

Неспецифические средства медицинской защиты в отношении COVID-19

Т. Е. СИЗИКОВА¹, Е. В. ЛЕБЕДИНСКАЯ², О. В. ЧУХРАЛЯ¹,
А. А. ПЕТРОВ¹, В. Н. ЛЕБЕДЕВ¹, *С. В. БОРИСЕВИЧ¹

¹ ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт Минобороны России, Сергиев Посад, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Non-Specific Means of Medical Protection Against COVID-19

TATIANA E. SIZIKOVA¹, ELENA V. LEBEDINSKAYA², OLEG V. CHUKHRALYA¹,
ALEXANDER A. PETROV¹, VITALIY N. LEBEDEV¹, SERGEY V. BORISEVICH¹

¹ 48th Central Research Institute, Sergiev Posad, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Резюме

В начале 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, получившей название COVID-19. Заболевание стало одним из самых контагиозных за всю историю человечества. Среди медицинских средств защиты (МСЗ), которые могут быть использованы для профилактики заболевания и лечения больных COVID-19, важное место занимают неспецифические МСЗ. Целью настоящей работы является анализ и оценка эффективности неспецифических МСЗ в отношении COVID-19. Эти препараты, в соответствии с мишенями их действия, разделяют на две группы. Препараты первой группы либо блокируют вход вируса в клетку, либо ингибируют ферменты, участвующие в репликации вирусной РНК. Другая группа препаратов воздействует на иммунную систему макроорганизма, которая играет определяющую роль в резистентности к инфекции, либо блокирует воспалительные процессы в лёгких. Примером противовирусных препаратов широкого спектра действия, для которых уже установлена активность и в отношении вируса SARS-CoV-2, является фавипиравир. При разработке новых неспецифических МСЗ против COVID-19 важным условием их внедрения в лечебную практику является всесторонняя проверка в представительных рандомизированных клинических испытаниях.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2; неспецифические медицинские средства защиты; мишени для лекарственных средств; ингибиторы; протеазы; иммунная система; цитокины; противовоспалительные препараты

Для цитирования: Сизикова Т. Е., Лебединская Е. В., Чухряля О. В., Петров А. А., Лебедев В. Н., Борисевич С. В. Неспецифические средства медицинской защиты в отношении COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 69–76. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-69-76>.

Abstract

At the beginning of 2020, humanity faced the pandemic of a novel coronavirus infection – COVID-19. The disease has become one of the most contagious for the entire history of mankind. Among medical means of protection, which can be used for prophylactics and treatment of COVID-19, non-specific medical protection means play an important role. The aim of this work is to analyze and evaluate the effectiveness of non-specific medical protection means against COVID-19. These medications are divided in two groups in accordance with the targets of their actions. The medications of the first group either block the virus from entering the cell, or inhibit the enzymes involved in viral RNA replication. The other group of medications affects the immune system of a macroorganism, which plays a crucial role in infection resistance, or blocks inflammatory processes in the lungs. Favipiravir is an example of a broad-spectrum antiviral drug with an established activity against SARS-CoV-2 in particular. During the development of new non-specific medical protection means against COVID-19, a comprehensive validation in representative randomized clinical trials is an important condition for their implementation in medical practice.

Keywords: SARS-CoV-2; non-specific medical protection means; medicinal targets; inhibitors; proteases; immune system; cytokines; anti-inflammatory drugs

For citation: Sizikova T. E., Lebedinskaya E. V., Chukhralya O. V., Petrov A. A., Lebedev V. N., Borisevich S. V. Non-specific means of medical protection against COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 69–76. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-69-76>.

В начале 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, получившей название COVID-19. Заболевание стало одним из самых контагиозных за всю историю человечества, в настоящее время оно распространено повсеместно. Возбудитель заболевания, вирус SARS-CoV-2, входит в род Betacoronavirus, семейства Coronaviridae, является новым патогеном человека [1].

В настоящее время проводятся интенсивные исследования по созданию неспецифических медицинских средств защиты (МСЗ), которые могли бы быть использованы для профилактики и лечения COVID-19. Некоторые препараты данной группы уже прошли клинические исследования при оценке их эффективности в отношении других инфекционных заболеваний, в том числе и вызываемых коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV [1].

Цель работы — анализ и оценка эффективности существующих и вновь разрабатываемых неспецифических МСЗ в отношении COVID-19.

При разработке средств защиты в отношении опасных и особо опасных инфекционных заболеваний прежде всего необходимо выявление чувствительных мишеней в процессе взаимодействия возбудителя и макроорганизма. Это позволяет существенно сократить время отбора перспективных для дальнейшего изучения препаратов [2, 3].

Неспецифические МСЗ в отношении вируса SARS-CoV-2 могут быть разделены на две категории [1]: воздействующие на репликативный цикл вируса SARS-CoV-2 в чувствительных клетках; направленные на снижения уровня повреждений, индуцируемых воспалительным процессом.

Для препаратов, относящихся к первой категории, мишенями для противовирусных препаратов являются S-белок, гликопротеин, играющий определяющую роль в процессе проникновения вируса в чувствительные клетки [4, 5], белок E — короткий полипептид, входящий в состав мембраны коронавирусов, принимающий участие в различных стадиях цикла репродукции вируса [6–8], неструктурные вирусспецифические белки, главная протеаза (MPro), пепсин-подобная протеаза (PLPro), РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), геликаза [9, 10].

Потенциальными мишенями клетки хозяина для противовирусных препаратов являются ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), поскольку вирус SARS-CoV-2 использует ACE2-рецептор для входа в клетки [11], и трансмембранная протеиназа серин-2 (TMPRSS2), которая повышает способность вируса к трансмиссии либо посредством активации S-белка, либо путём защиты вируса от воздействия нейтрализующих антител хозяина [12, 13].

Возможными мишенями иммунной системы для противовирусных препаратов являются «ци-

токиновый шторм» [14–17], активация естественных клеток-киллеров (лимфоцитов, контролирующих противовирусный иммунный ответ [18, 19]), активация аутопатии (процесс, в ходе которого происходит деградация и переработка внутриклеточных эндогенов и экзогенов, в том числе и вирусов).

Использование неспецифических МСЗ, направленных на рассмотренные выше мишени, будет способствовать лечению COVID-19. Некоторые виды неспецифических МСЗ с различным механизмом действия, рассматриваемые в настоящее время в качестве лечебных препаратов в отношении COVID-19, представлены в табл. 1. В настоящее время на стадии клинических испытаний находится ряд лекарственных препаратов, включая те, которые уже показали свою эффективность как в отношении вирусных инфекций (СПИД), так и против других заболеваний (в частности, малярии).

При проведении отбора кандидатов в лекарственные средства против COVID-19 в первую очередь уделялось внимание препаратам, уже показавшим свою эффективность в отношении SARS и MERS [1]. В табл. 2 представлены находящиеся на стадии доклинических и клинических исследований препараты, препятствующие входу вируса в клетку. Как следует из данных, представленных в табл. 2, в настоящее время фазы III и IV клинических исследований проходят колхицин, гидроксихлорохин и арбидол. Эффективные противовирусные препараты достоверно снижают уровень репродукции вируса и при этом не обладают аллергическим или токсическим эффектом [27].

Ингибирование освобождения вирусной РНК является потенциальной стратегией лечения. Некоторые препараты, такие как противомаларийный препарат хлорохин и его дериваты могут быть использованы для блокирования этого процесса. Механизм действия этих препаратов состоит в повышении величины эндосомальной pH, что препятствует расплавлению мембраны клетки-хозяина и освобождению РНК из эндосомы [20]. Установлено, что хлорохин и гидроксихлорохин обладают противовирусной эффективностью в отношении вируса SARS-CoV-2 [28]. Однако проведённые испытания препарата при лечении COVID-19 не дали доказательства его лечебной эффективности [23]. Летальность среди больных при лечении гидроксихлорохином составила 27,8%, при лечении в комбинации с азитромицином — 22,1%, в то время как в контрольной группе — 11,1%. В других исследованиях также не было выявлено различий между группой лечения гидроксихлорохином и контрольной группой [1]. Ввиду этого ВОЗ решила прекратить

Таблица 1. Неспецифические МСЗ с различным механизмом действия, рассматриваемые в настоящее время в качестве лечебных препаратов в отношении COVID-19

Table 1. Non-specific medical protection means with different modes of action currently considered as therapeutic agents for COVID-19

Препарат	Направленность действия препарата	Механизм действия препарата	Источники
Хлорохин	Блокирование входа вируса в клетки	Повышение величины эндосомального pH требуемого для расплавления мембран вируса и хозяйской клетки	20
Колхицин		Предотвращение сплавания вирусной мембраны с эндосомой после эндоцитоза	1
Бромгексин			
Арбидол			
Рекомбинантный человеческий интерферон			
Рекомбинантный человеческий ACE2		Связывание белка S вируса SARS-CoV-2, взаимодействующего с ACE2 клеток человека	21
Ивермектин	Ингибирование вирусных протеаз	Преформирование IMP α/β 1 гетеродимера. Ингибирование протеазы 3CLPro коронавирусов	22
Лопинавир/ритонавир			23
Осельтамвир			1
Фавипиравир	Ингибирование RdRp	Аналог гуанозина	24
Ремдесивир		Аналог аденозина	25
Рибавирин		Интерференция процесса формирования гуанозинтрифосфата	1
Естественные клетки-киллеры	Активация иммунного ответа	Увеличение продукции синтеза цитокинов и хемокинов	24
Кортикостероиды	Предотвращение воспалительного ответа макроорганизма	Блокирование активации Fc-рецептора	26
Метилпреднизолон		Снижение уровня противовоспалительных цитокинов и продуцирование факторов восстановления тканей	24
Мезенхиальные стволовые клетки			
МКАт против ИЛ-6	Блокада противовоспалительных цитокинов	Снижение уровня циркулирующего ИЛ-6	
Сфрилумаб			
Талидомин		Снижение уровня ФНО- α	
Фанголимод		Уменьшение лёгочного притока Т-лимфоцитов путём связывания S1P1 рецептора	
Бевацизумаб		Блокирование васкулярного эндотелиального ростового фактора	

дальнейшее использование гидроксихлорохина ввиду неопределённости данных, полученных при проведении клинических исследований. Данное обстоятельство указывает на необходимость соблюдения принципов представительности и рандомизации при проведении клинических исследований [1].

Растворимый рекомбинантный ACE2 блокирует вход вируса SARS-CoV-2 в клетки путём связывания S-белка, который взаимодействует с рецептором ACE2 клеток человека. Введение растворимого рекомбинантного ACE2 может снизить уровень ангиотензина 2, который является субстратом для соответствующего фермента. Это предотвращает последующую активацию рецептора ACE2 [21]. В недавно

проведённых исследованиях было установлено что растворимый рекомбинантный ACE2 снижает уровень репродукции вируса SARS-CoV-2 в 1000–5000 раз. Препарат APN01, разработанный компанией «Apreiron Biologics», США, прошёл стадию II клинических исследований на больных COVID-19 с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома [24].

Протеазы и RdRp играют ключевую роль во многих метаболических процессах и могут быть использованы в качестве мишеней для противовирусных препаратов. Данные представленные в табл. 3 по ингибиторам протеаз и RdRp, свидетельствуют о том, что ряд блокаторов протеаз (ритонавир, лопинавир осельтамвир (в виде монопрепаратов и в комбинации) ингибируют протеазу

Таблица 2. Неспецифические МСЗ, препятствующие входу вируса SARS-CoV-2 в клетку, проходящие до-клинические и клинические исследования [1, 24]

Table 2. Non-specific medical protection means that prevent the entry of the SARS-CoV-2 into the cell and are undergoing preclinical and clinical studies [1, 24]

Препарат	Мишень	Специфический эффект	Проведение доклинических и клинических исследований
DAS181	TMPRSS2	Воздействие на рецепторы сиаловой кислоты	ДКИ
Камостата месилат		Ингибитор сериновой протеазы	I/II
Хлорохин дифосфат	Эндосомы	Эндосомальное ацидифилирование	II
Хлорохин, хлорохин гидрохлорид			ДКИ
Колхицин			III
Бромгексин гидрохлорид эффект			ДКИ
Арбидол гидрохлорид		Лизосомальный	ДКИ
Рекомбинантный человеческий интерферон I			
Гидроксихлорохин			
Гидроксихлорохин сульфат			
Талидомид			
N-ацетил цистеин			
S-белка	S-белок	Изменение структуры	II
Оксид азота			II
Оксид азота (0,5%) + азот (99,5%) для ингаляций			
Арбидол гидрохлорид			
Арбидол гидрохлорид в комбинации с интерфероном			
Растворимый рекомбинантный ACE2 (препарат APN01)			
		Снижение уровня ангиотензина 2	II

Примечание. ДКИ — доклинические исследования. Римскими цифрами обозначены фазы клинических исследований.

Таблица 3. Препараты на основе ингибиторов протеаз, используемые в качестве неспецифических МСЗ против COVID-19 [1, 24]

Table 3. Medications based on protease inhibitors used as non-specific medical protection means against COVID-19 [1, 24]

Препарат (комбинация препаратов)	Мишень / механизм действия	Фаза клинических испытаний
Лопинавир/ритонавир	3CLPro, рецептор ИФН	II
Рибавирин		
Интерферон 1β		
Азитромицин	ACE2 и связывающий комплекс белка S, эндосомальная ацидификация	III
Хлорохин		
Фавипиравир	RdRp, эндосомальная ацидификация	IV
Гидроксихлорохин	ACE2 и связывающий комплекс белка S, эндосомальная ацидификация	
Гидроксихлорохин/Азитромицин		III
Гидроксихлорохин	RdRp, эндосомальная ацидификация	II
Ремдесивир		III
Карримицин	3CLPro, белок S	IV
Арбидол гидрохлорид		
Осельтамивир		

3CLPro, что приводит к снижению уровня репродукции вируса. Противовирусная эффективность лопинавира и ритонавира (как в виде монопрепаратов, так и в комбинации) ранее была установлена в отношении вируса MERS-CoV [28, 29].

Дальнейшие исследования показали, что указанная комбинация в сочетании с рибавирином и интерфероном- α приводит к снижению показателя летальности среди больных MERS [30]. Данная комбинация была изучена и при лечении COVID-19. Несмотря на отдельные обнадеживающие результаты [31], недавно проведённые клинические исследования выявили, что комбинация лопинавир/ритонавир не приводит к значимому терапевтическому эффекту по сравнению с контрольной группой [32].

Поскольку RdRp является жизненно необходимым ферментом для репликации вируса, данный фермент может рассматриваться в качестве мишени для лекарственных препаратов против COVID-19. Основную группу ингибиторов RdRp составляют нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, которые имитируют структуру натурального нуклеотидтрифосфата и реагируют с активными центрами фермента.

Среди данной группы наиболее изученными для лечения COVID-19 являются фавипиравир (T-705) (в России выпускается под торговыми марками «Авифавир» и «Коронавир»), ремдесивир (GS-5734) и рибавирин. Фавипиравир, препарат разработанный компанией Toyama Chemical (Япония), является аналогом гуанозина и функционирует как ингибитор RdRp. Данный препарат резко снижает эффективность репликации вирусной РНК. Проведённые в КНР клинические испытания показали эффективность препарата в отношении COVID-19 при минимальных побочных эффектах [24]. Сравнительные испытания фавипиравира и арбидола, фавипиравира и комбинации ритонавира/лопинавир показали преимущества фавипиравира. Перспективной комбинацией является применение фавипиравира с интерфероном- α [1].

Ремдесивир — препарат, обладающий эффективностью в отношении вирусов различных таксономических групп. Ремдесивир является аналогом аденозина [33]. Установлена противовирусная эффективность ремдесивира в отношении коронавирусов, в том числе и вирусов SARS-CoV и MERS-CoV в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [34, 35] и в отношении вируса SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro* (цит. по [1]).

Показан эффект ремдесивира (в виде монопрепарата и в комбинации с интерфероном- β) при лечении больных с выраженными клиническими симптомами COVID-19 [36]. В рандомизированных клинических исследованиях, проведённых на больных с тяжёлой формой заболевания, был выявлен более быстрый срок

улучшения состояния больных по сравнению с контрольной группой [37]. FDA одобрила использование ремдесивира в качестве экспериментального препарата при лечении COVID-19 [1].

Рибавирин, синтетический пуриновый нуклеозид, интерферирующий в процессе формирования гуанозинтрифосфата, участвующего в процессе копирования вирусной РНК, ингибирует активность RdRp. Был проведён ряд клинических исследований, в которых определялась противовирусная активность рибавирина и ремдесивира (в виде монопрепаратов и в комбинации) в отношении COVID-19. Во всех испытаниях установлена более высокая эффективность ремдесивира [38].

В настоящее время проходит поиск новых аномальных нуклеозидов, ингибирующих активность RdRp, как средств профилактики и лечения COVID-19. Одним из таких препаратов является молнупиравир — синтетический нуклеозидный аналог β -D-N4-гидроксицитидина. По предварительным данным, молнупиравир снижает риск госпитализации на 48%, риск летального исхода — на 94% [39].

Данные о проведении клинических исследований неспецифических МСЗ, обладающих противовоспалительным и иммуномодулирующим действием в отношении COVID-19, представлены в табл. 4. Воспаление является обычным явлением при COVID-19, однако препараты, эффективно блокирующие данный процесс, до настоящего времени не установлены.

Наибольший уровень летальности COVID-19 наблюдают среди пожилых людей, что объясняется снижением с возрастом работоспособности иммунной системы. Следовательно, подходы, направленные на повышение уровня противовирусного ответа, имеют большой практический потенциал. Естественные клетки-киллеры (NK) являются важнейшим компонентом иммунной системы, которые обеспечивают быстрый ответ на вирусную инфекцию и играют важнейшую роль в процессе клиренса вируса SARS-CoV [36]. Этот иммунный ответ, сам по себе, даже без участия CD8⁺-Т-клеток и антител способен контролировать инфекцию, вызываемую вирусом SARS-CoV, путём увеличения продукции синтеза цитокинов и хемокинов [24].

Для снижения воспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2, могут быть использованы такие препараты, как иммуноглобулины, Fc-специфичные антитела, малые молекулы, кортикостероиды.

Мезенхиальные стволовые клетки (MSC) обладают противовоспалительным действием за счёт снижения уровня противовоспалительных цитокинов и продуцирования факторов восстановления тканей. В доклинических исследованиях установлено, что MSC не только восстанавливают

Таблица 4. Лекарственные средства, обладающие противовоспалительным и иммуномодулирующим действием в отношении COVID-19 (цит. по [24])

Table 4. Medications with anti-inflammatory and immunomodulatory effects against COVID-19 (cited from [24])

Препарат	Мишень	Специфический эффект	Фаза клинических испытаний
Мезенхиальные стволовые клетки (MSC)	Иммунная система	Иммуномодулятор	I/II
Nest CellAR			I
UC-MSCs			II
WJ-MSCs			
Лосартан		ACE2	
Дексаметазон		Цитокин	
Метилпреднизолон			II, III, IV
MSCs-экзосомальный дериват			I
Эсцин		Ядерный фактор – каппа- β	II, III
Киллерные клетки: ИЛ-15, NKG2DCAR, FCT2 CFR NKG2-ACE2 CAR		Воздействие на инфицированные клетки	I/II
Эмапалумаб	Рецептор интерферона	Интерферон γ	II, III
Рекомбинантный человеческий интерферон α -1b + тимозин α -1		Рецептор интерферона	III
Анакинра		Рецептор интерлейкина 1 тип 1	II
Сарилумаб			II, III
Тосилизумаб		Рецептор интерлейкина 6	II, III
Авиптадил		Интерлейкин 6	II
Антитела к белку 1, регулирующему апоптоз + тимозин		Белок 1, регулирующий апоптоз	
Напроксен		Простагландин	III
Фунголимод		Сфингосин 1-фосфата рецептор	II

ливают эндотелиальную пермиссивность, но также снижают воспалительные инфильтраты. Проведено исследование MSC при ассоциированной с COVID-19 пневмонии. В настоящее время клинические испытания проходят MSC из пуповины и зубной пульпы (цит. по [24]).

Наиболее важными воспалительными цитокинами в организме человека являются интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухолей (ФНО)- α и ИЛ-1. Повышенный уровень ИЛ-6 ассоциирован с быстрым снижением пластичности лёгких (т. н. феномен «деревянных лёгких») и более выраженным бронхоальвеолярным воспалением. Следовательно, специфическая блокада синтеза ИЛ-6 вызовет снижение уровня поражения лёгких [37]. Увеличенное содержание ИЛ-6 является обоснованием неблагоприятного прогноза развития заболевания.

Для снижения тяжести пневмонии при COVID-19 могут быть использованы иммуномодуляторы, направленные на снижение цитокинового шторма и нейротоксичности (гидроксихлорхин [17], лензилумаб [1]).

Компания EUSA Pharma инициировала проведение оценки эффективности МКАТ против ИЛ-6 для лечения больных COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДСС). Компания Tiziana Life Sciences разработала антитела против ИЛ-6 рецептора (TZLS-591). Для лечения заболеваний путём ингибирования об-

ратного сигнала или мембранного связывания, либо растворимого ИЛ-6 рецептора, что приводит к снижению уровня циркулирующего ИЛ-6. Компании Regeneron Pharmaceutical и Sanofi проводят клинические испытания фаз II и III препарата Кевзара (сарилумаб), антагониста рецептора ИЛ-6 на больных COVID-19 с острой и критической формами заболевания. Данный препарат показал свою эффективность при лечении артритов, но его лечебная эффективность в отношении COVID-19 на сегодняшний день остаётся недоказанной (цит. по [24]).

Из других противовоспалительных препаратов следует отметить изучение в качестве кандидатов для лечения COVID-19 талидомида, метилпреднизолона, фанголимода (цит. по [24]).

Талидомин — это противовоспалительный и противофиброзный препарат, действие которого основано на снижении уровня ФНО- α . В проведённых клинических испытаниях проверку проходил иммуномодуляторный эффект препарата, направленный на снижение уровня повреждений лёгких, вызванных иммунным ответом на вирус SARS-CoV-2.

Системные глюкокортикоиды (в частности, метилпреднизолон) используют при лечении COVID-19, поскольку они способствуют клиренсу вируса. В настоящее время начаты исследования по изучению эффективности и безопасности данного препарата.

Фанголимо́д — это иммуномодуляторный препарат, действующий в качестве антагониста S1P1 рецептора в Т-клетках лимфоузла. Путём эффективного связывания S1P1 рецептора происходит уменьшение лёгочного притока Т-лимфоцитов, что является альтернативным путём снижения неконтролируемого иммунного ответа.

У больных с острым респираторным дистресс-синдромом наблюдается повышенный уровень васкулярного эндотелиального ростового фактора (VEGF), который может индуцировать эндотелиальные повреждения и увеличивать макроваскулярную проницаемость. Бевацизумаб способен блокировать ангиогенез путём специфического связывания VEGF. Препарат проходит клинические испытания в качестве лекарственного средства против COVID-19 (цит. по [24]).

Заключение

В настоящее время проходят клинические исследования различных неспецифических МСЗ в от-

ношении COVID-19. Эти препараты, в соответствии с мишенями их действия, делят на две группы. Препараты первой группы воздействуют непосредственно на коронавирус. Механизм их действия состоит либо в ингибировании вирусных ферментов, ответственных за репликацию вирусной РНК, либо в блокировании входа вируса в клетку. Другая группа препаратов воздействует на иммунную систему макроорганизма, которая играет определяющую роль в резистентности к инфекции, либо блокирует воспалительные процессы в лёгких. Большинство из этих средств изначально разрабатывалась против других инфекционных заболеваний, в настоящее время проводится оценка их эффективности в отношении COVID-19.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Литература/References

- Sohag A.A.M., Hannan M.A., Rahman S., Hossain M., Hasan M., Khan M.K. *et al.* Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: a comprehensive review. *Drug Dev Res.* 2020; 81 (8): 919–941. doi: 10.1002/ddr.21709.
- Croston G.E. The utility of target-based discovery. *Expert Opinion Drug Discov.* 2017; 12 (5): 427–429. doi: 10.1080/17460441.2017.1308351.
- Zheng W., Thorne N., McKew J.C. Phenotypic screens as a renewed approach for drug discovery. *Drug Discov Today.* 2013; 18 (21–22): 1067–1073. doi: 10.1016/j.drudis.2013.07.001.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herlier T., Erichsen S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280. e278. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (14): 5871–5876. doi: 10.1073/pnas.0809524106.
- Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006; 66: 193–292. doi: 10.1016/s0065-3527(06)66005-3.
- Khattari Z., Brotons G., Akkawi M., Arbely E., Arkin I.T., Salditt T. SARS coronavirus E protein in phospholipid bilayers: an x-ray study. *Biophys J.* 2006; 90 (6): 2038–2050. doi: 10.1529/biophysj.105.072892.
- Kuo L., Hurst K.R., Masters P.S. Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. *J Virol.* 2007; 81 (5): 2249–2262. doi: 10.1128/JVI.01577-06.
- Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117 (176): 9241–9243. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
- Siu Y.L., Teoh K.T., Lo J., Chan C.M., Kien F., Escriu N. *et al.* The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008; 82 (22): 11318–11330. doi: 10.1128/JVI.01052-08.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
- Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol.* 2011; 85 (2): 873–882. doi: 10.1128/JVI.02062-10.
- Glowacka I., Bertram S., Müller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfeifferle S. *et al.* Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol.* 2011; 85 (9): 4122–4134. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
- Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. doi: 10.1172/JCI137647.
- Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L. *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- Nikolich-Zugich J., Knox K.S., Rios C.T., Natt B., Bhattacharya D., Fain M.J. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience.* 2020; 42 (2): 505–514. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0.
- Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. *et al.* In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 732–739. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- National Research Project for SARS, Beijing Group. The involvement of natural killer cells in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121 (4): 507–511. doi: 10.1309/wpk7-y2xk-nf4c-bf3r.
- Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla F. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
- Savarino A., Boelaert J.R., Cassone A., Majori G., Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3 (11): 722–727. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- Khan A., Benthin C., Zeno B., Albertson T.E., Boyd J., Christie J.D. *et al.* A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 234. doi: 10.1186/s13054-017-1823-x.
- Yang S.N.Y., Atkinson S.C., Wang C., Lee A., Bogoyevitch M.A., Borg N.A., Jans D.A. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.* 2020; 177: 104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760.
- Magagnoli J., Narendran S., Pereira E., Cummings T.H., Hardin J.W., Sutton S.S., Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med (N Y).* 2020; 1(1): 114–127.e3. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001.
- Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A., Lin Y.Y., Luo Y.H., Lin Y.T. *et al.* A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2657. doi: 10.3390/ijms2107657.
- Siegel D., Hui H.C., Doerfler E., Clarke M.O., Chun K., Zhang L. *et al.* Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-aminol] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem.* 2017; 60 (5): 1648–1661. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594.
- Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin.* 2020; 35 (3): 266–271. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.

27. Zhu J.D., Meng W., Wang X.J., Wang H.C. Broad-spectrum antiviral agents. *Front Microbiol.* 2015; 22 (6): 517–517. doi: 10.3389/fmicb.2015.00517.
28. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
29. Chan J.F., Yao Y., Yeung M.L., Deng W., Bao L., Jia L. et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015; 212 (12): 1904–1913. doi: 10.1093/infdis/jiv392.
30. Kim U.J., Won E.J., Kee S.J., Jung S.I., Jang H.C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016; 21 (5): 455–459. doi: 10.3851/IMP3002.
31. Lim J., Jeon S., Shin H.Y., Kim M.J., Seong Y.M., Lee W.J. et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: The application of Lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (6): e79. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
32. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New Engl J Med.* 2020; 382 (19): 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
33. Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L., Menachery V.D., Gralinski L.E., Case J.B. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; 9 (396): eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
34. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications.* 2020; 11 (1): 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
35. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., Graham R.L., Sheahan T.P., Lu X. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018; 9 (2): e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
36. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
37. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30 (3): 269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
38. Khalili J.S., Zhu H., Mak N.S.A., Yan Y., Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 740–746. doi: 10.1002/jmv.25798.
39. <https://mosmedpreparaty.ru/articles/37472>

Информация об авторах

Сизикова Татьяна Евгеньевна — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1817-0126

Лебединская Елена Владимировна — к. б. н., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4137-0190

Чухрала Олег Васильевич — начальник отдела ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2603-0860

Петров Александр Анатольевич — начальник управления ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-97142085

Лебедев Виталий Николаевич — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6552-4599

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН РФ, начальник института ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400

About the authors

Tatiana E. Sizikova — Ph. D. in Biology, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1817-0126

Elena V. Lebedinskaya — Ph. D. in Biology, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4137-0190

Oleg V. Chukhraya — Department Head at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2603-0860

Alexander A. Petrov — Head of the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9714-2085

Vitaliy N. Lebedev — D. Sc. in Biology, Professor, Leading Researcher at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6552-4599

Sergey V. Borisevich — D. Sc. in Biology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400