия, и наблюдались в 3-х случаях из 101, включая практически здоровых лиц, получавших исследуемые формы препарата Ренериум.

Заключение. Результаты комплексного, экспериментального и клинического, исследования продемонстрировали выраженные противовоспалительные и регенераторные свойства нового минерального комплекса в составе ионов церия (III), марганца, цинка и серебра, механизм которых обусловлен регуляцией окислительно-восстановительных реакций.

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ р_НОЦ_Пермский край № 20-415-596008.

Financial support

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research _r_REC Perm Territory No. 20-415-596008.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ларина ВН, Захарова МИ, Беневская ВФ, и др. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;9(1):18-23.

2. ТАСС [Электронный ресурс]: заявление эксперта, заместителя директора по научной работе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, член-корреспондента РАН А. Горелова 6 марта 2021, 15:35. [дата обращения 25.08.2023]. URL: <https://tass.ru/obschestvo/10849793>

3. Здравоохранение в России [Электронный ресурс]. 2021: Стат.сб./Росстат. М; 2021 [дата обращения 25.08.2023]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>

4. Hiemstra PS, McCray PB, Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *European Respiratory Journal*. 2015;45:1150-1162. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00141514>

5. Kia'i N, Bajaj T. Histology, Respiratory Epithelium [Электронный ресурс]. 2019 [дата обращения 25.08.2023]. URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:209245293>

6. Adivitiya, Kaushik MS, Chakraborty S, et al. Mucociliary Respiratory Epithelium Integrity in Molecular Defense and Susceptibility to Pulmonary Viral Infections. *Biology* 2021;10(2):95. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10020095>

7. Janahi IA, Rehman A, Baloch NUA. Corticosteroids and Their Use in Respiratory Disorders. *Corticosteroids*. London: InTech Open; 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72147>

8. Клячкина ИЛ, Белоцерковская ЮГ, Романовских АГ. Мукорегуляторы в программе лечения острой респираторной вирусной инфекции. *Русский медицинский журнал*. 2018;3(1):14-18.

9. Estornut C, Milara J, Bayarri MA, et al. Targeting Oxidative Stress as a Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:794997. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.794997>

10. Fois AG, Paliogiannis P, Sotgia S, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and therapeutic applications: a systematic review. *Respiratory Research*. 2018;19:51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0754-7>

11. Локшина ЭЭ. Новые возможности применения комплексного витаминного препарата на основе бета-каротина для профилактики и в комплексной терапии вирусных инфекций у детей. *Педиатрия*. 2012;91(1):122-127.

12. Zamani Rarani F, Zamani Rarani M, Hamblin MR, et al. Comprehensive overview of COVID-19-related respiratory failure: focus on

cellular interactions. *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2022;27:63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00363-3>

13. Кательникова АЕ, Крышень КЛ, Макарова МН, и др. Изучение специфической фармакологической активности комплекса гликозилированных полипептидов, выделенного из морских ежей вида *Strongylocentrotus droebachiensis* на модели острого бронхита, индуцированного формалином у крыс. *Биофармацевтический журнал*. 2016;8(6):56-63.

14. Временные методические рекомендации: Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 2 (31.07.2020) [Электронный ресурс]. 2020 [дата обращения 25.08.2023]. URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf

15. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 15 (22.02.2022) [Электронный ресурс]. 2022 [дата обращения 25.08.2023]. URL: <http://nasci.ru/?id=69768>

16. Buchanan CA, Herrera D, Balasubramanian M, et al. Unveiling the Cerium(III)/(IV) Structures and Charge-Transfer Mechanism in Sulfuric Acid. *JACS Au*. 2022;2(12):2742-2757. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00484>

17. Read AD, Bentley RET, Archer SL, et al. Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biology*. 2021;47:102164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102164>

18. Perera L, Freudenthal BD, Beard WA, et al. Revealing the role of the product metal in DNA polymerase β catalysis. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(5):2736-2745. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1363>

19. Ghosh M, Swain KK, Singh PK. Thioflavin-T-Incorporated Cerium-ATP Coordination Polymer Nanoparticles: A Promising System for Detection of Uranyl Ion (UO_2^{2+}) in Aqueous Medium. *Langmuir*. 2023;39(20):7017-7028. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c00228>

20. Филд Р, Бургер М, редакторы. Колебания и бегущие волны в химических системах. Москва: Мир; 1988.

References

1. Larina VN, Zakharova MI, Benevskaya VF, et al. Acute respiratory viral infections and influenza: etiology, diagnosis and treatment algorithm. *RMJ. Medical Review*. 2019;9(1):18-23. Russian.

2. TASS [Internet]: Statement by A. Gorelov, expert, deputy director for research at the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, March 6 2021, 15:35 [cited 2023 Aug 25]. Russian. Available from: <https://tass.ru/obschestvo/10849793>
3. Health care in Russia [Internet]. 2021: Stat.sb./Rosstat. M; 2021 [cited 2023 Aug 25]. Russian. Available from: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf>
4. Hiemstra PS, McCray PB, Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *European Respiratory Journal*. 2015;45:1150-1162. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00141514>
5. Kia'i N, Bajaj T. Histology, Respiratory Epithelium [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:209245293>
6. Adivitiya, Kaushik MS, Chakraborty S, et al. Mucociliary Respiratory Epithelium Integrity in Molecular Defense and Susceptibility to Pulmonary Viral Infections. *Biology* 2021;10(2):95. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10020095>
7. Janahi IA, Rehman A, Baloch NUA. Corticosteroids and Their Use in Respiratory Disorders. *Corticosteroids*. London: InTech Open; 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72147>
8. Klyachkina IL, Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG. Mucoregulators in the treatment of acute respiratory viral infection. *Russian Medical Journal*. 2018;3(1):14-18. Russian.
9. Estornut C, Milara J, Bayarri MA, et al. Targeting Oxidative Stress as a Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:794997. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.794997>
10. Fois AG, Paliogiannis P, Sotgia S, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and therapeutic applications: a systematic review. *Respiratory Research*. 2018;19:51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0754-7>
11. Lokshina EE. New possibilities for using a complex vitamin preparation based on beta-carotene for the prevention and complex therapy of viral infections in children. *Pediatrics*. 2012;91(1):122-127. Russian.
12. Zamani Rarani F, Zamani Rarani M, Hamblin MR, et al. Comprehensive overview of COVID-19-related respiratory failure: focus on cellular interactions. *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2022;27:63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00363-3>
13. Katelnikova AE, Kryshen KL, Makarova MN, et al. Study of the specific pharmacological activity of a complex of glycosylated polypeptides isolated from sea urchins of the species *Strongylocentrotus droebachiensis* in a formalin-induced acute bronchitis model in rats. *Biopharmaceutical Journal*. 2016;8(6):56-63. Russian.
14. Temporary guidelines: Medical rehabilitation for new coronavirus infection (Covid-19). Version 2 (07.31.2020) [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 25]. Russian. Available from: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf
15. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (Covid-19). Version 15 (02.22.2022) [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 25]. Russian. Available from: <http://nasci.ru/?id=69768>
16. Buchanan CA, Herrera D, Balasubramanian M, et al. Unveiling the Cerium(III)/(IV) Structures and Charge-Transfer Mechanism in Sulfuric Acid. *JACS Au*. 2022;2(12):2742-2757. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00484>
17. Read AD, Bentley RET, Archer SL, et al. Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biology*. 2021;47:102164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102164>
18. Perera L, Freudenthal BD, Beard WA, et al. Revealing the role of the product metal in DNA polymerase β catalysis. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(5):2736-2745. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1363>
19. Ghosh M, Swain KK, Singh PK. Thioflavin-T-Incorporated Cerium-ATP Coordination Polymer Nanoparticles: A Promising System for Detection of Uranyl Ion (UO_2^{2+}) in Aqueous Medium. *Langmuir*. 2023;39(20):7017-7028. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c00228>
20. Field R, Burger M, editors. *Oscillations and traveling waves in chemical systems*. Moscow: Mir; 1988. Russian.

Статья поступила в редакцию 25 августа 2023 г.
Поступила после доработки 11 октября 2023 г.
Принята к печати 20 октября 2023 г.

Received 25 August 2023
Revised 11 October 2023
Accepted 20 October 2023

Информация об авторах

Виталий Юрьевич Мишланов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Российская Федерация, E-mail: permmed@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>.

Александр Григорьевич Чучалин, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: chuchalin@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>.

Валерий Александрович Черешнев, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация, E-mail: v.chereshnev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-147X>.

Евгений Валентинович Поляков, доктор химических наук, профессор, заместитель директора по науке, заведующий лабораторией физико-химических методов анализа ФГБУН Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург,

Российская Федерация, E-mail: polyakov@ihim.uran.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7432-994X>.

Information about the authors

Vitaliy Ju. Mishlanov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, E-mail: permmed@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-6020>.

Alexander G. Chuchalin, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: chuchalin@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>.

Valery A. Chereshnev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia, E-mail: v.chereshnev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4329-147X>.

Evgeniy V. Polyakov, Doct. Sci. (Chemistry), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Laboratory of Physical and Chemical Analysis Methods, Institute of Solid State Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia, E-mail: polyakov@ihim.uran.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7432-994X>.