

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КОРОНАВИРУС ЧЕРЕЗ ИЗМЕНЕНИЕ СОЛЬВАТНОЙ СТРУКТУРЫ МИКРОСРЕДЫ

Ямпольский Л.М.¹, Будко Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: yampolsky.leonid@yandex.ru

Широкий доступ к информации, посвященной изучению коронавирусов, позволяет проанализировать результаты исследований различных уровней и направлений и предложить интегральные варианты понимания процессов инфицирования и методы купирования COVID-19, других заболеваний из группы ОРВИ. В статье сопоставлены работы по изучению молекулярной структуры вируса и в соответствии с его выявленной изменчивостью показана недостаточность статических моделей и противовирусных продуктов на их основе. В статье высказана и на основании международных публикаций обоснована возможность коррекции контагиозности вируса направленным изменением молекулярно-гидратных структур среды (ткани), в которой он находится. Способность к самоорганизации взаимодействующих в составе ткани гидратных (сольватных) структур определяет ее (среды) первоначальную геометрию и основные свойства. Любой биохимический процесс возможен только, если в эффекторном направлении произойдет компенсирующая его перестройка среды до установления равновесия по данному взаимодействию. При этом данное равновесие, скорее всего, создаст условия неравновесности по отношению к иным частям системы (ткани), инициируя другие биохимические процессы, что определяет существование в каждом временном интервале динамического равновесного состояния – гомеостаза. Следовательно, направленно изменяя структуру среды (например, гидратную структуру межклетника в составе различных слизистых), можно управлять проходящими в ней процессами, корректировать формирование равновесий, в частности разрушая процесс инфицирования SARS-CoV-2 клетки, блокируя его возникающими вследствие изменения структуры межклетника новыми частными равновесиями. На кафедре общей и биоорганической химии Курского государственного медицинского университета предложена группа противомикробных медицинских средств с использованием в качестве носителя медицинской лицевой маски, обладающих противовирусной активностью при ОРВИ. Активны эти медицинские средства и против COVID-19. Главной особенностью разработки является направленная коррекция электролитного баланса среды до достижения нормализации гомеостаза, что предотвращает проникновение вирусов в клетки эпителия.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, микросреда тканей организма, ионы, цинк, лицевая маска.

IMPACT ON CORONAVIRUS BY CHANGING THE SOLVATE STRUCTURE OF THE MICROENVIRONMENT

Yampolsky L.M.¹, Budko E.V.¹

¹Kursk state medical University, Kursk, e-mail: yampolsky.leonid@yandex.ru

Wide access to information about the study of coronaviruses allows you to analyze the results of research at various levels and directions and offer integral options for understanding the infection processes and methods for stopping COVID-19, and other diseases from the SARS group. The article compares the work on the study of the molecular structure of the virus and, in accordance with its revealed variability, shows the insufficiency of static models and antiviral products based on them. The article States and based on international publications substantiates the possibility of correcting the virus contagiousness by a directed change in the molecular hydrate structures of the medium (tissue) in which it is located. The ability to self-organize the hydrate (solvate) structures interacting in the fabric determines its initial geometry and basic properties. Any biochemical process is possible only if a compensating rearrangement of the medium occurs in the effector direction before equilibrium is established for this interaction. At the same time, this equilibrium is likely to create conditions of non - equilibrium with respect to other parts of the system (tissue), initiating other biochemical processes, which determines the existence of a dynamic equilibrium state-homeostasis in each time interval. Therefore, the direction of the changing structure of the medium, for example, the hydration structure of the intercellular space in the various mucous membranes, you can control passing in their processes to adjust the formation equilibria, in particular, destroying the infection process of SARS-CoV-2 cells, blocking it resulting from changes in the structure of the intercellular space of the new private equilibrium. At the Department of General and Bioorganic chemistry of the Kursk state medical University, a group of antimicrobial medicines with the use of a medical face mask as a carrier that have antiviral activity in SARS has been proposed. These medicines are also active

against COVID-19. The main feature of the development is a directed correction of the electrolyte balance of the medium until homeostasis is normalized, which prevents viruses from entering the epithelial cells.

Keywords: coronavirus, COVID-19, microenvironment of body tissues, ions, zinc, face mask.

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) – это третья крупная вспышка коронавируса в этом столетии. Пандемия дала импульс к изучению группы коронавирусов в качестве возбудителя острых респираторных инфекций: ключевых молекулярных механизмов, типовых и индивидуальных молекулярных структур, специфичности и универсальности расположения функциональных группировок. Большой объем и общедоступность публикаций по этой проблематике дают возможность провести достаточно подробный анализ полученных экспериментально-теоретических результатов и предложить интегральные теории ключевых процессов, позволяющие разработать методы купирования инфекции COVID-19 и ее возможных осложнений.

Отсутствие обобщенной картины процесса инфицирования в целом не позволяет выработать эффективные меры противодействия COVID-19. На наш взгляд, ее невозможно построить без учета и подробной оценки роли среды в процессе инфицирования, определения способов ее направленной структурной коррекции. А ведь этому вопросу внимание в современных исследованиях практически не уделяется. Поэтому изучение роли среды в процессе внедрения SARS-CoV-2 в клетку и ее интегрирования в общую картину возникновения COVID-19 – актуальная цель исследования в период пандемии.

Исследование строения коронавируса как объекта инактивации

Говоря о SARS-CoV-2, отметим поразительную эффективность проникновения одноцепочечной РНК позитивного смысла (positive sense) [1] в структуру клетки, что объясняет высокую вирулентность вируса. Процессы удвоения РНК позитивного смысла происходят уже в ядре клетки хозяина, что, несомненно, минимизирует степень воздействия внешних факторов (в том числе лекарственных препаратов) на процессы ее репликации. Это с избытком компенсирует отсутствие возможности репликации вирусной РНК в составе капсида, лишаящей его шансов на выживание в случае неудачи проникновения в клетку. Сходными механизмами инфицирования обладают вирусы таких опасных инфекционных заболеваний, как полиовирус, вирус гепатита С, вирус Денге, атипичная пневмония, вирус Западного Нила, эховирус, вирус Коксаки и т.д. Их механизм инфицирования не менее совершенен, чем у SARS-COV-2. Они также обладают РНК позитивного смысла, что наводит на мысль, что и способы борьбы с ними могут быть в чем-то сходны.

Основную защиту вирусной РНК обеспечивает капсид SARS-CoV-2, белковый слой внутренней мембраны и липидная оболочка которого могут быть усилены суперкапсидными белками (пепломерами) [1]. Суперкапсидные белки обычно гликозилированы и являются

амфипатичными молекулами, что способствует поддержанию гетерогенности системы вируса в среде. Ключевым детерминантом специфичности хозяина является атакующая часть вирусной структуры, представленная шиповидным гликозилированным спайковым S-белком. S-белки коронавирусов состоят из S1 и S2 субъединиц [2]. Этим они напоминают структуру белка гемагглютинаина (HA) вируса гриппа, который также имеет две расщепленные субъединицы (HA1 и HA2). Молекула мономера S-белка состоит из трех доменов [3], в свою очередь эктодомен состоит из рецептор-связывающей N-концевой субъединицы S1 и мембраносвязывающей C-концевой субъединицы S2. Рецептор-связывающая субъединица S1, в свою очередь, содержит два независимых домена: N- и C-терминальный домен. В составе S-белков SARS-CoV-2 имеются гибкие рецептор-связывающие домены (receptor-binding domain – RBD), состоящие приблизительно из 200 аминокислот [3]. RBD S-белка SARS-CoV несколько отличается по размерам от аналогичной структуры MERS-CoV, хотя принципиально очевидна большая структурная схожесть [4].

Особое внимание исследователей привлекают специфичная объемно-пространственная форма RBD и наличие функциональных группировок на участках, являющихся основной мишенью для нейтрализующих антител. На знании этой статической структуры COVID-19 основываются разрабатываемые в настоящее время способы инактивации вируса, идет активный поиск потенциальных лекарств *in silico* методами компьютерного моделирования [5–7]. В частности, проводится поиск наиболее перспективных пептидов, применимых для доставки лекарственных веществ непосредственно в клетку, формируется платформа для глубокого скрининга вирусных протеомов, предложены однодоменные фрагменты антител (нанотела), которые связываются с RBD спайкового белка SARS-CoV-2 и блокируют его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [8], препараты-ферменты и ингибиторы, таргетирующие белки вируса [9, 10]. Правда, не совсем ясно, за счет чего будет достигаться необходимая высокая таргетность данных блокирующих структур. Ведь сама по себе структура стыковочного участка RBD достаточно распространена.

Изменчивость структур вируса *in vivo* и *in silico*

Сам по себе вирус, в том числе его несегментированная РНК положительного смысла, обладает признаками достаточно совершенной системы с присущим определенным уровнем самоорганизации, что позволяет ему весьма эффективно выполнять свои основные функции – инфицирование клеток хозяина, воспроизводство новых вирусных структур, обеспечение их выхода во внешнюю среду и формирование из них единого сообщества с обобщенными функциями [11]. Создается впечатление, что данная структура РНК возникла как временное приспособление для почти мгновенного проникновения в клетку. Однако не будем забывать,

что все существующие организмы, в том числе и вирусы, тесно взаимосвязаны и находятся под постоянным влиянием внешней среды. Ее изменчивость инициирует модификации и мутации организмов до установления равновесия. Правда, мутационные изменения у вирусных молекулярных структур позитивного смысла затруднены, но не невозможны. Очевидно, что мутационные процессы вирусных организмов оказывают существенное воздействие на состав нуклеопротеинов с учетом структурных особенностей хозяина [12]. Например, процессы репликации и транскрипции, в частности инфицированной клетки хозяина, имеют температурный оптимум, детерминированный температурой тела конкретного вида животного, под которую адаптируется аминокислотный состав нуклеопротеина поражающего его вируса.

Капсидные белки также проявляют тенденции изменчивости, направленные на приспособление к носителю: так, длина S-1 белка за время наблюдения увеличилась на 18 аминокислот, в то время как остальные молекулы проявляют достаточную стабильность. При этом субъединица обрела положительную заряженность, а вирус – высокую контагиозность [13], свойственную вирусам гриппа, кори, паротита и краснухи, гепатита А и Е, а также ротавирусам [12]. Еще один пример – S белок SARS-CoV-2 в начале пандемии приобрел мутацию D614G, которая, по-видимому, также придала вирусу большую контагиозность. Теперь (лето 2020 г.) эта форма вируса является доминирующей во всем мире [14].

Таким образом, роль среды как комплексного инициатора мутационного процесса является определяющей в формировании завершенной структуры организма. Эта мысль подтверждается работами по созданию 3D-моделей крупных молекулярных объектов. Многие задачи по вычислительной идентификации методов лечения вируса основаны на стыковке малых молекул *In silico* (условно характеризующих состояние среды) с экспериментально определенными структурами вирусных белков. Одним из существенных ограничений в этих подходах является то, что часто не учитывается структурная динамика белков, что приводит к игнорированию переходных конформационных состояний [15]. Но есть и положительные примеры применения расчетных методов изучения оптимальных условий самосборки модели капсида вируса [16, 17]: учтены количественные характеристики компонентных частиц капсида и частиц среды, проведено вычислительное исследование химико-физических (электростатических, вибрационных и акустических) свойств пустого капсида, выявлены критические химико-физические показатели для осуществления биологических функций капсида изучаемого вируса.

Структурные модели белков позволили визуализировать активность антител к SARS и MERS, однако их сравнительный анализ показал беспрецедентную рецепторную

изменчивость [18], что допускает изменение важных межмолекулярных водородных связей и других несвязанных контактов, критичных для молекулярного распознавания [19], приобретение RBD доменом способности «узнавать» различные виды рецепторов. Наглядно этот процесс продемонстрирован при моделировании взаимодействия RBD S-белка с различными по свойствам поверхностями – целлюлозой и графитом [20]. В обоих случаях адсорбция весьма эффективна.

Среда организма (слизистых) как объект воздействия при инактивации вируса

Такая способность к взаимному приспособлению вируса и хозяина не случайна и не может возникать только при непосредственном контакте этих двух элементов стыковочной системы. Ключевую роль в процессе должна играть среда организма, основу которой составляют самоорганизованные сольватные структуры, взаимодействие между которыми определяет не только ее (среды) геометрию, но и активность по отношению к тем или иным процессам, имеющим место в данном регионе организма. При этом обеспечивается гомеостаз за счет демпфирования воздействия на среду определенного активного процесса до установления равновесия.

Первейшая задача любой частицы – это установление связи со средой. Только после этого она способна питаться, продуцироваться и т.д. Проблема в том, что в тканях уже все связи и процессы распределены до того, как вирус появился. Свободных структурных элементов, способных обеспечить вирусу взаимодействие со средой, нет. Их и не может быть, поскольку это противоречит принципу минимальной энергетической выгоды в нашем случае, принципу существования живой ткани. В этом контексте можно предположить, что Sars-Cov-2 ничего не остается, как начать конкурентную борьбу за создание устойчивого контакта (взаимодействия) со структурными элементами среды.

К сходным выводам приходят авторы работы [20]. В статье показано наличие упруго-вязкого взаимодействия между RBD S-белка SARS-CoV-2 и двумя типами различных по свойствам поверхностей – целлюлозой и графитом, что доказывает доминирующее влияние электростатических и сольватационных взаимодействий между функциональными группировками вируса и моносахаридными радикальными структурами (пример целлюлозы). На этой идее основаны оригинальные методы купирования инфекционных частиц путем модификации микроокружения полифосфатами [21] и амфифильными пептидами [22]. Изменение кислотности микроокружения тоже позволяет блокировать активность вируса. Одним из эффектов действия известного противовирусного препарата хлорохин [23] является в том числе ингибирование рН-зависимых стадий репликации вируса [24]. Однако хлорохин относится к числу координаторов Zn^{2+} [25], и ряд авторов связывают цинк и противовирусную активность хлорохина [26]. Роль цинка в функционировании

организма и, в частности, иммунной и дыхательной системы, не подлежит сомнению [27, 28]. В статье [29] показаны достаточно устойчивые корреляции между развивающимися при COVID-19 осложнениями и уровнем цинка в тканях и жидкостях. В то же время в ряде публикаций приводятся опровергающие это утверждение данные [30, 31]. Такое противоречие говорит, на наш взгляд, о том, что при COVID-19 эффективность воздействия ионов цинка на вирус находится в зависимости от многих факторов, но не исключает его позитивного воздействия.

На кафедре химии Курского государственного медицинского университета предложено противомикробное медицинское средство на основе медицинской лицевой маски, применяемой в качестве ингаляционного носителя [32]. В основе его активности лежит мультиэффекторное воздействие ионов цинка на состояние слизистой, прежде всего носоглотки. Предложенный нами способ профилактики и лечения заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем, предполагает контактное воздействие ионизированного цинка на структуры микробов и вирусов на поверхности материала маски, а также на слизистой носоглотки и ротовой полости при ингаляционном воздействии активного вещества при обычном дыхании. Разработка тестировалась в течение трех лет на десятках добровольцах (медицинских работниках, студентах и преподавателях медицинского вуза, их родственниках и знакомых) при диагнозе ОРЗ или ОРВИ. Первичная симптоматика ОРВИ проходит за сутки. Наиболее эффективно кратковременное (10–30 мин), но частое (3–6 раз/сутки) применение маски.

Появление новых вызовов (COVID-19) потребовало корректировки состава препарата. Применение нашей разработки как средства против SARS-CoV-2 при введении композиции ингаляционным способом после ее нанесения на поверхности обычной медицинской маски оказалось достаточно эффективным, что было установлено предварительными исследованиями на добровольцах.

Заключение

Формирование обобщенной картины представлений инфицирования и биохимических патологических процессов в целом – необходимая цель исследования SARS-CoV-2 в период пандемии COVID-19. Основываясь на принятых научной общественностью фактах, можно обосновывать неэффективность ряда статических подходов к разработке противовирусных препаратов и схем лечения. Главное условие противовирусной устойчивости, на наш взгляд, – это равновесное состояние (гомеостаз) самоорганизованных сольватных структур: органо-минеральных комплексов на поверхности слизистых оболочек – потенциальных ворот инфекции для организма.

Список литературы

1. Spaan W.J.M., Brian D., Cavanagh D., de Groot R.J., Enjuanes L., Gorbalenya A.E., Holmes K.V., Masters P., Rottier P., Taguchi F. Talbot P. Family coronaviridae. Virus Taxonomy. The Positive Sense Single Stranded RNA Viruses. 2005. P. 739-1128.
2. Yao H., Song Y., Chen Y., Wu N., Xu J., Sun C., Zhang J., Weng T., Zhang Z., Wu Z., Cheng L., Shi D., Lu X., Lei J., Crispin M., Shi Y., Li L., Li S. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. Cell. 06 Sep 2020, PMID: PMC7474903.
3. Daniel Wrapp. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 13 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6483, pp. 1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
4. Yuan, Y., Cao, D., Zhang, Y. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. Nature Communications volume. 2017. V. 8. Article number: 15092.
5. Hemmati S., Behzadipour Y., Haddad M. Decoding the proteome of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) for cell-penetrating peptides involved in pathogenesis or applicable as drug delivery vectors. Infection, Genetics and Evolution. 2020. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104474.
6. Li Y., Zhang J., Wang N. Therapeutic drugs targeting 2019-nCoV main protease by high-throughput screening. BioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.01.28.922922.
7. Jin Z., Du X., Xu Y. et al. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. BioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.26.964882.
8. Esparza T.J., Brody D.L. High Affinity Nanobodies Block SARS-CoV-2 Spike Receptor Binding Domain Interaction with Human Angiotensin Converting Enzyme. Preprint from BioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.24.219857.
9. Zhavoronkov A., Ivanenkov Y.A., Aliper A. et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. Nat Biotechnol. 2019. V. 37. P. 1038-1040. DOI: 10.1038/s41587-019-0224-x.
10. Vitner E.B. Antiviral activity of Glucosylceramide synthase inhibitors against SARS-CoV-2 and other RNA virus infections. BioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.18.103283.
11. Virus Taxonomy. The Positive Sense Single Stranded RNA Viruses. 2005. P. 739-1128. DOI: 10.1016/b978-0-12-249951-7.50015-8.
12. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19 (2). С. 13-30. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.

13. Mykytyn A.Z., Breugem T.I., Riesebosch S., Schipper D., van den Doel P.B., Rottier R.J., Lamers M.M., Haagmans B.L. The SARS-CoV-2 multibasic cleavage site facilitates early serine protease-mediated entry into organoid-derived human airway cells. Preprint from BioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.09.07.286120.
14. Weissman D., Alameh M., LaBranche C.C., Edwards R.J., Sutherland L., Santra S., Mansouri K., Gobeil S., McDanal C., Pardi N., Shaw P.A., Lewis M.G., Boesler C., Sahin U., Acharya P., Haynes B.F., Korber B., Montefiori D.C. D614G spike mutation increases SARS CoV-2 susceptibility to neutralization. Preprint from medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.22.20159905.
15. Sztain T., Amaro R., McCammon J.A. Elucidation of cryptic and allosteric pockets within the SARS-CoV-2 protease. Preprint from bioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.23.218784.
16. Johnston I.G., Louis A.A., Doye J.P.K. Modelling the self-assembly of virus capsids. *Journal of Physics: Condensed Matter*. 2010. V. 22. no 10. P. 104101. DOI:10.1088/0953-8984/22/10/104101.
17. Perilla J.R., Schulten K. Physical properties of the HIV-1 capsid from all-atom molecular dynamics simulations. *Nature Communications*. 2017. V. 8. №15959. DOI: 10.1038/ncomms15959.
18. Antibody Uses Mimicry to Block SARS Coronavirus [Электронный ресурс]. URL: <https://als.lbl.gov/antibody-uses-mimicry-to-block-sars-coronavirus>. (дата обращения: 25.10.2020).
19. Dehury B., Raina V., Misra N., Suar M. Effect of mutation on structure, function and dynamics of receptor binding domain of human SARS-CoV-2 with host cell receptor ACE2: a molecular dynamics simulations study. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2020. P. 1-15.
20. Malaspina D.C., Faraudo J. Computer Simulations of the interaction between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and different surfaces. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.31.230888.
21. Neufurth M., Wang X., Tolba E., Lieberwirth I., Wang S., Schröder H., Müller W. The inorganic polymer, polyphosphate, blocks binding of SARS-CoV-2 spike protein to ACE2 receptor at physiological concentrations. *Biochemical Pharmacology*. 2020. V. 182. P. 114215.
22. Mandal S.M., Panda S. Inhaler with electrostatic sterilizer and use of cationic amphiphilic peptides may accelerate recovery from COVID-19. *Biotechniques*. 2020. DOI: 10.2144/btn-2020-0042
23. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care*. 2020. V. 57. P. 279-283. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.

24. Savarino A., Boelaert J. R., Cassone A., Majori G., Cauda R., Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet*. 2003. V. 3. P. 722. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
25. Xue J., Moyer A., Peng B. Wu J., Hannafon B.N., et al. Chloroquine Is a Zinc Ionophore, *PLoS ONE*. 2014. V. 9(10). P. e109180. DOI:10.1371/journal.pone.0109180.
26. te Velthuis A.J.W., van den Worm S.H.E., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus rna polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010. V. 6 (11). e1001176. DOI:10.1371/journal.ppat.1001176.
27. Skrajnowska D., Bobrowska-Korczak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients*. 2019. V. 11(10). P. 2273. DOI: 10.3390/nu11102273.
28. Будко Е.В., Хабаров А.А., Лушов К.А., Горбачева Л.А., Ельцова Н.О. Цинк: актуальность и характеристики биодобавок (научная статья) // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/103-6416>. (дата обращения: 15.10.2020).
29. Victor Atanasov. On the reduction of COVID-19 associated case fatality rate: reckoning of a physicist. Preprint. 2020. DOI: 10.13140/RG.2.2.15712.23041.
30. Poblador-Plou B., Carmona-Pérez J., Ioakeim-Skoufa I., Poncel-Falcó A., Bliet-Bueno K., Cano-Del Pozo M., Gimeno-Feliú L.A., González-Rubio F., Aza-Pascual-Salcedo M., Bandrés-Liso A.C., Díez-Manglano J., Marta-Moreno J., Mucherino S., Gimeno-Miguel A., Prados-Torres A., Baseline Chronic Comorbidity and Mortality in Laboratory-Confirmed COVID-19 Cases: Results from the PRECOVID Study in Spain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 Jul 2020, 17(14). DOI: 10.3390/ijerph17145171.
31. Yao J.S., Paguio J.A., Dee E.C., Tan H.C., Moulick A., Milazzo C., Jurado J., Della Penna N., Celi L.A. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with Covid-19: an observational study. *Chest*. 2020. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.082.
32. Будко Е.В., Ямпольский Л.М., Хабаров А.А., Федоров Е.О., Барчуков А.В., Еремина О.И. Профилактическая лицевая маска для противомикробной защиты при заболеваниях верхних дыхательных путей, передающихся воздушно-капельным путем. Патент на изобретение RU 2644316 С1, 08.02.2018. Заявка № 2017100939 от 10.01.2017.