



Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19

М.П.Костинов^{1,2}, Е.В.Маркелова³, О.А.Свитич¹, В.Б.Полищук¹, ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Владивосток, пр-т Острякова, 2

Резюме

Отсутствие специфических вакцин против SARS-CoV-2, как и химиопрепаратов, в значительной степени сказалось на распространении инфекции и количестве неблагоприятных исходов COVID-19. С раскрытием патогенеза коронавирусной инфекции, особенно иммунных механизмов, очевидна важная роль системы врожденного иммунитета при взаимодействии с вирусом. Коморбидные состояния, так же как и старение организма, приводят к нарушениям механизмов иммунного ответа, снижению интерфероноиндукции, истощению CD8⁺-лимфоцитов и естественных киллеров и подавлению эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В обзоре рассматриваются различные механизмы противовирусного действия, связанные с индукцией выработки интерферона (IFN), использованием прямой IFN-терапии, применением противовирусных препаратов, а также иммуотропной терапии (синтетических иммуномодуляторов) как перспективных средств для профилактики и лечения COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, патогенез, COVID-19, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, интерферонотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708

Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19

Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Elena V. Markelova³, Oksana A. Svitich¹, Valentina B. Polishchuk¹, ✉

¹ I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Ostryakova pr. 2, Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

The lack of specific vaccines against SARS-CoV-2, as well as chemotherapy, significantly affected the spread of infection and the number of adverse outcomes of COVID-19. With the discovery of the pathogenesis of coronavirus infection, especially immune mechanisms, the important role of the innate immunity system in interacting with the virus is obvious. The presence of comorbid conditions, as well as the aging of the body, lead to disturbances in the immune response mechanism, low interferon induction, depletion of CD8⁺-lymphocytes and natural killers and suppression of the effectiveness of both innate and adaptive immunity. The review discusses various mechanisms of antiviral activity associated with the induction of interferon (IFN) production, the use of direct IFN therapy, the use of antiviral drugs, and immunotropic therapy (synthetic immunomodulators), as promising in the prevention and treatment of COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, pathogenesis, COVID-19, innate immunity, adaptive immunity, interferon therapy.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Kostinov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B. Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 700–708 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708

Особенность эпидемиологической и клинической картины новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставляет анализировать информацию о патогенезе данной инфекции, что важно при отсутствии в настоящее время этиотропной терапии и вынужденном применении патогенетического лечения. При взаимодействии вируса и иммунной системы человека можно выделить следующие стадии:

- проникновение вируса в клетку, размножение вируса, сопровождающееся подавлением продукции интерферонов (IFN);
- провокация системной воспалительной реакции и «цитокинового шторма».

Для каждой стадии существуют свои ключевые механизмы, определяющие течение заболевания. Клиническая картина COVID-19 складывается

не только из прямого вирусного влияния, но и из особенностей ответа организма человека, что обуславливает ее разнообразие в популяции – от бессимптомных форм или бессимптомного носительства до тяжелого течения с высокой вероятностью летального исхода.

Целью настоящей работы явился анализ современных взглядов на патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19 для оценки перспектив включения иммуотропной терапии для неспецифической профилактики и лечения пациентов с COVID-19.

Подобно другим респираторным коронавирусам, преимущественный путь передачи COVID-19 – воздушно-капельный, но не исключается и фекально-оральный путь. Для проникновения в клетку вирус взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ II) и мембраносвязанной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2), необходимой для прайминга белка S. После связывания протеина S с АПФ II происходит прямое слияние мембраны вируса и клетки, после чего белок подвергается частичному расщеплению и становится активным. Вирусная РНК попадает в цитоплазму, где после трансляции начинается активная репликация вирусного генома. Его взаимодействие с аппаратом Гольджи позволяет вирусным частицам высвободиться в плазму, что продолжает цикл распространения вируса по организму [1].

Учитывая снижение экспрессии АПФ II на фоне COVID-19, можно предполагать последующее нарушение в работе ренин-ангиотензиновой системы, что способно нарушить регуляцию артериального давления, водно-электролитного баланса. В то же время нельзя исключать, что это изменение экспрессии рецепторов АПФ II играет важную роль и в патогенезе самой COVID-19 [2]. При анализе статистики случаев COVID-19 у лиц, проживающих в высокогорной местности, отмечено более легкое течение заболевания в сравнении с жителями равнинных территорий. По мнению авторов [3], это может быть связано как с уменьшением периода жизни вируса в условиях пониженного атмосферного давления, так и с индуцированным спадом уровня АПФ II на фоне гипоксии.

Исследователи демонстрируют отсутствие единого мнения о роли АПФ II рецепторов в патогенезе заболевания. На основании экспериментальных данных у мышей, мутантных по АПФ II, выявлено снижение вирусной нагрузки и репликации [2]. С другой стороны, исходя из схожести поражения легких при COVID-19 и вирусе «птичьего гриппа» H5N1, можно предполагать протективный эффект экзогенного введения АПФ II на развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

С АПФ II связывают и половой диморфизм смертности при COVID-19 (более низкая смертность отмечена у женщин). Это, предположительно, обусловлено или генетическим диморфизмом, т. к. ген АПФ II расположен на X-хромосоме, или различным иммунорегуляторным действием эстрогенов и тестостерона [4].

На этапе проникновения вируса в клетку происходит презентация вирусного антигена антиген-презентирующим клеткам и распознавание вируса рецепторами врожденного иммунитета. В случае РНК-содержащих вирусов, к которым относятся и SARS-CoV-2, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) распознаются эндосомальными РНК-рецепторами, Toll-подобными рецепторами (TLR3 и TLR7), а также цитоплазматическими рецепторами из семейства RIG-I (*Retinoic Acid-Inducible Gene 1*) и цитоплазматической хеликазой MDA-5 (*Melanoma-Differentiation-Associated Protein-5* – белок-5, связанный с дифференцировкой меланомы) [5]. Активация рецепторов должна вести к каскадной реакции через фактор транскрипции NF- κ B и IRF3 (регуляторный фактор транскрипции IFN) с последующей экспрессией IFN I типа и иных провоспалительных цитокинов. Кроме PAMP большую роль играют и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP), реагирующие на фрагменты поврежденных клеток. Они образуются вследствие выраженного пироптоза, характерного для манифестации COVID-19. С ролью DAMP также связывают различную реакцию клеток легочного эндотелия на повреждение [2]. В эксперименте на мышах продемонстрирован различный ответ на белок из группы ядерных негистоновых белков HMGB1 (*high-mobility group protein B1*). Он является маркером повреждения, способным активировать рецептор RAGE (*receptor for advanced glycation endproducts*), активно экспрессируемый в легочной ткани. Зафиксировано развитие некроза в лабораторных условиях у клеток, полученных от мужской особи, и апоптоза – от женской. В настоящее время представлены экспериментальные работы об эффективности антагонистов HMGB1 / RAGE и TLR4 (функционального рецептора для HMGB1) в терапии заболеваний, связанных с сильным повреждением легких [6].

Успешная активация каскада интерферон-продуцирующих реакций должна привести к контролю репликации вируса и супрессии диссеминации SARS-CoV-2 в период дебюта заболевания [7]. Однако, учитывая ингибирующее влияние вирусных белков NSP1 (*nonstructural RNA-binding protein*) и р6 (*ribosomal protein S6*), можно предполагать низкую эффективность интерфероноиндукции, особенно на стадии активной репликации вируса, в то время как прямая IFN-терапия должна продемонстрировать адекватный терапевтический эффект [8]. В работе [9] представлена гипотеза об активации IFN-продукции, ассоциированной с уровнем внутриклеточного АТФ (аденозинтрифосфат), снижению которого, по мнению авторов, принадлежит одна из ключевых ролей в патогенезе COVID-19.

Одной из наиболее вероятных причин недостаточной и несвоевременной работы врожденного иммунитета при заболевании, вызванном COVID-19, может быть особенность иммунной эвазии (ускользания), характерной для данного вируса. Репликация вируса, происходящая внутри клеточных органелл,

предотвращает распознавание вируса цитоплазматическими рецепторами. Также существуют данные о длительном «лаг-периоде» (начальная фаза роста микроорганизмов), что ведет к активации IFN-каскада в слишком поздний период для предотвращения вирусной диссеминации. В то же время позднее повышение уровня IFN I типа способно потенцировать развитие «цитокинового шторма», что актуализирует рассмотрение роли других IFN, обладающих противовирусной активностью, – IFN-λ. Об их роли существуют различные мнения. С одной стороны, опубликованы данные [3], что мутация гена IFNL4 (TT-тип), приводящая к отсутствию данного субтипа, ведет к более быстрому и полному устранению вирусной нагрузки. Этот факт авторами связывается с деактивацией механизма десенситизации, снижающего активность IFN-α. С другой стороны, IFN-λ в силу органоспецифичности своих эффектов не вызывает столь выраженного провоспалительного ответа, как IFN I типа, и их присутствие на ранних этапах способно подавить репликацию вируса без развития «лаг-синдрома» в отношении IFN-α и без провокации «цитокинового шторма» [10]. Если механизмы врожденного иммунитета оказываются неэффективными, в защиту включаются элементы адаптивной иммунной системы с формированием антител и специфического клеточного иммунного ответа.

Важным элементом в патогенезе инфекции является гиперактивация врожденного иммунного ответа без сопутствующего перехода к адаптивному иммунному ответу. Известно, что у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается превалирование нейтрофилов, в отличие от ожидаемого повышения уровня лимфоцитов. Вероятно, это может быть связано с тем, что вирус способен повышать экспрессию мембранного рецептора НК-клеток 2-го типа (NKG2A), что приводит к функциональному истощению CD8⁺-лимфоцитов и естественных киллеров и подавлению эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета [1]. Возраст-ассоциированный характер диморфизма симптомов может быть связан с изменением в функциональной активности иммунитета. Связанная со старением Т-клеточная лимфопения, снижение активности нейтрофилов, макрофагов, смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа – все эти факторы усугубляют течение коронавирусной инфекции. Кроме этого, существование феномена антителозависимого усиления инфекции (ADE) предполагает, что в случае пролонгированного периода нарастания титра антител (характерно для пожилых людей) вирус способен произвести генетический шифт и изменить структуру антигена, что приводит к накоплению непродуктивных антител, способствующих проникновению вируса в клетки. Эти данные говорят в пользу того, что вирус, приводя к снижению числа АПФ II рецепторов, продолжает свое распространение через иные механизмы и пути, не зависящие от основного входного рецептора [11].

При адекватном Т-клеточном ответе рекрутированные к очагу инфекции Т-клетки оказывают протективное влияние и ограничивают рост и распространение вируса. Однако в случае иммунной эвазии данное накопление Т-лимфоцитов в ткани ведет к гиперактивной реакции, преимущественно по 1-му типу, с последующим повреждением тканей органа и возможным развитием «цитокинового шторма» [4]. Он характеризуется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6, IL-1β. С повышенной вирусной нагрузкой и потерей функции легких связывают выявление повышенного уровня хемокинов CXCL10, CCL7, антагониста рецептора к IL-1 [12]. С учетом того что «цитокиновый шторм», вероятно, является одной из основных причин повреждения организма и летального исхода, рассматривается ряд терапевтических стратегий, связанных с ингибированием данного процесса. Первоочередными агентами, вероятно, являются моноклональные антитела, однако такой фактор, как адекватный уровень витамина D, также может быть немаловажным в контроле данной инфекции [6].

Существенное значение в патогенезе COVID-19 имеют расстройства гемодинамики, ассоциированные как с системным воспалительным ответом, так и с гипоксией. На фоне снижения уровня функционирующих АПФ II, ответственных за вазодилатацию, в легких развивается вазоконстрикция и, как следствие, гипоксия. Она, в свою очередь, влияет на эндотелий и провоцирует провоспалительную реакцию. На фоне данных процессов запускается гиперкоагуляция, связанная с освобождением фактора Виллебранда и высокой экспрессией тканевого фактора (TF). В итоге совместно с активацией нетоза (формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек – мощная функция нейтрофилов, которая, как предполагается, может способствовать развитию полиорганной недостаточности и приводить к летальному исходу) происходит инициация коагуляции, активация пути TF VIIa. Последующий микротромбоз в легких, развивающийся на фоне гиперкоагуляции, повреждения эндотелия и замедления кровотока, становится патофизиологическим субстратом для развития ОРДС [13]. Данными в подтверждение расстройства коагуляции также служат результаты вскрытий пациентов, погибших от COVID-19: более чем у 70 % был выявлен синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [6].

Следовательно, в патогенезе COVID-19 активация механизмов врожденного иммунитета, каскада интерферон-продуцирующих реакций может привести к контролю репликации вируса и супрессии диссеминации SARS-CoV-2 в период дебюта заболевания и способствовать вовлечению адаптивной иммунной системы с формированием антител. По ряду терапевтических стратегий существуют различные мнения, однако в качестве профилактики и лечения COVID-19 иммунотропная стратегия рассматривается как перспективная.

Синтетические иммуномодуляторы

На ранних этапах развития COVID-19 одним из потенциальных препаратов может являться синтетический иммуномодулятор азоксимера бромид благодаря комплексному механизму действия – иммуномодулирующему, детоксицирующему и противовоспалительному. На основании клинических исследований можно выделить 3 его основные роли в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний:

- повышение эффективности врожденного иммунитета;
- в качестве адьюванта в развитии гуморального иммунного ответа;
- способность оказывать выраженный патогенетический и клинический эффект у пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями.

По результатам исследований [14–17] показано, что инкубация клеток при воздействии азоксимера бромида вызывает повышение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, в т. ч. MDA-5. Высокая экспрессия MDA-5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфицирования – это стратегия профилактики, на более поздней стадии реализуется стратегия активации специфического иммунного ответа. Известно, что распространению вируса в организме, в частности вирусемии, значительно препятствуют циркулирующие плазмацитоидные дендритные клетки (пДК), которые при активации продуцируют IFN 1-го типа, блокируя репликацию вируса. Установлено, что вакцина, содержащая азоксимера бромид, значительно превосходила безадьювантные вакцины по повышению численности пДК в плазме крови [18]. Кроме того, препарат повышал активность NK-клеток и CTL, основных клеток, обеспечивающих «киллинг» зараженных вирусом клеток. Азоксимера бромид индуцирует созревание ДК с повышением экспрессии костимулирующих молекул CD80⁺ / 86⁺, ICOSL, необходимых для последующей активации Т-фолликулярных клеток, которые являются ключевым звеном в продукции специфических высокоаффинных антител В-клетками [19, 20]. Следовательно, азоксимера бромид обеспечивает процессы фазного перехода от врожденного к адаптивному иммунному ответу, которые нарушены у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Включение препарата в комплексную терапию у больных с тяжелой инфекционной патологией (пневмонией, острым панкреонекрозом, сепсисом и т. д.) сопровождалось уменьшением тяжести течения заболевания и снижением смертности, приводило к снижению концентрации IL-6, повышению уровня лимфоцитов, усилению активности фагоцитоза^{1,2} [21–25].

Снижение тяжести течения заболевания в описанных исследованиях может быть обусловлено также способностью азоксимера бромида подавлять некроз, что приводило к ограничению очага воспаления

и предупреждению развития гемодинамических нарушений, связанных с тромбообразованием и повреждением эндотелия сосудов. Таким образом, есть основания полагать, что азоксимера бромид является эффективным компонентом терапии пациентов с COVID-19 как на начальной стадии инфицирования, так и на стадии развития системного воспаления. В настоящее время препарат уже клинически опробован при новой коронавирусной инфекции и внесен в клинические рекомендации Словакии для лечения пациентов с COVID-19 в возрасте 65 лет и старше [26].

Пациенты преклонного возраста относятся к группе высокого риска по инфицированию с неблагоприятным исходом COVID-19. Процесс физиологического старения касается и функционирования иммунной системы. При старении замедляется оперативность своевременного реагирования неспецифических защитных механизмов распознавания и удаления чужеродных агентов. Исследования, проведенные у людей пожилого и старческого возраста, показали, что включение азоксимера бромида у таких пациентов приводит к увеличению относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, повышению соотношения CD4⁺ / CD8⁺-лимфоцитов, увеличению содержания сывороточных уровней иммуноглобулинов А и G, нормализации показателей лейкоцитов крови [27–30], т. е. препарат может снизить клинические проявления вторичной иммунной недостаточности посредством модуляции иммунных механизмов, которые крайне важны во избежание лимфопении, подавления продукции INF I типа, «цитокинового шторма», системной воспалительной реакции.

Интерфероны. В настоящее время у человека выделяют 9 видов IFN, а по способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства:

- I – IFN- α , - β , - ϵ , - κ , - ω ;
- II – IFN- γ ;
- III – IFN- λ_1 , - λ_2 , - λ_3 .

В медицинской практике широко используется IFN- α благодаря его выраженному противовирусному, иммуномодулирующему и опосредованному антибактериальному действию. IFN- α , будучи регуляторным белком, усиливает выработку молекул главного комплекса гистосовместимости антиген-презентирующими клетками, обеспечивая нормальный процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам. Интерферон обеспечивает экспрессию CD4⁺ / CD8⁺-молекул на Т-клетки, что дает им возможность распознать антиген и включиться в иммунный ответ. IFN- α как фактор, усиливающий экспрессию не только молекул МНС, но и других поверхностных молекул, увеличивает количество Fc-рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток, делая возможным нормальное течение процесса фагоцитоза [31–33]. В России

¹ Решетников Д.И. Диагностика и лечение печеночной недостаточности при остром деструктивном панкреатите: Дис. ... канд. мед. наук. Якутск; 2009.

² Боровкова Н.В. Вторичный иммунодефицит при гнойно-септических осложнениях хирургических заболеваний: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.

на практике применяется достаточно много препаратов IFN- α [34–40]. Также в настоящее время рассматривается возможность применения инъекционных форм IFN- β в сочетании с противовирусными препаратами, однако результаты данных исследований еще не опубликованы [41]. Кроме IFN- α рассматривается возможность применения IFN- λ , которые обладают независимым от IFN I типа противовирусным эффектом. В отличие от IFN I типа, IFN- λ оказывают более органоспецифическое действие, участвуя в поддержании защитной функции эпителиальных клеток, в частности респираторного тракта [42]. Учитывая небольшое число побочных эффектов от применения данной терапии в сравнении с IFN типа I и II, возможность ее использования выглядит потенциально приемлемой при профилактике COVID-19.

Индукторы интерферонов – это вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме продукцию IFN типа I и II, характеризующиеся иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью [43, 44]. Основными продуцентами IFN в ответ на введение индукторов IFN являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Механизм противовирусного действия связан с индукцией выработки IFN и, как следствие, ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Природные и синтетические индукторы IFN способны индуцировать продукцию других цитокинов – TNF- α , IL-1, -6, -8, -10, колониестимулирующих факторов. Показано их назначение при различных инфекционных заболеваниях, в первую очередь вирусных [45, 46].

Потенциальным профилактическим эффектом при COVID-19 могут обладать иммуномодулирующие препараты (например, содержащие в своем составе полисахаридный комплекс из очищенного экстракта побегов *Solanum tuberosum*). В экспериментальном исследовании на животных была продемонстрирована его активность в отношении коронавируса как с позиции улучшения клинической картины заболевания, так и в вопросе снижения определяемой вирусной нагрузки. Иммуномодулирующий эффект Панавира связан с воздействием на систему макрофагов, индукцией синтеза IFN, что снижает инфекционную активность вируса и повышает жизнеспособность пораженных клеток [47–49]. Очень ждем доказательств в клинических исследованиях.

Противовирусные препараты. Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) – оригинальный противовирусный препарат, применяемый в России в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе и других острых респираторных вирусных заболеваниях. Установлено, что ИПК, не являясь интерфероногеном, повышает синтез IFN-рецепторов (IFNAR) и способствует усилению чувствительности клеток к сигналам IFN, которые подавляются фактором патогенности вируса гриппа – неструктурным белком NS1. Препарат способен стимулировать вы-

работку противовирусных эффекторных белков PKR и Mxa в зараженных клетках, противодействуя супрессорному действию вируса гриппа в отношении системы IFN. Теоретическое обоснование клинической эффективности ИПК может быть подтверждено полученными данными о влиянии на систему врожденного иммунитета в условиях вирусной инфекции [50, 51]. Для оценки его эффективности при новой коронавирусной инфекции необходимо проведение клинических испытаний. В данном случае теоретических обоснований недостаточно.

Многочисленные исследования, проведенные как в Российской Федерации, так и в ряде зарубежных лабораторий, показали, что препарат Умифеновир действует на ранних стадиях вирусной репродукции и ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с внутриклеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки, но не влияет на вирусную транскрипцию и трансляцию, а также на активность нейраминидазы (NA) и адсорбцию вируса [52–54]. Умифеновир по механизму вирус-специфического действия отличается от применяемых противогриппозных препаратов – блокаторов ионных каналов Амантадина и Ремантадина и ингибиторов NA Занамивира и Осельтамивира. Противовирусная активность его подтверждена в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, выполненных в ведущих научных центрах России, независимых лабораториях США, Великобритании, Австралии, Франции, Китая и других стран [55, 56]. В начале февраля 2020 года китайские специалисты сообщали о возможной эффективности препарата в борьбе с коронавирусом, однако все это еще не подтверждено в клинических исследованиях.

Следующее противовирусное и иммуномодулирующее средство – натриевая соль сополимера (1 \rightarrow 4)-6-0-карбоксиметил- β -D-глюкозы, (1 \rightarrow 4)- β -D-глюкозы и (21 \rightarrow 24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло[23.3.2.216.20.05.28.08.27.09.18.012.17]дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаена. Основным механизмом действия препарата является способность индуцировать продукцию IFN. При этом он вызывает образование в организме человека т. н. позднего IFN, являющегося смесью IFN- α и IFN- β , обладающих высокой противовирусной активностью. Препарат вызывает продукцию IFN практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках [57, 58]. Эффективность данного препарата до настоящего времени не подтверждена в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19.

Потенциальной эффективностью обладает препарат боцепревир, являющийся ингибитором важной для жизнеспособности вируса протеазы 3CL (основная протеаза M^{pro}). Данный препарат ингибирует репликацию вируса в экспериментальных исследованиях наравне с другими противовирусными

препаратами со схожим действием: GC-376, ингибиторами кальпаина II и XII. Однако вопрос клинического применения данных средств в настоящее время остается дискуссионным [59].

Спорным является применение ингибиторов янус-киназы (JAKi). В ряде рандомизированных исследований была подтверждена эффективность данных препаратов для лечения пациентов с COVID-19 с тяжелым течением, однако, учитывая возможность усугубления расстройств коагуляции, характерных для данных пациентов, назначение их должно проводиться с осторожностью, основываясь на оценке рисков нежелательных последствий терапии [60, 61].

Однако блокировать проникновение вируса способны не только JAKi, но и ингибиторы рецептора CD147, которые наравне с JAKi являются «входными воротами» для COVID-19. На данный механизм направлено в т. ч. и действие азитромицина, противовирусный эффект которого был ранее описан в ряде работ. В то же время возможно применение циклоспорина, взаимодействующего с CD147, или его аналогов, лишенных иммуносупрессивной активности, таких как циклофилин А [62, 63].

Заключение

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, явилась причиной для поиска в короткие сроки медикаментозных средств для терапии и неспецифической профилактики с целью снижения частоты случаев неблагоприятных исходов заболевания. Накопленные знания об иммунопатогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и проводимые отечественными учеными исследования по разработке эффективных иммуностропных лекарственных средств и изучению их действия могут служить теоретической базой для экспериментальных и клинических исследований с последующей разработкой программ терапии пациентов с COVID-19.

Литература / References

1. Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777.
2. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens. Res*. 2020; 43 (7): 648–654. DOI: 10.1038/s41440-020-0455-8.
3. Arias-Reyes C., Zubieta-DeUrioste N., Poma-Machicao L. et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2020; 277: 103443. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103443.
4. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20 (6): 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
5. Kato H., Takeuchi O., Sato S. et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*. 2006; 441 (7089): 101–105. DOI: 10.1038/nature04734.
6. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020; 30 (5): 367–369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
7. de Lucena T.M.C., da Silva Santos A.F., de Lima B.R. et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14 (4): 597–600. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.025.
8. Mihm S. COVID-19: Possible impact of the genetic background in IFNL genes on disease outcomes. *J. Innate Immun*. 2020; 12 (3): 273–274. DOI: 10.1159/000508076.
9. Taghizadeh-Hesary F., Akbari H. The powerful immune system against powerful COVID-19: A hypothesis. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109762. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109762.
10. Andreasko E., Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol. Med*. 2020; 12 (6): e12465. DOI: 10.15252/emmm.202012465.
11. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 12 (4): 372. DOI: 10.3390/v12040372.
12. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20 (5): 277. DOI: 10.1038/s41577-020-0305-6.
13. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (8): 1603–1606. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1.
14. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» – активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР-1. *Евразийский союз ученых*. 2016; 5 (26): 61–63. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsiny-grippol-i-vaksigrip-aktivatory-ekspressii-genov-sistemy-vrozhdennogo-immuniteta-v-kletkah-ostroy-monotsitarnoy-leykemii-tnr1/viewer> / Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N. [Grippol and Vaxigrip vaccines – activators of gene expression of the innate immunity system in acute monocytic leukemia cells TNP-1]. *Evraziyskiy soyuz uchenykh*. 2016; 5 (26): 61–63. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsiny-grippol-i-vaksigrip-aktivatory-ekspressii-genov-sistemy-vrozhdennogo-immuniteta-v-kletkah-ostroy-monotsitarnoy-leykemii-tnr1/viewer> (in Russian).
15. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Вакцины «Гриппол», «Ваксигрип» и «Инфлювак» – индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; (5): 37–43. / Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V. et al. [Grippol, Vaxigrip and Influvac vaccines – inducers of innate and adaptive immunity factor genes in human blood cells]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014; (5): 37–43 (in Russian).
16. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата рибонуклеат натрия и его

- комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro*. *Молекулярная медицина*. 2015; (1): 12–17. / Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V. et al. [Simulation of signaling receptors gene expression and induction of synthesis of cytokines in human blood cells by drug Ribonucleat sodium and its combination with inactivated influenza vaccines]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015; (1): 12–17 (in Russian).
17. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. The impact of adjuvanted and nonadjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Saxena S.K., ed. *Influenza – therapeutics and challenges*. Chapter 5. London: IntechOpen; 2018: 83–109. DOI: 10.5772/intechopen.77006.
 18. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А. и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016; (5): 23–28. DOI: 10.36233/03729311-2016-5-23-28. / Khromova E.A., Akhmatova E.A., Skhodova S.A. et al. [Effect of influenza vaccines on subpopulations of blood dendritic cells]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; (5): 23–28. DOI: 10.36233/03729311-2016-5-23-28 (in Russian).
 19. Alexia C., Cren M., Louis-Pence P. et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: Clinical effects in breast cancer. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693.
 20. Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е. и др. Вакцинный адъювант Полиоксидоний® усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа. В кн.: *Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения: сборник научных трудов*. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2019: 363–365. / Talaev V.Yu., Matveichev A.V., Zaichenko I.E. et al. [Polyoxidonium® vaccine adjuvant enhances the immune response to low dose of influenza antigens]. In: [Scientific support of anti-epidemic protection of the population: urgent problems and solutions: Collected scientific papers]. N. Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2019: 363–365 (in Russian).
 21. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. и др. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский совет*. 2015; (16): 68–73. / Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M. et al. [Rational immunotherapy in the combination treatment of community-acquired pneumonia]. *Meditsinskiy sovet*. 2015; (16): 68–73 (in Russian).
 22. Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Зайцева Г.А. Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста. *Terra Medica Nova*. 2005; (3): 12–14. / Illek Ya.Yu., Galanina A.V., Zaytseva G.A. [The effectiveness of polyoxidonium in severe pneumonia in young children]. *Terra Medica Nova*. 2005; (3): 12–14 (in Russian).
 23. Аверкиев В.Л., Тарасенко В.С., Латышева Т.В., Аверкиева Л.В. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом. *Иммунология*. 2002; 23 (6): 359–363. / Averkiev V.L., Tarasenko V.S., Latysheva T.V., Averkiewa L.V. [Correction of immunological disorders in patients with pancreatic necrosis]. *Immunologiya*. 2002; 23 (6): 359–363 (in Russian).
 24. Гаврилюк В.П., Конопля А.И. Влияние иммуномодулирующих препаратов на течение аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия*. 2012; (4): 36–38. / Gavriilyuk V.P., Konoplya A.I. [Effect of immunomodulators on the clinical course of appendicular peritonitis in children]. *Detskaya khirurgiya*. 2012; (4): 36–38 (in Russian).
 25. Гординская Н.А., Пылаева С.И., Сидоркин В.Г., Аминев В.А. Влияние Полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных. *Иммунология*. 2002; (6): 363–365. / Gordinskaya N.A., Pylaeva S.I., Sidorkin V.G., Aminev V.A. [Effect of Polyoxidonium on the level of intoxication in burn patients]. *Immunologiya*. 2002; (6): 363–365 (in Russian).
 26. [Vyšetrovací algoritmus a medikamentózna liečba pacientov nad 65 rokov, pacientov so závažným priebehom a polymorbídnych pacientov počas hospitalizácie na infekčnom oddelení]. Available at: <https://korona.gov.sk/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-hospitalizovan%C3%AD-pacientiv-nad-65-rokov-lie%C4%8Dba-infekcne-oddelenia-verzia-2.0.pdf> (in Slovak). / [Examination algorithm and drug treatment of patients over 65 years of age, patients with severe course and polymorbid patients during hospitalization in the infection department]. Available at: <https://korona.gov.sk/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-hospitalizovan%C3%AD-pacientiv-nad-65-rokov-lie%C4%8Dba-infekcne-oddelenia-verzia-2.0.pdf> (in Slovak).
 27. Лусс Л.В., Мартынов-Радущинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет*. 2013; (11): 78–81. / Luss L.V., Martynov-Radushinskiy A.A. [Role and place of immunomodulation therapy in the treatment of infectious inflammatory diseases in combination with secondary immune deficiency]. *Meditsinskiy sovet*. 2013; (11): 78–81 (in Russian).
 28. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние Полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. *Иммунология*. 2002; (6): 343–346. / Masternak Yu.A., Luss L.V. [The effect of Polyoxidonium on the parameters of the immune status of elderly people]. *Immunologiya*. 2002; (6): 343–346 (in Russian).
 29. Парахонский А.П. Клинико-иммунологическая характеристика иммунной недостаточности у пожилых людей и ее коррекция. *Современные наукоемкие технологии*. 2008; (7): 89–90. / Parahonskiy A.P. [Clinical and immunological characteristics of immune deficiency and its correction in the elderly patients]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2008; (7): 89–90 (in Russian).
 30. Сербин А.С., Фомичев Е.В., Афанасьева О.Ю., Алешанов К.А. Иммунный статус больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на фоне иммунокорректирующей терапии. *Медицинский алфавит*. 2016; 2 (9 (272)): 65–67. / Serbin A.S., Fomichev E.V., Afanas'eva O.Yu., Aleshanov K.A. [Immune status of elderly patients with odontogenic phlegmon of maxillofacial region along with taking immuno-modulatory therapy]. *Meditsinskiy alfavit*. 2016; 2 (9 (272)): 65–67 (in Russian).
 31. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. *Лечащий врач*. 2017; (9): 66–76. / Nesterova I.V. [Interferon alpha preparations in clinical practice: when and how]. *Lechashchiy vrach*. 2017; (9): 66–76 (in Russian).
 32. Нестерова И.В. Врожденные и приобретенные интерферонопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии. *Детские инфекции*. 2017; 2 (16): 50–53. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-50-53. / Nesterova I.V. [Congenital and acquired interferonopathies: differentiated approaches to the interferon-

- corrective therapy]. *Detskie infektsii*. 2017; 2 (16): 50–53. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-50-53 (in Russian).
33. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014; 5: 162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.
 34. Чучалин А.Г., Александровский Ю.А., Аметова А.С. и др., ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: Эхо; 2015. Вып. XVI. / Chuchalin A.G., Aleksandrovskiy Ju.A., Ametova A.S. et al., eds. [Federal guidelines for the use of drugs (formulary system). Moscow: Ekho; 2015. Is. XVI (in Russian).
 35. Костинов М.П., ред. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех; 1997. / Kostinov M.P., ed. [Immunocorrection in Pediatrics: A Practical Guide for Physicians]. Moscow: Meditsina dlya vseh; 1997 (in Russian).
 36. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 44–48. / Meshcheryakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O. et al. [Local immunity levels in pregnant women with acute respiratory infection against the background of interferon therapy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 44–48 (in Russian).
 37. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b в форме геля на течение ОРВИ и состояние мукозального иммунитета у женщин в периоде гестации от 14 недель. *Вестник оториноларингологии*. 2014; (6): 50–53. DOI: 10.17116/otorino2014650-53. / Meshcheryakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O. et al. [The influence of gel-like recombinant interferon α -2b on the clinical course of acute respiratory infection and the state of mucosal immunity in the pregnant women]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014; (6): 50–53. DOI: 10.17116/otorino2014650-53 (in Russian).
 38. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К. и др. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона- α 2b при респираторных инфекциях у беременных. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; (2): 38–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-38-45. / Kostinov M.P., Lukachev I.V., Meshcheryakova A.K. et al. [Induction of effectors of innate and adaptive immunity in the process of therapy of topical form of recombinant interferon- α 2b during respiratory infections in pregnant]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017; (2): 38–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-38-45 (in Russian).
 39. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К. и др. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (1): 62–73. / Kostinov M.P., Lukachev I.V., Meshcheryakova A.K. et al. [Preventing complications in pregnant women with mild and moderate severity of acute respiratory infections]. *Epidemiologiya i vaktzinoprofilaktika*. 2018; 17 (1): 62–73 (in Russian).
 40. Краснов В.В. Грипп и ОРВИ: использование рекомбинантного интерферона для лечения и профилактики у детей. *Практика педиатра*. 2019; (1): 24–29. / Krasnov V.V. [Influenza and acute respiratory infections: the use of recombinant interferon for treatment and prevention in children]. *Praktika pediatria*. 2019; (1): 24–29 (in Russian).
 41. Sallard E., Lescure F.-X., Yazdanpranah Y. et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104791. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
 42. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E. et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (5): e20200653. DOI: 10.1084/jem.20200653.
 43. Соколова Т.М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б. и др. Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона. *Вопросы вирусологии*. 2005; 50 (2): 32–36. / Sokolova T.M., Uryvaev L.V., Tazulakhova Je.B. et al. [Individual changes of gene expression in the interferon system in human blood cells due to amixin and cycloferon]. *Voprosy virusologii*. 2005; 50 (2): 32–36 (in Russian).
 44. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике: обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75 (7): 40–44. / Bazhanova E.D. [Cycloferon: mechanism of action, functions and application]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (7): 40–44 (in Russian).
 45. Шульдьяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. и др. Использование индукторов интерферонов в клинике инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018; 63 (3–4): 28–36. / Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A. et al. [The use of interferon inducers in an infectious disease clinic]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2018; 63 (3–4): 28–36 (in Russian).
 46. Терешин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (2): 103–108. / Tereshin V.A., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V. [Efficacy of cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children and teenagers]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014; 59 (2): 103–108 (in Russian).
 47. Yin M., Zhang Y., Li H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides. *Front. Immunol.* 2019; 10: 145. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00145.
 48. Shim E.H., Choung S.Y. Inhibitory effects of *Solanum tuberosum* L. var. vitelotte extract on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2014; 66 (9): 1306–1316. DOI: 10.1111/jphp.12254.
 49. Kang M.A., Choung S.Y. Solanum tuberosum L. cv Hongyoung extract inhibits 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14 (4): 3093–3103. DOI: 10.3892/mmr.2016.5595.
 50. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (4): 196–205. DOI: 10.18821/1560-9529-201621-4-196-205. / Ashakher T., Krokhin A., Kuznetsova I. et al. [Effect of the preparation Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2016; 21 (4): 196–205. DOI: 10.18821/1560-9529-201621-4-196-205 (in Russian).

51. Фарбер И.М., Геппе Н.А., Рейхарт Д.В. и др. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияющие препараты Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (2): 115–120. / Farber I.M., Geppe N.A., Reykhart D.V. et al. [Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (2): 115–120 (in Russian).
52. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of Arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol. *Antiviral Res.* 2009; 81 (2): 132–140. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
53. Boriskin Y., Leneva I., Pecheur E., Polyak S.J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (10): 997–1005. DOI: 10.2174/092986708784049658.
54. Delogu I., Pastorino B., Baronti C. et al. In vitro antiviral activity of Arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. *Antiviral Res.* 2011; 90 (3): 99–107. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.03.182.
55. Brooks M.J., Burtseva E.I., Ellery P.J. et al. Antiviral activity of Arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J. Med. Virol.* 2012; 84 (1): 170–181. DOI: 10.1002/jmv.22234.
56. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Белякова Н.В. и др. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным химиопрепаратам. *Вопросы вирусологии*. 2009; (2): 24–28. / Burtseva E.I., Shevchenko E.S., Belyakova N.V. et al. [Monitoring of the sensitivity of epidemic influenza virus strains isolated in Russia to etiotropic chemical agents]. *Voprosy virusologii*. 2009; (2): 24–28 (in Russian).
57. Вартанян Р.В., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Малышев Н.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей дошкольного возраста препаратом Кагоцел®. *Медицинские новости*. 2015; 12 (255): 29–31. / Vartanyan R.V., Cheshik S.G., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A. [Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in preschool children by Kagocel®]. *Meditsinskie novosti*. 2015; 12 (255): 29–31 (in Russian).
58. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел® в комплексной терапии герпес-вирусных заболеваний. *Фарматека*. 2014; 3 (276): 23–29. / Zuykova I.N., Shul'zhenko A.E., Shchubelko R.V. [Interferon inducer Kagocel® in the complex treatment of herpes virus diseases]. *Farmateka*. 2014; 3 (276): 23–29 (in Russian).
59. Ma C., Sacco M.D., Hurst B. et al. Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Res.* 2020; 30 (8): 678–692. DOI: 10.1038/s41422-020-0356-z.
60. Scott I.C., Hider S.L., Scott D.L. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: How real is the risk? *Drug Saf.* 2018; 41 (7): 645–653. DOI: 10.1007/s40264-018-0651-5.
61. Mehta P., Ciurtin C., Scully M. et al. JAK inhibitors in COVID-19: the need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (3): 2001919. DOI: 10.1183/13993003.01919-2020.
62. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: Suggested effects of Azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev. Rep.* 2020; 16 (3): 434–440. DOI: 10.1007/s12015-020-09976-7.
63. Liu C., Zhu D. Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19. *Med. Drug Discov.* 2020; 7: 100056. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100056.

Поступила 16.06.20

Received: June 16, 2020

Информация об авторах / Author Information

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov – Doctor of Medicine, Professor, Head of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera Professor; Professor at the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Маркелова Елена Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 245-07-00; e-mail: markev2010@mail.ru

Elena V. Markelova – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education 'Pacific State Medical University', Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 245-07-00; e-mail: markev2010@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, директор, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Oksana A. Svitich – Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Head of Molecular Immunology Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Полищук Валентина Борисовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polischhook@mail.ru; (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>)

Valentina B. Polishchuk – Candidate of Medicine, Lead Researcher of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: polischhook@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>)