

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-504-510

О перспективах использования микронутриентов в терапии коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин¹, А.М. Лила^{3,4}, А.В. Наумов⁵, С.И. Малявская⁶¹ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия³ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия⁵ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁶ФГБОУ ВО СГМУ (Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

РЕЗЮМЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 обострила необходимость проведения комплексных программ по поддержке врожденного противовирусного иммунитета. Проведенный авторами систематический компьютерный анализ текстов более 21 000 публикаций, посвященных коронавирусам и вызванным ими инфекциям, показал, что ослабление эффектов «цитокинового шторма» и компенсация имеющихся у пациента хронических коморбидных патологий принципиально важны для повышения эффективности терапии и профилактики COVID-19. В случае COVID-19/SARS-CoV-2 было показано, что оценка нутриционного статуса пациентов обязательна перед применением тех или иных подходов к фармакотерапии вирусных инфекций. В данном обзоре авторами последовательно рассмотрены наиболее важные микронутриенты, восполнение дефицитов которых принципиально важно для поддержания врожденного иммунитета и профилактики коморбидных патологий. Повышение обеспеченности организма такими микронутриентами, как цинк, селен, магний, марганец, витамины А, С, D, E, группы В, рутином, глюкозамина сульфатом способствует поддержке активности интерферон-зависимой противовирусной защиты, снижению хронического воспаления и ослабления эффектов «цитокинового шторма», а также компенсации коморбидных патологий. Эффекты глюкозамина сульфата, действующего путем ингибирования центрального регулятора воспаления NF-κB, способствуют решению всех указанных задач.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микронутриент, нутриционный статус, врожденный иммунитет, глюкозамина сульфат, противовирусный иммунитет, COVID-19.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. О перспективах использования микронутриентов в терапии коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):504–510. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-504-510.

Prospects for the use of micronutrients in the treatment of coronavirus infection in patients with comorbid pathology

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin¹, A.M. Lila^{3,4}, A.V. Naumov⁵, S.I. Malyavskaya⁶¹Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation³Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁶Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

The pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) has increased the need for comprehensive courses to support innate antiviral immunity. The authors' systematic computer analysis of the texts of more than 21,000 publications devoted to coronaviruses and the infections caused by them showed that weakening the effects of the cytokine storm and compensating the patient's chronic comorbid pathologies are fundamentally important for improving the therapy and prevention efficacy of COVID-19. In the case of COVID-19/SARS-CoV-2, it has been shown that assessment of the patient nutritional status is mandatory before applying certain approaches to the pharmacotherapy of viral infections. In this article, the authors consistently consider the most important micronutrients, which are essential for the maintenance of innate immunity and prevention of comorbid pathologies. Increasing the body's supply of micronutrients (such as zinc, selenium, magnesium, manganese, vitamins A, C, D, E, group B, rutin, and glucosamine sulfate) helps support the activity of interferon-dependent antiviral protection, reduce chronic inflammation and reduce the effects of the cytokine storm, as well as compensate for comorbid pathologies. The effects of glucosamine sulfate, acting by inhibiting the central regulator of inflammation NF-κB, contributes to the solution of all these problems.

KEYWORDS: micronutrient, nutritional status, innate immunity, glucosamine sulfate, antiviral immunity, COVID-19.

FOR CITATION: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Prospects for the use of micronutrients in the treatment of coronavirus infection in patients with comorbid pathology. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):504–510. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-504-510.

ВВЕДЕНИЕ

РНК-вирус SARS-CoV-2, происхождение которого до сих пор устанавливается, не только ускорил глобальный экономический кризис, но и явился вызовом для систем здравоохранения многих стран. Стала очевидной необходимость поиска эффективных методов профилактики и терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Также коронавирусная инфекция заострила проблему коморбидных хронических патологий, так как пациенты с данными патологиями подвержены высокому риску тяжелого течения инфекции.

Мы выполнили систематический компьютерный анализ всего массива научных публикаций по коронавирусам (более 21 000 публикаций на ресурсе PUBMED, включая 7000 публикаций по COVID-19) [1, 2]. Данный анализ был проведен с использованием современных методов анализа больших данных (см. ресурс www.bigdata-mining.ru), развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [3–6]. Результаты анализа позволили детально описать «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19 и сформулировать тактический и стратегический аспекты профилактики и терапии COVID-19 [1].

Тактически важным является подавление или максимально быстрое купирование формирования так называемого «цитокинового шторма» — характерной особенности COVID-19, связанной с лавинообразным нарастанием концентраций провоспалительных цитокинов и приводящей к тяжелому течению заболевания (нарушения активности сигнальных каскадов интерлейкинов [ИЛ] ИЛ-1, ИЛ-6, интерферона- γ , мишени рапамицина млекопитающих [mammalian target of rapamycin, mTOR], транскрипционного фактора NF- κ B и метаболизма простагландина [GO:0006693]). Важным результатом систематического анализа [1, 2] стало выявление того, что нарушения регуляции перечисленных выше сигнальных каскадов происходят при дефицитах определенных микронутриентов (например, витаминов А, В₁, РР, В₁₂, С, D, Е, цинка, магния, селена, марганца) и могут уменьшаться под воздействием нутриентов (ресвератрола, куркумина, рутина, глюкозамина сульфата [ГС]). В частности, многие из этих микронутриентов необходимы для устранения избыточной активности сигнального каскада NF- κ B, которая и приводит к «цитокиновому шторму».

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация коморбидных патологий, связанных с хроническим воспалением. Эти патологии взаимосвязаны с нарушениями метаболизма простагландинов, гистамина, гомоцистеина, активности каскада NF- κ B, интерферонов статуса, тромбообразования и др. Повышение обеспеченности организма человека витаминами С, D, В₁, фолатами, цинком, магнием, ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами (ω -3-ПНЖК) способствует компенсации этих патофизиологических процессов и соответствующих коморбидных патологий.

Важность микронутриентов в поддержании врожденного иммунитета широких групп населения в период вирусной пандемии подтверждается результатами исследований пандемии гриппа А 1918–1920 гг. Значительная распространенность цинги в начале XX в. является прямым указанием на популяционный дефицит витамина С, способствующего ускоренной элиминации РНК-вирусов. Высокая распространенность рахита и туберкулеза в на-

чале XX в. указывает на глубокий дефицит витамина D, который также важен для поддержания противовирусного иммунитета против гриппа А [7, 8].

В настоящее время в России и западных странах широко распространены сочетанные микронутриентные дефициты, что подтверждается результатами крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований [9–11] (см. ресурсы www.trace-elements.ru и www.pharmacoinformatics.ru, где представлена детальная библиография по данному вопросу). Ассоциации этих гиповитаминозов и дисмикрозлементозов с более чем 40 диагнозами по МКБ-10 (включая ОРВИ) позволяет предполагать, что компенсация дефицитов может благотворно сказаться на терапии и профилактике коронавирусных инфекций [12].

В случае COVID-19/SARS-CoV-2 было показано, что оценка нутриционного статуса пациентов обязательна перед применением тех или иных подходов к фармакотерапии вирусных инфекций. С учетом того, что многие противовирусные препараты характеризуются высокой токсичностью, дотации определенных витаминов и микрозлементов могут существенно снизить побочные эффекты от использования этих препаратов. L. Zhang et al. (2020) [13] рекомендуют дотации витаминов А, С, D, Е, группы В, цинка, селена, железа и ω -3-ПНЖК в качестве нутриционной поддержки в период пандемии COVID-19. В данном обзоре нами последовательно рассмотрены наиболее важные микронутриенты, восполнение дефицитов которых принципиально важно для поддержания врожденного иммунитета и профилактики коморбидных патологий.

МИКРОНУТРИЕНТЫ, ИХ ДЕФИЦИТ И ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ

Цинк

Существует 118 цинксодержащих белков, поддерживающих противовирусный иммунитет [2], причем 11 белков необходимы для защиты от одноцепочечных РНК вирусов, в т. ч. от коронавируса SARS-CoV-2. Например, интерферон стимулирует экспрессию Zn-зависимой убиквитин лигазы ISG15/TRIM25, которая при содействии витамина А распознает одноцепочечную вирусную РНК и имеет решающее значение для усиления продукции интерферонов I типа [14]. Другой пример — Zn-зависимая регназа-1 ингибирует репликацию вирусов, дестабилизируя вирусную РНК и организуя взаимодействие эпителия легких и клеток иммунной системы для защиты от пневмонии [15].

Ионы Zn²⁺ ингибируют коронавирусную РНК-полимеразу, тормозя репликацию вирусов в культуре клеток [16]. Трансмиссивный вирус гастроэнтерита (transmissible gastroenteritis virus, TGEV) стимулирует развитие воспаления посредством активации каскада NF- κ B [17]. Соли цинка способствуют снижению уровней вируса TGEV, интенсивности синтеза вирусных белков [18]. Цинк также необходим для поддержания популяции CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов, сниженная популяция которых характерна для тяжелого течения COVID-19 [19], и компенсации различных хронических патологий: сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и др. [20]. Дотации цинка позволили полностью предотвратить недомогание после вакцинации от гриппа [21]. Метаанализ 16 рандомизированных исследований (n=1387) подтвердил, что дотации цинка в дозах >75 мг/сут были связаны со значительным сокращением продолжительности ОРВИ [22].

Магний

Существует 5 магний-зависимых белков, активность которых необходима для защиты от SARS-CoV-2 и других одноцепочечных РНК-содержащих вирусов. Например, Mg-зависимые 2'-5'-олигоаденилатсинтазы индуцируются интерфероном и уничтожают вирусную РНК посредством Mg-зависимой рибонуклеазы L. Протеинфосфатаза 1В необходима для прекращения опосредованной фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) активации NF- κ B посредством инактивации киназы IKK β , что важно для торможения формирования «цитокинового шторма» [23]. Фундаментальные и клинические исследования показали, что недостаточность магния является ядром коморбидных состояний, которые повышают риск тяжелого течения COVID-19: сахарного диабета 2 типа, ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемического инсульта, остеоартрита (ОА), бронхиальной астмы и др. [24]. Для профилактики этих и других патологий следует поддерживать уровни магния в сыворотке крови в интервале от 0,8 до 1,16 ммоль/л, что осуществимо посредством дотации 200–300 мг/сут элементарного магния в составе органических солей.

Витамин D

Адекватная обеспеченность организма витамином D — одна из основ противовирусного иммунитета. Иммунорегулирующий эффект витамина D обусловлен широким спектром воздействия 1,25(OH) $_2$ D $_3$ на метаболизм и активность макрофагов, дендритных клеток, T- и B-клеток, снижение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , хемокинов CXCL8, CXCL10, синтез противовирусных и антимикробных пептидов (LL-37, дефенсин) [25]. Полногеномный анализ [26] показал, что витамин D стимулирует экспрессию 155 генов, вовлеченных в поддержку врожденного противовирусного иммунитета, включая большую часть генов интерферон-зависимых систем защиты.

Анализ информации из 20 европейских стран показал отрицательные корреляции между средними уровнями 25(OH)D и количеством случаев COVID-19 и смертностью на 1 млн населения [27]. Дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) ассоциирован с более тяжелым состоянием госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей и с 11-кратным риском перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (отношение рисков 11,20, 95% доверительный интервал [ДИ] 2,27–55,25, $p < 0,001$) [28]. Метаанализ 25 рандомизированных исследований ($n = 10\,933$) показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРВИ в среднем на 12% [29]. Дотации витамина D в диапазоне 2000–4000 МЕ/сут важны для компенсации коморбидных патологий, отягощающих течение COVID-19: сахарного диабета, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, заболеваний почек, тромбофилии, хронической ишемии мозга и др. [30].

Витамин С

Витамин С интенсивно накапливается в T-лимфоцитах, что повышает выживаемость T-клеток в условиях «цитокинового шторма». В эксперименте дотации цинка и аскорбиновой кислоты способствовали росту популяции T-лимфоцитов [31]. Аскорбиновая кислота тормозит различные формы апоптоза T-лимфоцитов через сигнальные пути FASL и NF- κ B, параллельно снижая из-

быточное воспаление и уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6. Ингибирование витамином С апоптоза T-лимфоцитов и каскада NF- κ B принципиально важно для сдерживания «цитокинового шторма» при COVID-19. «Цитокиновый шторм» при COVID-19 может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина С [32]. По данным метаанализа 29 рандомизированных исследований ($n = 10\,708$), достигалось достоверное снижение заболеваемости ОРВИ (отношение шансов 0,97, 95% ДИ 0,94–1, $p = 0,05$) при использовании витамина С в дозах 250–2000 мг/сут [33].

Полифенольные экстракты

Полифенолы — природные антиоксиданты, которые проявляют выраженные противовирусные и противовоспалительные свойства. Например, ресвератрол подавляет репликацию вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вирусов ветряной оспы, лихорадки денге, гепатита В, вируса Зика, гриппа А и ряда коронавирусов, в т. ч. возбудителя атипичной пневмонии MERS-CoV [34]. Флавоноид рутин проявляет противовоспалительные и антиаллергические свойства (ингибирует высвобождение гистамина, ограничивает образование антигенспецифических антител IgE), снижает экспрессию циклооксигеназы-2 [35], подавляет секрецию ФНО- α и активность сигнального каскада NF- κ B посредством ингибирования mTOR [36], что способствует ингибированию «цитокинового шторма». Образующийся из рутина флавоноид кверцетин проявляет противовирусную активность относительно коронавирусных инфекций, вирусов лихорадки денге, гриппа А, респираторно-синцитиального вируса, гепатита С [37]. Рекомендуются прием 50–150 мг/сут рутина при респираторно-вирусной инфекции (грипп, COVID-19, респираторно-синцитиальная инфекция).

Глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат

Систематический анализ патофизиологии COVID-19 [1] показал, что одним из важнейших механизмов формирования «цитокинового шторма» является дисрегуляция сигнального каскада NF- κ B. Транскрипционный фактор NF- κ B опосредует эффекты провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), концентрации которых лавинообразно нарастают при «цитокиновом шторме» и приводят к поражениям не только легких, но и других органов: сердца, печени, почек, мозга, суставов и др. Таким образом, упреждение чрезмерной активации каскада NF- κ B является важным направлением патогенетической терапии COVID-19, способствующим профилактике разнообразных осложнений коронавирусной инфекции.

Таргетное ингибирование NF- κ B может осуществляться посредством таких микронутриентов, как ГС и хондроитина сульфат (ХС) [38]. Традиционно ГС/ХС наиболее часто используются в терапии ОА как хондропротекторы, способствующие восстановлению баланса между процессами синтеза и деградациии хряща. Однако клиническая эффективность препаратов ГС/ХС в терапии ОА обусловлена не только тем, что эти соединения являются «строительным материалом» для синтеза гликозаминогликанов хряща, но и тем, что ГС/ХС проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие. ГС — важный микронутриент, рекомендуемый уровень потребления которого составляет 700–1500 мг/сут для взрослых [39]. ГС взаимодействует с рецепторами CD44, толл-подобными рецепторами 4 (Toll Like Receptor 4, TLR-4) и молекулой клеточной адгезии 1

(Inter-Cellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1) на поверхности клеток, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA (необходимого для поддержания мукозального иммунитета), миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопоеза и интерферонов, способствующих защите от РНК вирусов [40].

Хотя ХС/ГС обычно используются как хондропротекторы у пациентов с ОА, ингибирующее действие этих молекул на NF-κB реализуется в разных типах клеток и тканей. Попадая во внеклеточную жидкость, молекулы ХС/ГС активируют рецептор CD44 на мембранах лейкоцитов, хондроцитов и других видов клеток. При взаимодействии ХС/ГС с рецептором CD44 происходит ингибирование NF-κB посредством ингибирования киназы ИКК. Кроме того, ГС/ХС могут взаимодействовать с провоспалительными рецепторами TLR-4 на поверхности лимфоцитов [41], которые распознают коронавирусный спайк-белок, участвующий в патофизиологии COVID-19 и приводящий к активации провоспалительных цитокинов через MyD88-зависимый сигнальный путь. Поэтому ГС/ХС могут частично блокировать воздействие SARS-CoV-2 с TLR-4, тем самым облегчая течение COVID-19.

Клинико-эпидемиологические исследования подтвердили положительное действие ГС на снижение хронического воспаления при респираторной патологии. Например, крупномасштабное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов в возрасте 50–76 лет (n=77 510) показало, что прием ГС по 1500–3000 мг/сут (4 нед.) способствовал снижению уровня С-реактивного белка на 23% и риска смерти от респираторных заболеваний, в т. ч. вирусных инфекций, на 41% [42].

ГС является одним из 12 нутриентов, которые могут играть роль в профилактике или улучшении симптомов, связанных с COVID-19, способствуя регуляции иммунной системы, торможению проникновения вируса в клетку и «цитокинового шторма», снижению окислительного стресса и тромбоза [43].

Отметим, что у пациентов с ОА обострение заболевания зачастую происходит после перенесенной ОРВИ. Инфекция COVID-19, отличающаяся крайне агрессивным течением воспаления, поражает различные виды соединительной ткани (включая ткани хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава и околоуставных мышц). Поэтому ГС, снижая острое и хроническое воспаление в соединительной ткани через каскад NF-κB, может применяться как эффективное средство профилактики посткоронавирусных обострений ОА.

Приведенная выше информация о таких микронутриентах, как цинк, магний, витамины С, D и др., указывает на очевидный синергизм между ГС и этими микронутриентами. Например, цинк тормозит избыточную активацию каскада NF-κB при коронавирусных инфекциях [17]. Этот каскад также тормозится через магний-зависимую протенинфосфатазу 1B и посредством витамина С. Одновременно цинк, магний, витамины С и D участвуют в поддержке активности белков интерферон-зависимой системы защиты от РНК вирусов. Таким образом, эффекты ГС в отношении коронавирусов могут быть существенно усилены посредством указанных выше микронутриентов. Кроме того, повышение обеспеченности этими микронутриентами способствует нормализации метаболизма хряща при ОА [44].

Отметим, что противовоспалительные эффекты ГС наиболее выражены при использовании фармацевтических субстанций ГС с высокой степенью очистки и стандартизации. Примером препарата на основе такой субстанции является Сустагард Артро [45], производимый на основе фармацевтической микрокристаллической субстанции ГС (99,9% чистоты, производство Биоиберика, С.А.У. Испания, европейский сертификат качества). Сустагард Артро (порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 1500 мг ГС) назначается пациентам с ОА по 1500 мг/сут при продолжительности курса лечения 6–12 нед. Курсы лечения обычно повторяют с интервалами 2 мес.

На наш взгляд, возможно использование Сустагарда Артро для профилактики обострения ОА после COVID-19, гриппа и других ОРВИ. При этом следует принимать во внимание возможность наличия у пациента донозологических форм ОА или даже провокацию первого эпизода ОА вследствие перенесенной вирусной патологии. Как известно, к признакам ОА относятся ноющие боли, усиливающиеся во время физической нагрузки и исчезающие в состоянии покоя, а при прогрессировании ОА боли становятся постоянными и появляется скованность суставов. Важно также отметить, что маркеры тяжести COVID-19 (повышенные уровни С-реактивного белка, ферритина, печеночных аминотрансфераз, ИЛ-1β) [46] также являются маркерами тяжести воспаления у пациентов с ОА. Поэтому значительное повышение уровней этих биомаркеров при COVID-19 может интерпретироваться как основание для назначения ГС с целью профилактики обострений ОА, спровоцированных коронавирусной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 в наибольшей степени затрагивает пожилых пациентов с хроническими коморбидными патологиями (в т. ч. ОА). Очевидно, что пациенты с повышенным уровнем хронического воспаления относятся к группе риска более тяжелого течения COVID-19. Пандемия COVID-19 также заставила по-новому оценить важность вклада различных микронутриентов в поддержку врожденного иммунитета. В настоящее время не существует эффективных и безопасных способов фармакотерапии и COVID-19, и хронических коморбидных патологий. Поэтому микронутриентная поддержка врожденного иммунитета (включая снижение уровня хронического воспаления) является важнейшим условием снижения тяжести течения коронавирусной инфекции и ускорения реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Повышение обеспеченности такими микронутриентами, как цинк, селен, магний, марганец, витамины А, С, D, E, группы В, рутином, ГС способствуют поддержке активности интерферон-зависимой противовирусной защиты, снижению хронического воспаления и ослабления эффектов «цитокинового шторма», компенсации коморбидных патологий. Эффекты ГС, действующего путем ингибирования центрального регулятора воспаления NF-κB, способствуют решению всех трех задач. При этом эффекты ГС могут быть существенно усилены перечисленными выше микронутриентами. Заметим, что эти микронутриенты, стимулируя системы противовирусной защиты, повышают резистентность организма пациента не только к SARS-CoV-2, но и к другим РНК-вирусам, в т. ч. вирусам гриппа, риновирусам и др.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ЗАО «ФармФирма «Сотекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to "Sotex" Pharm Firm" CJSC for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Малявская С.И., Лапочкина Н.П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. *PMЖ*. 2020;9:32–38.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):125–133. DOI: 10.17116/profmed202023031125.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the Theoretical Basis of Metric Analysis of Poorly Formalized Problems of Recognition and Classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–587.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16–28.
- Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis*. 2013;23(2):319–327.
- Grant W.B., Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(4):215–219. DOI: 10.4161/derm.1.4.9063. PMID:20592793.
- Grant W.B., Goldstein M., Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(12):1395–1396; discussion 1397. DOI: 10.1258/ebm.2010.010c01.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2011;6:116–129.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н. и др. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. 2018;6(1):10–23.
- Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2):5–15.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:160–173. DOI: 10.18565/aig.2019.5.
- Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
- Dong X.Y., Fu X., Fan S. et al. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. *Biochem J*. 2012;444(3):581–590. DOI: 10.1042/BJ20111890.
- Nakatsuka Y., Vandenbon A., Mino T. et al. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia. *Mucosal Immunol*. 2018;11(4):1203–1218. DOI: 10.1038/s41385-018-0024-5.
- Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C. et al. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.
- Wang L., Qiao X., Zhang S. et al. Porcine transmissible gastroenteritis virus nonstructural protein 2 contributes to inflammation via NF-kappaB activation. *Virulence*. 2018;9(1):1685–1698. DOI: 10.1080/21505594.2018.1536632.
- Wei Z., Burwinkel M., Palissa C. et al. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. *Vet Microbiol*. 2012;160(3–4):468–472. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.06.019.
- Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020. pii: 137244. DOI: 10.1172/JCI137244.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Под ред. А.Г. Чучалина. *Микронутриенты против коронавирусов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Yalcin S.S., Engur-Karasimav D., Alehan D. et al. Zinc supplementation and TNF-alpha levels in vaccinated cardiac patients. *J Trace Elem Med Biol*. 2011;25(2):85–90. DOI: 10.1016/j.jtemb.2011.03.002.
- Singh M., Das R.R. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;18(6): CD001364. DOI: 10.1002/14651858.CD001364.pub4.
- Zhao Y., Liang L., Fan Y. et al. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1. *Cell Signal*. 2012;24(11):2197–2204. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.017.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Магний и «болезни цивилизации»*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;1:12–21.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):132–145. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044.
- Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr*. 2017;187:323–327. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D. Смена парадигмы*. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
- Chand N., Naz S., Khan A. et al. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. *Int J Biometeorol*. 2014;58(10):2153–2157. DOI: 10.1007/s00484-014-0815-7.
- Sindel A., Taylor T., Chesney A. et al. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):134–136. DOI: 10.1111/ejh.13248.
- Hemila H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
- Lin S.C., Ho C.T., Chuo W.H. et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):144. DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8. PMID:28193191.
- Moutinho M.S., Aragao S., Carmo D. et al. Curcumin and Rutin Down-regulate Cyclooxygenase-2 and Reduce Tumor-associated Inflammation in HPV16-Transgenic Mice. *Anticancer Res*. 2018;38(3):1461–1466. DOI: 10.21873/anticancer.12371.
- Zhao B., Zhang W., Xiong Y. et al. Rutin protects human periodontal ligament stem cells from TNF-alpha induced damage to osteogenic differentiation through suppressing mTOR signaling pathway in inflammatory environment. *Arch Oral Biol*. 2020;109:104584. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.104584.
- Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M. et al. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*. 2020;9(3): pii: foods9030374. DOI: 10.3390/foods9030374.

38. Лиля А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондроартрита при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
39. Методические рекомендации 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200076084> (дата обращения: 25.08.2020).
40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.
41. Campo G.M. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. Arch Biochem Biophys. 2009;491(1–2):7–15. DOI: 10.1016/j.abb.2009.09.017.
42. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W. et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. Eur J Epidemiol. 2012;27(8):593–603. DOI: 10.1007/s10654-012-9714-6.
43. Ferreira A.O., Polonini H.C., Dijkers E.C.F. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. J Pers Med. 2020;10(3): E80. DOI:10.3390/jpm10030080.
44. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РЦИ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
45. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Т. 1. М.; 2018.
46. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6):55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63.
- References**
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Malyavskaya S.I., Lapochkina N.P. On the prospects for the use of vitamin D and other micronutrients in the prevention and treatment of COVID-19. RMJ. 2020;9:32–38 (in Russ.).
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc for maintaining the activity of innate antiviral immunity proteins: a review of publications on COVID-19. Profilakticheskaya meditsina. 2020;23(3):125–133. DOI: 10.17116 / profmed202023031125 (in Russ.).
 - Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the Theoretical Basis of Metric Analysis of Poorly Formalized Problems of Recognition and Classification. Pattern Recognition and Image Analysis. 2015;25(4):577–587.
 - Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(2):274.
 - Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(1):16–28.
 - Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. Pattern recognition and image analysis. 2013;23(2):319–327.
 - Grant W.B., Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. Dermatoendocrinol. 2009;1(4):215–219. DOI: 10.4161/derm.1.4.9063. PMID: 20592793.
 - Grant W.B., Goldstein M., Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. Exp Vitam Med (Maywood). 2010;235(12):1395–1396; discussion 1397. DOI: 10.1258/ebm.2010.010c01.
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V. et al. Magnesium deficiency is a reliable risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. Farmateka. 2011;6:116–129 (in Russ.).
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N. and others. Intelligent analysis of data on the course and outcome of pregnancy: the role of various vitamin-mineral complexes. Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya ginekologiya. 2018;6(1):10–23 (in Russ.).
 - Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. et al. Micronutrient Provision and Women's Health: Intellectual Analysis of Clinical and Epidemiological Data. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014;13(2):5–15 (in Russ.).
 - Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual irregularities and micronutrient supply in screening women of reproductive age. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;5:160–173. DOI: 10.18565 / aig.2019.5 (in Russ.).
 - Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020;92(5):479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
 - Dong X.Y., Fu X., Fan S. et al. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. Biochem J. 2012;444(3):581–590. DOI: 10.1042/BJ20111890.
 - Nakatsuka Y., Vandenbon A., Mino T. et al. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia. Mucosal Immunol. 2018;11(4):1203–1218. DOI: 10.1038/s41385-018-0024-5.
 - Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C. et al. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 2010;6(11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.
 - Wang L., Qiao X., Zhang S. et al. Porcine transmissible gastroenteritis virus nonstructural protein 2 contributes to inflammation via NF-kappaB activation. Virulence. 2018;9(1):1685–1698. DOI: 10.1080/21505594.2018.1536632.
 - Wei Z., Burwinkel M., Palissa C. et al. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. Vet Microbiol. 2012;160(3–4):468–472. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.06.019.
 - Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020; pii:137244. DOI: 10.1172/JCI137244.
 - Torshin I.Yu., Gromova O.A. Ed. A.G. Chuchalin. Micronutrients against coronaviruses. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
 - Yalcin S.S., Engur-Karasimav D., Alehan D. et al. Zinc supplementation and TNF-alpha levels in vaccinated cardiac patients. J Trace Elem Med Biol. 2011;25(2):85–90. DOI: 10.1016/j.jtemb.2011.03.002.
 - Singh M., Das R.R. Zinc for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013;18(6): CD001364. DOI: 10.1002/14651858.CD001364.pub4.
 - Zhao Y., Liang L., Fan Y. et al. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1. Cell Signal. 2012;24(11):2197–2204. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.017.
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and "diseases of civilization". M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
 - Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(4):1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential therapeutic uses for vitamin D. Meditsinskiy sovet. 2016;1:12–21 (in Russ.).
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gabdulina G.Kh. Pandemic COVID-19: protective roles of vitamin D. Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya. 2020;13(2):132–145. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044 (in Russ.).
 - Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. J Pediatr. 2017;187:323–327. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
 - Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
 - Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm shift. Ed. E.I. Guseva, I.N. Zakharova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
 - Chand N., Naz S., Khan A. et al. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. Int J Biometeorol. 2014;58(10):2153–2157. DOI: 10.1007/s00484-014-0815-7.

32. Sindel A., Taylor T., Chesney A. et al. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):134–136. DOI: 10.1111/ejh.13248.
33. Hemila H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
34. Lin S.C., Ho C.T., Chuo W.H. et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):144. DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8. PMID:28193191.
35. Moutinho M.S., Aragao S., Carmo D. et al. Curcumin and Rutin Down-regulate Cyclooxygenase-2 and Reduce Tumor-associated Inflammation in HPV16-Transgenic Mice. *Anticancer Res.* 2018;38(3):1461–1466. DOI: 10.21873/anticancerres.12371.
36. Zhao B., Zhang W., Xiong Y. et al. Rutin protects human periodontal ligament stem cells from TNF-alpha induced damage to osteogenic differentiation through suppressing mTOR signaling pathway in inflammatory environment. *Arch Oral Biol.* 2020;109:104584. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.104584.
37. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M. et al. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020;9(3): pii: foods9030374. DOI: 10.3390/foods9030374.
38. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2017;9(3):88–97. DOI: 10.14412 / 2074-2711-2017-3-88-97 (in Russ.).
39. Methodical recommendations 2.3.1.2432–08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. (Electronic resource). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200076084> (access date 08/25/2020).
40. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2018;10(2):38–44. DOI: 10.14412 / 2074-2711-2018-2-38-44 (in Russ.).
41. Campo G.M. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2009;491(1–2):7–15. DOI: 10.1016/j.abb.2009.09.017.
42. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W. et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(8):593–603. DOI: 10.1007/s10654-012-9714-6.
43. Ferreira A.O., Polonini H.C., Dijkers E.C.F. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J Pers Med.* 2020;10(3): E80. DOI: 10.3390/jpm10030080.
44. Gromova O.A., Rebrov V.G. Vitamins, macro- and microelements. Educational programs of the RSC of the UNESCO Institute of Microelements. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
45. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. Vol. 1. M.; 2018.
46. Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G. et al. Efficiency and safety of a polypeptide drug (Laennec) in the therapy of COVID-19. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2020;178(6):55–63. DOI: 10.31146 / 1682-8658-ecg-178-6-55-63 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Торшин Иван Юрьевич — к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с. ФИЦ ИУ РАН; 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42; ORCID iD 0000-0002-2659-7998.

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ ИУ РАН; 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных МГУ; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.

Лила Александр Михайлович — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д.34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.

Наумов Антон Вячеславович — д.м.н., профессор, с.н.с. Федерального центра координации деятельности субъектов Российской Федерации по развитию организации оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия», заведующий лабораторией костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6253-621X.

Малаявская Светлана Ивановна — д.м.н., профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; 163000, Россия, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51; ORCID iD 0000-0003-2521-0824.

Контактная информация: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 13.08.2020, поступила после рецензирования 28.08.2020, принята в печать 11.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Ivan Yu. Torshin — *Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Research Officer, Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences: 42, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2659-7998.*

Olga A. Gromova — *Dr. of Sci. (Med.), Profesor, Research Adviser, Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences: 42, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation; Leading Researcher, Centre for Big Data Storage and Analysis Technologies (Lomonosov Moscow state University): 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.*

Alexandr M. Lila — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.*

Anton V. Naumov — *Senior Research Officer, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Musculoskeletal Diseases at the Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6253-621X.*

Svetlana I. Malyavskaya — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice Rector for Research Northern State Medical University (Arkhangelsk): 51, Troitskii prospect, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.*

Contact information: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 13.08.2020, revised 28.08.2020, accepted 11.09.2020.