

Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19

Бойко А.Н.^{1,2}, Шамалов Н.А.^{1,2}, Бойко О.В.^{1,2}, Аринина Е.Е.², Лянг О.В.², Дубченко Е.А.², Иванов А.В.³, Кубатиев А.А.³
¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19. Было установлено, что заболевание вызвано новым одноцепочечным РНК-вирусом (ss-RNA, 29903 bp), относящимся к группе коронавирусов (CoV).

Цель исследования — оценка результатов пилотного анализа эффективности использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19 с пневмонией или острой респираторной вирусной инфекцией.

Пациенты и методы. В исследование включено 50 больных с острой стадией COVID-19-инфекции. У всех больных диагноз коронарусной инфекции подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции. Препарат Ангиовит получали 25 пациентов со средней тяжестью инфекции (женщин 13; 52%), средний возраст — 39,4 года, которые поступили в среднем на 3-й день заболевания (основная группа). Группу сравнения составили 25 пациентов, не отличавшихся по полу, возрасту и особенностям клинических проявлений инфекции COVID-19 на момент поступления, которым назначали только базовую терапию.

Результаты и обсуждение. Добавление к базовой терапии препарата Ангиовит способствовало уменьшению периода лихорадки в среднем с 5,88 до 4,12 дня ($p < 0,05$), а также более ранней выписке пациентов из стационара с улучшением (на 13-й день по сравнению с 16,8 дня в группе сравнения; $p < 0,05$); значимо и быстрее нормализовались уровни СРБ, D-димера и гомоцистеина.

Заключение. Как показало пилотное исследование, использование Ангиовита к комплексной терапии при инфекции COVID-19 уменьшает клинико-лабораторные проявления воспаления и гиперкоагуляции, что может быть связано в том числе с действием фолиевой кислоты.

Ключевые слова: COVID-19; лечение; Ангиовит; фолиевая кислота.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Шамалов НА, Бойко ОВ и др. Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-82-86

The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection

Boyko A.N.^{1,2}, Shamalov N.A.^{1,2}, Boyko O.V.^{1,2}, Arinina E.E.², Lyang O.V.², Dubchenko E.A.², Ivanov A.V.³, Kubatiev A.A.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow; ³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia;

³8; Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

On March 11, 2020, the WHO announced the COVID-19 outbreak a pandemic. The disease was established to be caused by a new single-stranded RNA virus (ss-RNA, 29903 bp) that belongs to a group of coronaviruses (CoV).

Objective: to assess the results of a pilot analysis of the efficiency of using Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 with pneumonia or acute respiratory viral infection.

Patients and methods. The study enrolled 50 patients with acute COVID-19. In all the patients, the diagnosis of coronavirus infection was confirmed by polymerase chain reaction. Angiovit was used in 25 patients (13 (52%) women) (mean age, 39.4 years) with moderate infection who had been admitted on an average of disease day 3 (a study group). A comparison group consisted of 25 patients whose gender, age, and clinical features of COVID-19 did not differ at the time of admission; they were prescribed only mainstay therapy.

Results and discussion. Adding Angiovit to the mainstay therapy contributed to an average reduction in the fever period from 5.88 to 4.12 days ($p < 0.05$) and to the earlier hospital discharge of patients with an improvement (on day 13 versus on day 16.8 days in the comparison group; $p < 0.05$); Normalization of CRP, D-dimer, and homocysteine levels occurred considerably and faster.

Conclusion. The pilot study has shown that the use of Angiovit in the combination therapy of COVID-19 reduces the clinical and laboratory manifestations of inflammation and hypercoagulation, which may also be associated with the action of folic acid.

Keywords: COVID-19; treatment; Angiitis; folic acid.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Shamalov NA, Boyko OV, et al. The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-82-86

Новый коронавирус был выделен и идентифицирован в 2019 г. в Ухане, Китай. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии этого заболевания [1]. Было установлено, что заболевание вызвано новым одноцепочечным РНК-вирусом (ss-RNA, 29903 bp), относящимся к группе коронавирусов (CoV). Новый коронавирус был обозначен как SARS-CoV2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [2], а вызываемое им заболевание названо COVID-19 – coronavirus disease-2019. По данным ВОЗ, на начало июня 2020 г. в мире было уже более 7 млн подтвержденных случаев заболевания, в том числе более 400 тыс. с летальным исходом. Для проникновения в клетки вирус SARS-CoV2, как и SARS-CoV, экспрессирует рецептор для ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2. У человека АПФ2 экспрессируется большинством органов и тканей, наиболее уязвимыми к новой коронавирусной инфекции являются легкие и нижние отделы дыхательных путей, сердце, почки, кишечник, а также гладкомышечные клетки сосудистой стенки (преимущественно микроциркуляторное русло) и ЦНС [3].

Биохимическими маркерами активной инфекции и неблагоприятного прогноза инфекции служат повышение уровня СРБ, D-димера (ДД) и гомоцистеина. Опубликованное динамическое наблюдение за пациентами с COVID-19 для оценки прогностической значимости различных показателей компьютерной томографии (КТ), характеризующих поражение легких. Средний возраст 273 пациентов COVID-19, поступивших с прогрессированием КТ-изменений, был выше, чем у пациентов без такого прогрессирования ($p=0,006$). Уровень лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов

и кислотного гликопротеина был снижен у пациентов с прогрессированием по данным визуализации (все $p<0,05$), а моноцитов увеличен ($p=0,025$). Содержание гомоцистеина и СРБ было статистически значимо выше у пациентов с прогрессированием заболевания ($p<0,05$). Логистические модели показали, что в 1-ю неделю после инфицирования COVID-19 возраст, уровень гомоцистеина и период от начала инфекции до поступления пациентов в стационар являлись независимыми факторами для прогнозирования прогрессирования изменений в легких по данным КТ [4, 5].

Пока не существует лекарственного средства или вакцины против коронавируса человека и животных. Ингибирование фермента гидролазы 3CL обеспечивает перспективный терапевтический принцип для разработки методов лечения CoViD-19. Как известно, 3clpro (Mpro) участвует в противодействии врожденному иммунному ответу хозяина. В экспериментальном исследовании с использованием молекулярного докинга Autodock был показан ингибирующий эффект некоторых природных соединений против основного фермента вируса – гидролазы 3CL. Выявлено три агента-кандидата, которые ингибируют основную протеазу коронавируса: хиспидин, лепидин E и фолиевая кислота [6]. Фолиевая кислота является естественным фактором, уменьшающим выраженность гомоцистеинемии

Отечественным препаратом, содержащим адекватную дозу фолиевой кислоты, является Ангиовит (производство АО «Алтайвитамины»). Ангиовит – комплексный препарат, в состав которого входят витамины группы B и фолиевая кислота (пиридоксина гидрохлорид 4 мг, фолиевая кислота 5 мг, цианокобаламин 6 мкг). Препарат способен активировать в организме ключевые ферменты транссульфурации и реметилирования метионина – метилентетрагидрофолатредуктазу и цистатионин-B-синтетазу, в результате чего происходит ускорение обмена метионина и снижение в крови концентрации гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия является важным фактором риска развития атеросклероза и артериального тромбоза, а также инфаркта миокарда, ишемического инсульта мозга, диабетической ангиопатии. Возникновению гипергомоцистеинемии способствует дефицит в организме фолиевой кислоты и витаминов B₆ и B₁₂ [7].

Цель настоящего пилотного исследования – оценка влияния Ангиовита в составе комплексной терапии острой стадии инфекции COVID-19, проявляющейся пневмонией или острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) с лихорадкой.

Пациенты и методы. В исследование включено 50 больных с острой стадией COVID-19-инфекции. У всех больных диагноз коронавирусной инфекции подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции. Ангиовит получали 25 пациентов со средней

Таблица 1. *Базовые показатели у пациентов двух групп на день поступления в стационар (средние значения)*

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)
Женщины, n (%)	13 (52)	15 (60)
Возраст, годы	39,8	40,3
Первичное обследование, день болезни	2,92	3,28
Выраженность КТ-изменений в легких при поступлении, баллы	1,12	1,21
Степень ДН при поступлении, баллы	0,68	0,78
Число пациентов с доминирующим синдромом, n:		
пневмония	18	19
ОРВИ	7	6

Примечание. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 2. *Динамика клинических показателей в двух группах во время лечения в стационаре (средние значения)*

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)
Длительность лихорадки, дни	4,12*	5,88
Срок пребывания в стационаре, дни	13,0*	16,8
Получали эноксапарин, n	18	17
Получали ангиовит, n	25	0

* $p<0,05$ при сравнении показателей в основной группе и группе сравнения.

степенью тяжести инфекции (женщин 13; 52%), средний возраст – 39,4 года, которые поступили в среднем на 3-й день заболевания. По методу случайной рандомизации к ним были подобраны 25 пациентов группы сравнения, не отличавшихся по полу, возрасту и особенностям клинического проявления COVID-19-инфекции, но поступившие чуть позже – на 3,3 день болезни.

В табл. 1 приведены демографические показатели пациентов основной группы и группы сравнения. Показатели базовых КТ-изменений по 5-балльной шкале выраженности (от 0 до 4 баллов) и степени дыхательной недостаточности (ДН) по 4-балльной шкале выраженности (от 0 до 3 баллов) значимо не различались в двух группах. Распределение по доминирующему синдрому (пневмония или ОРВИ) оказалось также практически равнозначным в группах, но в целом все показатели тяжести были значительно выше в группе сравнения, чем в основной группе. Больные основной группы получали Ангиовит в дозе 3 таблетки в день на протяжении не менее 10 дней в дополнение к стандартной терапии, в том числе включавшей эноксапарин; ни одному из 50 пациентов не назначали глюкокортикоиды.

Исследование лабораторных показателей (СРБ, ДД, международное нормализованное отношение – МНО, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ) и клинический анализ крови, включавший определение форменных элементов, гемоглобина, гематокрита, субпопуляций лейкоцитов, проводили на биохимическом анализаторе Салфир-500, иммунохимическом анализаторе Immulite-2000, коагулометре СА-660, гематологическом анализаторе МЕК-7300. Уровень гомоцистеина в крови определяли методом иммуноферментного анализа у 10 больных (по 5 из каждой группы), отобранных методом простой рандомизации.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS и Microsoft Excel. Статистическое сравнение результатов исследования осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий Манна–Уитни), который применяется для оценки различий между двумя малыми выборками по уровню количественно измеряемого признака.

Результаты. Динамика клинических показателей на фоне лечения представлена в табл. 2. Больные получали Ангиовит в дополнение к базовой терапии, согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 [8]. При приеме Ангиовита отмечено значимое уменьшение длительности лихорадочного периода (4,12 дня по сравнению с 5,88 дня без Ан-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в двух группах во время лечения в стационаре (средние значения)

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)
СРБ, мг/л: при поступлении, через 10 дней	16,8 6,1*, **	23,1 12,6*
ДД, нг/мл: при поступлении через 5 дней через 10 дней	374,3 235,7*, ** 209,7*, **	401,1 354,3 284,2*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л: при поступлении через 10 дней	5,01 5,78	4,86 5,69
Лимфоциты, %: при поступлении через 10 дней	35,1 34,2	29,5 32,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л: при поступлении через 10 дней	185,1 231,4	196,2 247,4
МНО, ед: при поступлении через 10 дней	1,09 1,01	0,98 1,01
АЧТВ, с: при поступлении через 10 дней	30,5 30,8	28,9 29,6
Гомоцистеин, мкмоль/л: при поступлении через 10 дней	21,5 (n=5) 10,5*, ** (n=5)	22,6 (n=5) 17,8 (n=5)

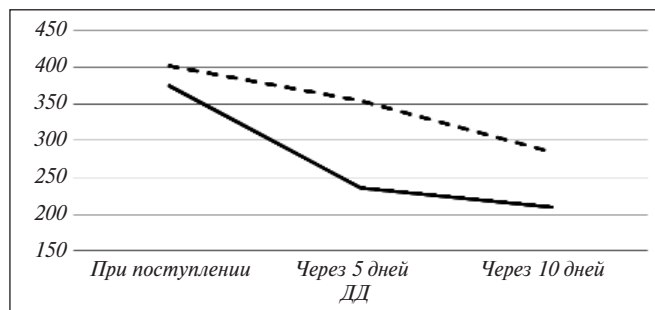
*p<0,05 при сравнении с показателями при поступлении; **p<0,05 при сравнении с показателями в группе сравнения.

гиовита), пациенты значимо меньше дней провели в стационаре – длительность госпитализации составила 13,0 и 16,8 дней соответственно.

На фоне лечения лабораторные показатели стабилизировались и приближались к референсным значениям (табл. 3). В обеих группах отмечено уменьшение уровня СРБ и ДД в крови, повышение содержания лейкоцитов и лимфоцитов. У пациентов, получавших Ангиовит, наблюдалось более значимое снижение уровня СРБ и ДД, причем показатели ДД контролировали 3 раза, и его снижение произошло уже на 5-й день лечения.

На рисунке показана динамика уровня ДД на фоне терапии Ангиовитом и без таковой. В группе, получавшей Ангиовит, статистически значимое снижение уровня ДД наблюдалось уже на 5-й день лечения, а в группе сравнения – только на 10-й день. Статистически значимой динамики других показателей в этой выборке не получено. Только в основной группе при добавлении Ангиовита зафиксировано значимое снижение уровня гомоцистеина на 10-й день.

Обсуждение. Одним из важных факторов развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) при различных состояниях считается увеличение содержания в плазме крови гомоцистеина – серосодержащей кислоты, являющейся продуктом метаболизма метионина. Метаболизм гомоцистеина осуществляется двумя основными путями: транссульфурированием в цистеин и реметилированием в метионин. Ключевыми ферментами для обеспечения этих метаболических путей



Динамика среднего уровня ДД в крови в группе пациентов, получавших Ангиовит (сплошная линия) в дополнение к базовой терапии, и в группе сравнения, в которой применяли только базовое лечение (пунктирная линия)

служат соответственно цистатионин-β-синтаза и метилентетрагидрофолат редуктаза. Метаболизм гомоцистеина в значительной степени определяется содержанием фолиевой кислоты, витамина В₁₂, витамина В₆ (являющегося коферментом в реакции деметилирования гомоцистеина), которые выступают в качестве кофакторов реметилирования [9].

В настоящее время показано наличие нескольких основных механизмов негативного влияния гомоцистеина при ЭД [10]. Гомоцистеин, в отличие от других аминокислот (цистеина, глутатиона, N-ацетилцистеина), вызывает окислительный стресс посредством различных механизмов (прямого и опосредованного), роль которых пока недостаточно исследована. Это, в свою очередь, приводит к развитию ЭД и формированию протромботического состояния. В клетках небольшая часть гомоцистеина превращается в тиолактонную форму, которая легко проникает через мембраны и обладает высокой биологической активностью. Так, показано, что тиолактон гомоцистеина ингибирует Na⁺/K⁺-АТФазу [11] и лизилоксидазу [12], однако пока роль этих механизмов в развитии ЭД неясна. При повышении внутриклеточной концентрации гомоцистеина реакция разложения его предшественника – S-аденозилгомоцистеина (S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH) тормозится. Избы-

ток SAH ингибирует реакции метилирования белков, ДНК и других субстратов, что ведет к множественным изменениям экспрессии генов. Гипометилирование, в свою очередь, тормозит экспрессию цистатион-γ-лиазы – фермента пути транссульфурации, который участвует в удалении избытка гомоцистеина и синтезе вазодилатора H₂S [13, 14]. На сегодняшний день считается, что гипометилирование играет ключевую роль в гомоцистеин-опосредованной ЭД. Кроме того, гомоцистеин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [15, 16].

Учитывая, что в патогенезе сосудистых осложнений инфекции COVID-19 важную роль играет дисрегуляция ангиотензиновой системы [17], снижение уровня гомоцистеина может оказать положительный эффект, поскольку имеются данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи гомоцистеина с активностью ангиотензина II. Во-первых, были показаны возможность прямой активации рецепторов ангиотензина (AT1R) гомоцистеином и важная роль этого механизма в ремоделировании сосудов на модели гипергомоцистеинемии у мышей [18]. Позднее прямая активация (орто- и аллостерическая) AT1R при связывании с гомоцистеином была подтверждена методом молекулярной динамики и *in vitro* [19]. Во-вторых, на экспериментальной модели гипергомоцистеинемии у крыс установлено, что применение фолиевой кислоты снижало как уровень гомоцистеина, так и его гипертензивный эффект. На этой модели было также выявлено, что гомоцистеин вызывал гиперэкспрессию АПФ1, а также AT1R и что эти эффекты тоже устранялись фолиевой кислотой [20].

Заключение. Наше первое пилотное исследование показало, что Ангиовит с содержащейся в нем фолиевой кислотой в составе комплексной терапии статистически значимо снижает уровень гипергомоцистеинемии в острый период заболевания COVID-19 и способствует нормализации клинико-лабораторных показателей, в частности, ускоряя нормализацию уровня ДД. Дальнейшие исследования на большем числе больных необходимы для определения места этого препарата в лечении и профилактике COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
3. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0. Epub 2020 Mar 12.
4. Liu F, Zhang Q, Huang C, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020 Apr 27; 10(12):5613-22. doi: 10.7150/thno.45985. eCollection 2020.
5. Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 10;12(7):6037-48. doi: 10.18632/aging.102999. Epub 2020 Apr 10.
6. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and Lepidine E: two Natural Compounds and Folic acid as Potential Inhibitors of 2019-novel coronavirus Main Protease (2019-nCoVpro), molecular docking and SAR study. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2020 Apr 21. doi: 10.2174/1573409916666200422075440. Online ahead of print.
7. Дубченко ЕА, Иванов АВ, Бойко АН и др. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019;119(11):127-32. [Dubchenko EA, Ivanov AV, Boiko AN, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(11): 127-32. (In Russ.)].
8. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
9. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. Springer Verlag France; 2002. 217 p.
10. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med*. 2004 Sep;71(9):729-34. doi: 10.3949/ccjm.71.9.729.
11. Rasic-Markovic A, Stanojlovic O, Hrnac D, et al. The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thio-lactone administration. *Mol Cell Biochem*. 2009 Jul;327(1-2):39-45. doi: 10.1007/s11010-009-0040-6. Epub 2009 Feb 18.
12. Raposo B, Rodriguez C, Martinez-Gonzalez J, Badimon L. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and down-regulate LOX expression in vascular endothelial

- cells. *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):1-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.06.015.
13. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, Tyagi SC. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochem Biophys*. 2010 Jul; 57(2-3):49-58. doi: 10.1007/s12013-010-9079-y.
14. Li JJ, Li Q, Du HP, et al. Homocysteine Triggers Inflammatory Responses in Macrophages through Inhibiting CSE-H2S Signaling via DNA Hypermethylation of CSE Promoter. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 3;16(6):12560-77. doi: 10.3390/ijms160612560.
15. Price BR, Wilcock DM, Weekman EM. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 31;10:350. doi: 10.3389/fnagi.2018.00350. eCollection 2018.
16. Moretti R., Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):231. doi: 10.3390/ijms20010231.
17. Henry BM, Vixse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug; 507:167-73. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027. Epub 2020 Apr 26.
18. Yao D, Sun NL. Hyperhomocysteinemia accelerates collagen accumulation in the adventitia of balloon-injured rat carotid arteries via angiotensin II type I receptor. *Int J Mol Sci*. 2014 Oct 27;15(11):19487-98. doi: 10.3390/ijms151119487.
19. Li T, Yu B, Liu Z, et al. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat Commun*. 2018 Jan 2;9(1):11. doi: 10.1038/s41467-017-02401-7.
20. Shi L, Liu XY, Huang ZG, et al. Endogenous hydrogen sulfide and ERK1/2-STAT3 signaling pathway may participate in the association between homocysteine and hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2019 Nov;16(11):822-834. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.11.007.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.2020/15.06.2020/16.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

Арина Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-6431-037X>

Лянг О.В. <https://orcid.org/0000-0002-1177-8913>

Дубченко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>

Иванов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2424-6115>

Кубатиев А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>