

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.С. Смирнов^{1,2}, Арег А. Тотолян¹

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² АО МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обзор посвящен анализу средств иммуномодулирующей терапии при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Как известно, существует очень ограниченный арсенал относительно эффективных средств и методов профилактики и лечения COVID-19. Цель подготовленного обзора литературы — проанализировать некоторые терапевтические подходы к терапии COVID-19 с позиций воздействия на систему врожденного иммунитета. Одним из средств с доказанной терапевтической эффективностью является серотерапия плазмой, полученной из крови выздоравливающих больных. Показано, что переливание плазмы сопровождается сокращением вирусной нагрузки и купированием симптомов заболевания. Недостатком серотерапии является ограниченное количество потенциальных доноров плазмы и значительное варьирование содержания в донорской плазме титров специфических антител. Другим подходом к терапии является применение инженерных моноклональных антител против определенных антигенных детерминант вируса, чаще всего против поверхностного спайк-антигена. Антитела, блокирующие этот антиген, способны предотвратить проникновение вируса в клетку и развитие манифестной инфекции. Кроме того, имеются моноклональные антитела, предотвращающие выработку или связывающие избыточное количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF α и др. Некоторые из подобных антител (тоцилизумаб) уже испытаны при COVID-19, другие пока проходят исследования и испытания. Определенным прорывом в терапии стали хорошо известные препараты хлорохин и дигидрохлорохин, показавшие себя эффективными средствами противовирусной, противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии. Наконец, был предложен новый поликомпонентный иммуномодулирующий препарат Цитовир-3, уже прошедший клинические испытания и рекомендованный к применению при профилактике и терапии гриппа и ОРВИ, который может найти свое место при профилактике COVID-19, поскольку возбудитель SARS-CoV-2 также относится к возбудителям острых респираторных вирусных инфекций. Таким образом, в арсенале средств профилактики и лечения COVID-19 имеются препараты для иммуномодулирующей терапии и профилактики иммунных нарушений, развивающихся в ответ на внедрение патогенного вируса и снижающих риск возможного ущерба. Правильное и научно обоснованное их применение позволит повысить эффективность борьбы с пандемией коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19, серотерапия, плазма реконвалесцентов, моноклональные антитела, хлорохин, дигидрохлорохин, Цитовир-3.

SOME OPPORTUNITIES FOR IMMUNOTHERAPY IN CORONAVIRUS INFECTION

Smirnov V.S.^{a,b}, Totolian Areg A.^a

^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b JSC MBNPK "Cytomed", St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Here we review means of immunomodulatory therapy for coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). It has been appreciated that highly limited arsenal of relatively effective means and methods of prevention and treatment of the COVID-19 pandemic is available. The goal of our study was to analyze some therapeutic approaches

Адрес для переписки:

Смирнов Вячеслав Сергеевич
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 911 948-59-22 (моб.).
E-mail: vssmi@mail.ru

Contacts:

Vyacheslav S. Smirnov
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 911 948-59-22 (mobile).
E-mail: vssmi@mail.ru

Библиографическое описание:

Смирнов В.С., Тотолян Арег А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 446–458. doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470

Citation:

Smirnov V.S., Totolian Areg A. Some opportunities for immunotherapy in coronavirus infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 446–458. doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470

based on available publications for COVID-19 treatment viewed from acting via innate immunity system. Convalescent plasma serotherapy represents one of the means with verified therapeutic efficacy that was accompanied with decreased viral load and relief of the disease symptoms. The drawback of serotherapy results from limited number of potential plasma donors and profound variety in amount of SARS-CoV-2-specific antibodies found in donor plasma. Another approach to COVID-19 therapy is based on using monoclonal antibodies engineered to target specific virus antigenic determinants, most often surface spike antigen. Antibodies blocking such antigen are able to prevent virus entrance into target cells and development of overt infection. On the other hand, there are monoclonal antibodies abrogating production or binding of excessive amounts of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF α , etc., some of which (tocilizumab) have been already tested in COVID-19 therapy, whereas the remaining preparations are being currently investigated and tested. A certain breakthrough in COVID-19 therapy was provided by the well-known drugs chloroquine and dihydrochloroquine, which have proven to be effective as antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory means. Finally, a new multi-component immunomodulatory preparation Cytovir-3 has been proposed already passed clinical trials and recommended for use in prevention and treatment of influenza and SARS and might have found its own niche in preventing COVID-19, as SARS-CoV-2 also belongs to the group of acute respiratory viruses. Thus, the arsenal of means for COVID-19 prevention and treatment contains the drugs for immunomodulatory therapy and prevention of immune-related disorders developing in response to invasion pathogenic viruses and lowering a risk of possible damage. Hence, correct and scientifically justified use of such remedies will increase overall effectiveness of fight against the coronavirus pandemic.

Key words: coronavirus, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19, serotherapy, plasma of convalescents, monoclonal antibodies, chloroquine, dihydrochloroquine, Cytovir-3.

Введение

В декабре 2019 — январе 2020 гг. была зарегистрирована третья за последние 20 лет вспышка коронавирусной инфекции (CoV), названная COVID-19 (аббревиатура от слов COronaVirus Disease) [87]. В отличие от двух предыдущих она получила повсеместное распространение и затронула большинство стран мира, что послужило для ВОЗ основанием объявить пандемию CoV [20, 34, 74]. COVID-19 характеризуется заметной контагиозностью при сравнительно невысокой летальности в пределах 1–6% [74, 75, 79].

Несмотря на почти двадцатилетнюю историю патогенных CoV, методы их профилактики и лечения вызываемых ими заболеваний до сих пор, по существу, не разработаны. В качестве одной из причин такого положения могут быть особенности патогенеза CoV-инфекции и стремительное развитие пандемии, которые могли затруднить эффективность проводимых исследований.

Как известно, первичными воротами инфекции является однослойный эпителий легочных альвеол, куда вирус может внедриться пятью разными способами [3]. Наиболее типичным считается связывание спайк-белка (SP) CoV с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) [15, 53]. Кроме ACE определенное значение в процессе инвазии SARS-CoV играет CD147, известный также как BASIGIN [81]. Наружная мембрана проникшего в эндосому вируса сливается с эндосомальной мембраной и высвобождает РНК вируса в цитоплазму, где происходит репликация вируса, сборка вирионов и целый каскад событий, сопровождающихся формированием воспалительного ответа [25, 32, 46, 52, 53].

Первичными отвечающими клетками, где происходит экспрессия и последующая секре-

ция провоспалительных цитокинов, являются альвеолоциты II порядка. Наряду с секрецией IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-8, IL2R, часть альвеолярного эпителия подвергается пироптотической гибели, продукты которой поглощаются гранулоцитами, моноцитами/макрофагами. Мигрировавшие поли- и мононуклеары в свою очередь активируются на дальнейшую секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов; одновременно с активацией воспалительных клеток наблюдается повышение проницаемости интерстициальных капилляров, что приводит к утечке из них плазмы и формированию локального отека [3, 32]. По мере развития и распространения воспалительного процесса вирус инфицирует дендритные клетки и различные субпопуляции мононуклеарных фагоцитов. При этом создаются условия для развития вирусемии, то есть генерализации инфекции, секреция цитокинов приобретает неконтролируемый характер, и в сыворотке крови значительно возрастает концентрация IFN γ , IL-1, IL-6, IL-12 и TGF β , CCL2, CXCL10, CXCL9 и IL-8, иными словами, первичная воспалительная реакция переходит в новую фазу — фазу цитокинового шторма [13, 91, 92]. Клинически это проявляется гипертермией, сухим кашлем, нарастанием дыхательной недостаточности, переходящей в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), развиваются признаки нефропатии, а усиливающиеся гемодинамические нарушения и явления коагулопатии сопровождаются формированием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [35, 84, 94, 98].

В этой связи решающее значение приобретает адекватная терапия, направленная на купирование неконтролируемого процесса, индуцированного не столько вирусемией, сколько связанным с ней воспалением, которое имеет четкую связь с возрастом больного COVID-19. В иссле-

дованиях на животных и наблюдениях на людях отчетливо показано существенно более тяжелое течение воспаления у пожилых субъектов, при том что динамика вирусемии у пожилых и молодых приматов не показывает существенных различий [51, 73].

Из этого следует вполне определенная, на наш взгляд, гипотеза о том, что противовоспалительное лечение, в том числе направленное на «гашение» цитокинового шторма, для пожилых пациентов с COVID-19 может оказаться более приоритетной с позиции выживания, чем прямая терапия, направленная на элиминацию вируса. Одним из решений данной проблемы может стать использование иммуномодулирующей терапии, способной угнетать избыточные воспалительные реакции, восстанавливая таким образом гомеостатическую регуляцию нарушенных регуляторных функций. В этой связи авторы обзора попытались оценить некоторые средства снижения воспаления и ассоциированного с ним цитокинового шторма, уже прошедшие ту или иную клиническую апробацию (серотерапия плазмой реконвалесценто́в, моноклональные антитела, хлорохин и дигидрохлорохин), а также Цитовира-3, испытанного при других острых респираторных вирусных инфекциях и предлагаемого в качестве возможного терапевтического средства профилактики и/или терапии CoV.

Эффективность применения плазмы и сыворотки реконвалесценто́в

Несмотря на почти двадцатилетнюю историю CoV, вопросы профилактики и лечения инфекции остаются практически неразработанными. Существуют различные методы терапии, имеющие больший или меньший уровень доказательности. В последнее время на фоне глобальной пандемии COVID-19 появляются разнообразные методы лечения, среди которых, возможно, окажется один наиболее эффективный, который станет своего рода золотым стандартом. А пока таковой отсутствует, определенное внимание привлекает метод трансфузионной терапии плазмой или сывороткой пациентов, выздоравливающих после COVID-19. Считается, что переливание реконвалесцентной плазмы может быть полезным при лечении больных тяжелыми формами респираторных вирусных инфекций. Показано, что применение реконвалесцентной плазмы сопровождается значительным сокращением продолжительности пребывания таких пациентов в стационаре [50].

Аналогичным образом при COVID-19 пассивная серотерапия плазменными антителами способна обеспечить защиту посредством нейтрализации патогенного вируса, при этом вероятны и другие механизмы, такие, например, как фагоцитоз и антителозависимая клеточная

цитотоксичность [12]. Интересно, что пассивная серотерапия считается более эффективной при профилактическом или раннем терапевтическом применении сразу после начала манифестации. Естественно, что для максимальной эффективности серотерапии необходимо вводить достаточное количество антител, с тем чтобы они циркулировали в крови от нескольких недель до месяца [12]. С другой стороны, важное значение имеет качество переливаемой плазмы или сыворотки с точки зрения содержания в ней антител в высоких титрах. К сожалению, достичь этого удается далеко не всегда, поскольку титры антител у пациентов-доноров могут варьировать в широких пределах [7]. Относительно объема серотрансфузии, необходимая доза должна варьировать в пределах 500 мл. В этом случае возможно снижение вирусной нагрузки по RT-PCR с $500\text{--}600 \times 10^8$ копий вируса/мл до нуля в течение первых суток после переливания, а выявленные рентгенологические изменения в легких могут купироваться примерно за 4 дня до выписки из стационара [93]. Авторы также отметили, что одна из пациенток, получивших реконвалесцентную плазму, впоследствии забеременела и через 13 мес. родила здорового ребенка, при этом анти-SARS-CoV-антитела, были обнаружены как у матери, так и у младенца после родов. Это наблюдение свидетельствует, что пассивная серотерапия способствует продолжительной циркуляции анти-CoV-антител, по крайней мере в течение нескольких месяцев. Однако оно не согласуется с мнением Y.M. Arabi и соавт. [7], показавшими, что в крови пациента, перенесшего MERS-CoV, антитела, определенные в ELISA и методом непрямой иммунофлюоресценции после выздоровления, снижались до нуля уже через 9–10 мес. Трудно дать этому факту определенную оценку, но не исключено, что это могло быть особенностью конкретных пациентов или самого вируса.

В последнее время внимание к серотерапии усилилось в связи со вспышкой COVID-19. Показано, что плазма реконвалесцента использовалась как последнее средство для того чтобы компенсировать ухудшающееся состояние больного с COVID-19, даже на фоне применения метилпреднизолона [14]. Считается, что плазма реконвалесценто́в может подавлять виремию [63].

Хотя многоцентровых масштабных исследований эффективности применения плазмы реконвалесценто́в для лечения SARS-CoV-2 пока еще не проводилось, тем не менее серьезное осложнение эпидемической обстановки побудило Food and Drug Administration (FDA, США) одобрить применение плазмы от выздоровевших пациентов для лечения людей, которые находятся в критическом состоянии с COVID-19, при условии, что врачи получают разрешение по телефону [19]. Согласно опубликованному распоряжению FDA, «...плазма должна быть взята у вы-

здоровевших пациентов, которые могут сдавать кровь, у которых не было симптомов в течение 14 дней, и у них были отрицательные результаты при тестах на COVID-19».

Таким образом, в литературе существует единое мнение относительно возможности применения плазмы выздоравливающих в качестве последнего средства терапии COVID-19, применяемого тогда, когда все иные средства оказываются неэффективными. Вместе с тем следует отдавать отчет в том, что серотерапия по понятным причинам никогда не станет массовым терапевтическим приемом. Во-первых, для получения плазмы необходимо взять кровь у донора, причем донор должен соответствовать определенным требованиям по состоянию здоровья, наличию сопутствующих заболеваний, возрасту и др. Он не должен быть носителем коронавируса, наконец, необходимо его добровольное согласие на взятие крови, объем которой будет ограничен скорее всего 250 мл, максимум 500 мл.

При переливании плазмы от донора-реконвалесцента больному реципиенту необходимо также учитывать феномен антителозависимого усиления (англ. antibody-dependent enhancement, ADE). Смысл этого феномена состоит в том, что ненейтрализующие антитела, продуцирующиеся после инфекции, вакцинации или серотерапии, могут усиливать течение последующей инфекции [40, 96]. Показано в частности, что антитела выживших после перенесенной лихорадки Эбола обладают ADE против гомологичных или гетерологичных филловированных вирусов, что проявлялось в усилении тяжести инфекции после серотерапии [40]. Аналогичный феномен был выявлен у SARS-CoV, при этом основная роль в этом феномене принадлежит антителам против SP [37]. В частности, иммуноглобулин (Ig) класса G из мышиной сыворотки усиливал инфекцию SARS-CoV *in vitro* в культуре клеток Раджи при повышении его концентрации [95]. По отношению к COVID-19 указанный феномен до недавнего времени отмечен не был, что могло быть связано с недостаточностью сведений об эффективности применения плазмы реконвалесцентов. Эта проблема получила определенное разрешение только в последнее время. Так, J.A. Tetro [76] считает, что ADE неблагоприятно влияет на иммунный процесс и может усиливать воспаление, лимфопению, цитокиновый шторм, став, таким образом причиной летального исхода. Следует отметить, что ADE может развиваться не только вследствие трансфузии плазмы, содержащей ненейтрализующие антитела, но и некоторых форм вакцинных препаратов, что необходимо учитывать при разработке вакцин против патогенных CoV человека. Определенным способом преодоления данной проблемы может стать применение инженерных моноклональных антител, которые обладают более высокой специфичностью к определенным эпитомам вируса.

Моноклональные антитела

Исследования патогенеза, течения и исхода SARS-CoV показало, что гуморальный иммунитет играет ведущую роль в течении и исходе заболевания. В этой связи одним из активно разрабатываемых направлений является применение моноклональных антител (МКАТ) к отдельным эпитомам вируса. Применение МКАТ является в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений противoinфекционной терапии. Это обусловлено двумя основными причинами: технологичностью промышленного производства и высокой специфичностью. Как известно, возможности применения сыворотки или плазмы ограничены наличием реконвалесцентов, медицинскими показаниями, позволяющими взятие у донора ограниченного объема крови, согласием реконвалесцента, ослабленного заболеванием, на подобного рода медицинское вмешательство. В этом смысле МКАТ, секретируемые клеточными продуцентами и подвергающиеся аффинной очистке, лишены всех перечисленных выше недостатков

Разработано множество МКАТ, применяемых для терапии широкого круга заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Так, хорошую терапевтическую активность показали МКАТ, способные специфически связываться с SP [102]. Это направление получило мощный импульс к разработке в результате появления нового вируса SARS-CoV-2. В работе Z. Zheng, и соавт. [100], описан МКАТ A19, способный обнаруживать SP SARS-CoV и SARS-CoV-2 в инфицированных клетках. Авторы считают, что эти перекрестно реагирующие МКАТ, могут быть использованы для разработки диагностических тестов для обоих вирусов. Следует отметить, что в основе действия МКАТ к SP лежит высокоаффинное связывание с рецептор-связывающим доменом (англ. Receptor Binding Domain, RBD), что предотвращает инвазию вируса в клетку хозяина (рис. 1, вклейка, с. 1) [86, 102].

Нейтрализующие антитела

Результатом действия анти-SP МКАТ может быть нейтрализация инвазивной способности вируса, при этом возможность формирования патологического процесса снижается, так как альтернативные пути вирусной инвазии существенно менее эффективны. И поскольку активность вируса подобным образом нейтрализуется, то соответствующие МКАТ названы нейтрализующими (NA) [102]. По состоянию на март 2020 г. описано, по меньшей мере, 11 NA для SARS-CoV и 14 — для MERS-CoV [69]. Немного сложнее обстоит вопрос с МКАТ к SARS-CoV-2. Прошло не так много времени, и пока получить спектр анти-COVID-19 МКАТ еще не удалось. Проблема осложняется тем, что имеющиеся МКАТ, нацеленные на SP к SARS-CoV, не всегда

связываются с аналогичным белком SARS-CoV-2. Так, например, два МКАТ (m396, CR3014), способных сильно связываться с RBD SP SARS-CoV, не удалось связать со SP SARS-CoV-2, в то время как другое МКАТ (CR3022) эффективно связывалось с обоими CoV [77, 97]. Дополнительные исследования позволили авторам сделать вывод о том, что в отличие от других МКАТ против SARS-CoV CR3022 распознает эпитоп, не перекрывающийся сайтом связывания SP SARS-CoV-2 с ACE2 клетки-хозяина [31, 77].

МКАТ против N белка CoV

Кроме NA против RBD SP разрабатывались МКАТ к N-протеину (NP) CoV. Всего было разработано 6 МКАТ, названных N-17-13, N-30-12, S-39-2, S-125-2, S-144-3 и S-162-2, представляющих собой IgG1 [68]. Все созданные МКАТ оказались высокоспецифичными к N-белку SARS-CoV и не вступали в перекрестные реакции с другими CoV, например, с HCoV-OC43, 229E и NL63. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать разработанные МКАТ для использования в диагностике NP SARS-CoV сэндвич-методом ELISA.

Среди множества разнообразных факторов, образующих систему гуморального иммунного ответа, NA, направленные на RBD SP, играют в этих процессах ведущую роль [18]. Собственно, NA представляют собой одну из разновидностей МКАТ, получаемых с помощью нескольких молекулярно-биологических приемов, среди которых можно упомянуть гибридную технологию, использование фагового дисплея, иммортализацию В-клеток выздоравливающих больных [17, 78].

Терапевтические МКАТ

Тоцилизумаб

Описанные выше МКАТ, как правило, еще не прошли окончательной регистрации в качестве терапевтических средств или изначально, предназначались для разработки высокоспецифических диагностикумов. В отличие от этого Тоцилизумаб, представляющий собой препарат рекомбинантного гуманизированного МКАТ класса IgG1, направленного против мембраносвязанных и растворимых рецепторов интерлейкина-6 (IL-6R), одобренный FDA в качестве средства для лечения ревматоидного артрита и высвобождения цитокинов [39, 70], был испытан при лечении COVID-19 [33].

Известно, что цитокиновый шторм определяется неконтролируемой секрецией провоспалительных цитокинов IFN γ , IL-1, IL-6, IL-12 и TGF β , CCL2, CXCL10, CXCL9 и IL-8 [13]. Это обстоятельство является одной из ведущих предпосылок повышенной смертности от COVID-19. В этой связи вполне понятной была предпринятая попытка снизить выраженность цитокинового шторма посредством назначения коммер-

ческого препарата МКАТ — Тоцилизумаба — показавшего свою эффективность при терапии воспалительных заболеваний иного генеза [70]. Выбор IL-6 среди широкого спектра провоспалительных цитокинов в известной степени был обусловлен обнаруженной у больных с тяжелой формой COVID-19 повышенной генерации патогенных Th-клеток с фенотипом (GM-CSF⁺IFN γ ⁺) и воспалительных моноцитов (CD14⁺CD16⁺), активно экспрессирующих IL-6 [28]. В серии исследований, выполненных в феврале 2020 г. в Китае, у пациентов, получавших Тоцилизумаб, отмечено быстрое купирование лихорадочной реакции, нормализация рентгенологической картины и улучшение дыхательной функции легких. Отмеченное достоверное увеличение содержания IL-6 и D-димера у умерших пациентов, по сравнению с выжившими, свидетельствует о нарастании цитокинового шторма, коагулопатии и возможном развитии ДВС [101].

Китайские исследователи считают, что Тоцилизумаб особенно показан при лечении критических случаев течения COVID-19, сопровождающегося повышением уровня IL-6. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата не должна превышать 800 мг (8–14 мг/кг) [цит. по: 54].

МКАТ-ингибиторы TNF α

В связи с ведущей ролью воспалительного ответа, а в тяжелых случаях — сопровождающего его цитокинового шторма, продолжается поиск средств антицитокиновой терапии, среди которых определенное внимание привлекают другие МКАТ, помимо ингибитора IL-6R — тоцилизумаба. Среди подобных средств следует упомянуть блокаторы TNF α . Антитела против TNF α существуют уже более 20 лет и насчитывают несколько брендов, применяемых при ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника или анкилозирующем спондилите [64]. Учитывая, что цитокиновый шторм — центральное событие COVID-19, в котором одну из ведущих ролей играет TNF α , исследования соответствующих антицитокиновых МКАТ представляется совершенно оправданным. Экспериментальные исследования на мышах, инфицированных вирусом гриппа и вирулентным респираторно-синцитиальным вирусом, показали, что применение анти-TNF α МКАТ сопровождалось уменьшением потери веса животных и сокращением продолжительности заболевания [36]. Кроме экспериментальных исследований влияния анти-TNF α МКАТ, имеется обширный опыт их клинического использования. В этой связи логичным представляется исследование возможности применения ингибиторов TNF α при COVID-19 [26]. Авторы считают, что в их распоряжении имеются хотя и косвенные, но надежные доказательства в поддержку клинических испытаний анти-TNF α -терапии пациентов с COVID-19. Учитывая вы-

сокий риск развития ОРДС даже в первые дни заболевания, авторы предлагают начинать лечение МКАТ к TNF α , например, в виде инфликсимаба, как можно раньше. Если при этом будут получены предварительные данные о пользе и безопасности подобной терапии, то, по мнению авторов, пациентов в ряде случаев можно перевести на внебольничный режим применения препарата под соответствующим контролем [26]. Применение инфликсимаба под тщательным клиническим наблюдением считается относительно безопасным, хотя и не исключает развитие различных нежелательных реакций, в том числе активацию оппортунистических инфекций, дополнительную активацию цитокинового шторма, анафилактических реакций, формирование гиперчувствительности замедленного типа и др. [47, 56, 57].

Меплазумаб

Как уже было отмечено, ACE2 считается ключевым, но не единственным рецептором для инвазии SARS-CoV-2. Недавние исследования показали, что у него имеется еще одна возможность внедрения в клетку посредством связывания SP с рецептором CD147 [5]. Проведенный авторами анализ поверхностного плазмонного резонанса выявил взаимодействие CD147 и RBD SP с константой аффинности $1,85 \times 10^{-7}$ М. Известно, что CD147 широко экспрессируется на клетках рака шейки матки, рака молочной железы, рака эндометрия, рака печени, системной красной волчанки и целого ряда других заболеваний [88]. Естественно, что эти свойства рецептора неизбежно превращают его в мишень для терапевтических вмешательств, реализующихся посредством специфических МКАТ [55]. Одно из таких МКАТ — меплазумаб — гуманизированное антитело против CD147, показавшее способность предотвращать проникновение вирусов SARS-CoV-2 в клетки-хозяина, ингибируя или полностью подавляя развитие инфекции [85]. Исследования в этом направлении продолжаются.

В обзоре приведено только несколько примеров возможных подходов к антицитокиновой терапии МКАТ. Думается, что эти возможности значительно шире, причем МКАТ могут быть эффективным средством как для диагностики, так и для терапии COVID-19, хотя для большей части терапевтических МКАТ это пока еще теоретические возможности. Клинические исследования в этом направлении только начинаются. Вместе с тем нужно помнить о присущем терапии МКАТ риске развития побочных реакций и тщательно оценивать соотношение «польза/риск».

Другие средства иммуномодулирующей терапии

Одним из вероятных вариантов терапии COVID-19 может быть химиотерапия патогенетической направленности, не связанная с при-

менением МКАТ. В основе такого подхода лежит не императивная цель уничтожения вируса, которая решается прямыми противовирусными средствами, а компенсация и/или реабилитация нарушенных возбудителем критических функций организма восприимчивого хозяина, в том числе и разнообразных нарушений врожденной и адаптивной иммунных систем. Как неоднократно было отмечено, CoV-инфекция сопровождается широким спектром гомеостатических нарушений, таких как острая респираторная недостаточность, перерастающая в ОРДС, нефропатия, лимфопения, цитокиновый шторм и коагулопатии вплоть до ДВС и др. [3, 13, 41, 45, 67]. В этой связи обсуждение применений существующих препаратов для иммуномодулирующей терапии противовоспалительной направленности может оказаться оптимальным вариантом выбора на фоне отсутствия специфических противовирусных средств.

Хлорохин и его производные

Хлорохин представляет собой ацидотропную форму хирина, синтезированную как заменитель природного соединения хирина. Препарат более 70 лет применяется при лечении малярии, однако эффективность его по этому показанию постепенно снижалась вследствие быстрого развития резистентности к химиопрепарату малярийного плазмодия. Синтез его производного дигидрохлорохина не сильно изменил ситуацию. Вместе с тем в процессе исследования соединения были выявлены многочисленные факты, свидетельствующие о возможности использования хлорохина и его производных при лечении широкого круга заболеваний. Так, была установлена активность препарата при лечении системной красной волчанки, аутоиммунных заболеваний и множества разнообразных вирусных инфекций [27, 42, 48, 58, 66]. Казалось бы, столь широкий спектр фармакологической активности хорошо известного соединения не мог не вызвать интереса к оценке противовирусной активности при CoV, особенно на фоне первой вспышки атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV в 2003 г. Так, уже в ноябре 2003 г. была опубликована статья А. Savarino и соавт. [65], в которой авторы выдвинули гипотезу о том, что хлорохин может быть эффективен при клиническом ведении больных SARS-CoV. Работы, выполненные в нескольких исследовательских группах, полностью подтвердили правомерность этой гипотезы, а также позволили сформулировать и доказать механизм действия хлорохина и его производных (рис. 2, вклейка, с. 1) [21, 38, 80].

Хлорохин оказывает сильное противовирусное действие уже на первых фазах фиксации вируса на восприимчивой клетке. Так, было установлено, что препарат препятствует терминальному гликозилированию ACE2, что сопровождается нарушением процесса связы-

вания между SP и рецептором клетки хозяина, предотвращает инвазию вируса с последующей блокировкой дальнейших внутриклеточных событий [80]. Показано максимальное ингибирование инфицирования CoV клеток Vero при введении хлорохина в течение первых 3-х часов в дозе $4,4 \pm 1,0$ мкМ, если препарат вносили сразу после вирусной абсорбции. Если хлорохин вносили через 3–5 ч после абсорбции вируса, ингибирующее действие еще наблюдалось, но при этом требовалась более высокая доза ингибитора. Однако ACE2 — не единственный рецептор, гликозилирование которого угнетает инвазию патогенных CoV. Показано, что ганглиозидсвязывающий домен, занимающий 111–158 позицию N-концевого домена белка SARS-CoV-2, может улучшать прикрепление вируса к липидным рафтам и облегчать контакт с ACE2, однако в присутствии хлорохина эта способность вируса полностью утрачивается [24].

Кроме ингибирования рецепторного связывания, хлорокин воздействует и на внутриклеточные пути метаболизма вируса (рис. 2). Учитывая, что вирион в связке с ACE2 или CD147 мигрирует в эндосому, то в результате цепи событий мембрана вируса сливается с эндосомальной мембраной, вирусная РНК мигрирует в цитоплазму, копирует парную цепь и трансдуцируется в эндоплазматическую сеть для последующей репликации и сборки [83]. Все эти процессы требуют подкисления эндосомы и цитоплазмы. Между тем хлорохин и дигидрохлорохин являются слабыми основаниями, которые сдвигают внутриклеточный pH в щелочную зону до уровня, при котором описанные выше реакции угнетаются, а какие-то совсем останавливаются [22, 65].

Помимо процессов транскрипции и репликации вируса, в клетке накапливаются продукты вирусного метаболизма, распознаваемые TLR 3/7, после чего сигнал трансдуцируется по регуляторному каскаду, конечным событием которого является синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-18, TNF α [44]. Большинство из них секретируется в протоформе и для их созревания необходимо формирование полипротеинового комплекса NLRP3 инфламмосомы, которая также формируется при кислой реакции цитоплазмы [2, 3, 72]. Исследования показали, что хлорохин снижает высвобождение IL-1 β , ингибирует созревание pro-TNF в зрелую молекулу TNF α , а также ингибирует экспрессию генов IL-6 и IL-12 [22].

Таким образом, приведенные данные убедительно свидетельствуют в пользу важности иммуномодулирующего действия хлорохина, реализуемого через подавление провоспалительных механизмов, таких как активация экспрессии и синтеза провоспалительных цитокинов и NLRP3-инфламмосомы [3]. Эти фармакологические активности в сочетании со способностью хлорохина и его аналогов подавлять инвазию вируса в клетку и последующее высвобождение ви-

русной РНК свидетельствует о перспективности применения семейства хлорохиновых синтетических аналогов хинина для терапии COVID-19. Можно предположить, что оптимальное время применения препаратов — начальные фазы манифестации инфекции, когда вирусная нагрузка еще не достигла максимального уровня и вирусемия не приобрела распространенного характера. Важно начать введение хлорохина до развития ОРДС, сопровождающегося тяжелыми дыхательными расстройствами, которые могут потребовать назначения антигипоксантов, кислородных ингаляций или даже перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. Временно принятая схема терапии предусматривает применение хлорохина в дозе 500 мг внутрь 2 раза в день, при котором серьезных побочных реакций на хлорохинфосфат у пациентов не отмечалось [54]. Существует представление о несколько большей токсичности хлорохина перед его гидроксильным производным, однако в сравнительном двухэтапном исследовании *in vitro* на клетках было показано, что активность гидроксихлорохина (EC_{50} 0,72 мкМ) была в 7,6 раза выше, чем хлорохина (EC_{50} 5,47 мкМ) против SARS-CoV-2 [90]. Интересный опыт применения дигидрохлорохина по 200 мг каждые 8 часов опубликованы в работе P. Gautret и соавт. [30]. По данным авторов клинический эффект, оценивавшийся по проценту эрадикации SARS-CoV-2 на 6-й день лечения, составил 70%, при 12,5% в контрольной группе ($p = 0,001$).

Как бы то ни было, терапия COVID-19 хлорохином получила признание в Китае, США [29, 43], и на данный момент решается вопрос терапевтического применения препарата в других странах. В Китае продолжают клинические испытания, направленные на разработку оптимальной схемы лечения COVID-19 хлорохином и его производными [16].

Появляющиеся в последнее время публикации о заметной токсичности хлорохина и гидроксихлорохина зачастую связаны с высокой дозой и/или продолжительностью применения при лечении тех или иных заболеваний, особенно при совместном применении с метформином или азитромицином 60, 61, 82]. В то же время в других исследованиях подобной токсичности не выявлено [49]. Неоднократно было показано, что принятые терапевтические дозы препаратов, особенно при сравнительно коротких курсах применения, были вполне безопасны и не вызывали существенных побочных или нежелательных реакций на фоне явно позитивных терапевтических результатов у больных COVID-19 [60, 62, 71]. Как справедливо указывают S. Rawaf и соавт. [62], «хлорохин и гидроксихлорохин обычно безопасны и хорошо переносятся в обычных дозировках, но могут быть чрезвычайно токсичными при передозировке». Таким образом, можно согласиться с тем, что хлорокин и, особенно, гидроксихлорокин являются приемлемой терапев-

тической альтернативой при отсутствии иных, более эффективных лечебных препаратов и точном соблюдении безопасных доз и схем применения. При этом ни хлорохин, ни его производное гидроксихлорокин не относятся в полной мере к препаратам иммуномодулирующей направленности, хотя и проявляют отчетливое противовоспалительное действие. Включение этих препаратов в терапию COVID-19 в известной степени обусловлено наблюдающимся эффектом, актуальным в текущей эпидемиологической ситуации.

Цитовир-3 (медицинская гипотеза)

В обзоре представлен ряд очевидных примеров иммуномодулирующей терапии COVID-19, предложенных для аттенуации самого очевидного признака — цитокинового шторма. Разумеется, приведенными примерами далеко не исчерпывается весь арсенал имеющихся средств. К числу вероятных способов профилактики воспалительной реакции при COVID-19 может быть отнесен прием поликомпонентного лекарственного препарата Цитовир-3, внедренного в клиническую практику в качестве средства для профилактики и раннего лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), к числу которых относятся и грипп, и CoV [2]. Препарат состоит из 3-х компонентов: глутамил-триптофана, бендазола и аскорбиновой кислоты в соотношении 1:40:100, производится в 3-х лекарственных формах — порошок, сироп и капсул, предназначенных для перорального приема.

Первый компонент, натриевая соль глутамил-триптофана (глу-трп), обладает свойствами тимомиметика, способен стимулировать экспрессию эндосомальных TLR 3, 7, 9 и снизить выработку TNF α и IL-6A в культурах клеток F231 [2, 4]. Другой компонент — 2-бензилбензимидазол гидрохлорид (бендазол) ингибирует NF- κ B, причем бензимидазольный каркас выполняет функцию фармакофора [9]. Показано также, что бендазол снижает утечку ионов K⁺ и вероятно уменьшает внутриклеточное содержание ионов Ca²⁺ [1]. Последний компонент, аскорбиновая кислота, обладает выраженными антиоксидантными свойствами, способностью усиливать пролиферацию и дифференцировку T- и B-клеток, а также угнетать активацию фактора транскрипции NF- κ B и последующую экспрессию IL-1 и TNF α [10, 11, 99]. На рисунке 3 (см. вклейку, с. II) представлен возможный механизм действия Цитовира-3, на основании которого можно полагать, что аддитивное действие входящих в состав компонентов сопровождается явным противовоспалительным эффектом.

Клинические испытания Цитовира-3 при гриппе и ОРВИ показали, что курсовое применение препарата (1 капсула 3 раза в день 4 дня подряд) на вспышке гриппа типа А способствовало купированию эпидемической вспышки гриппа и снижению заболеваемости до спорадического уровня

через 3 дня после курсового лечения, при том что в контрольной группе добровольцев, получавших симптоматическую терапию, вспышка завершилась на 15 дней позднее. При этом у лиц, получавших Цитовир-3, достоверно возрастал титр специфических антител к циркулировавшим в коллективе возбудителям: гриппу А, гриппу В, парагриппу, аденовирусам, респираторно-синцитиальному вирусу, *M. pneumoniae* [2]. Учитывая, что CoV также относится к группе респираторных вирусов, можно с некоторой вероятностью предполагать, что применение Цитовира-3 на фоне преобладающей иннаппарантной формы течения COVID-19 [6, 8] также может сопровождаться подобной сероконверсией.

Результаты исследования, полученные на модели гриппа и ОРВИ, свидетельствуют о высокой вероятности реализации хотя бы части выявленных закономерностей развития респираторных инфекций и при COVID-19. Разумеется, «близкое» не значит «подобное». COVID-19, как и любая высокопатогенная инфекция, имеет ряд уникальных особенностей, главными из которых являются альвеолы как входные ворота инфекции и быстрое развитие массивной воспалительной реакции с исходом в ОРДС и ДВС. Найдет ли в этих условиях Цитовир-3 свою терапевтическую нишу? Вероятнее всего найдет. Однако ответить утвердительно на поставленный вопрос будет возможно только после проведения соответствующих исследований.

Заключение

Особенностью CoV, патогенных для человека, является явно недостаточный арсенал эффективных средств профилактики и лечения, что при сравнительно высокой контагиозности SARS-CoV-2 предопределяет быстрое глобальное распространение инфекции, которое значительно отстает от скорости разработки вакцин и химиопрепаратов [23, 67, 103]. Тем не менее уже на настоящем этапе имеется некоторый арсенал средств, позволяющих, в известной степени, контролировать инфекционный процесс при COVID-19. Среди этих средств и методов большой интерес вызывает метод серотерапии плазмой реконвалесценто́в [50]. Как известно, в основе этого метода заложен классический принцип связывания антигена антителами, циркулирующими у пациента, перенесшего манифестную форму заболевания. Одно из исследований показало эффективность подобного подхода [14], но и одновременно продемонстрировало его ограниченность, связанную с конечным числом реконвалесценто́в, а, следовательно, и ограниченностью объема получаемой плазмы. Кроме того, не следует сбрасывать со счетов и гетерогенность получаемого препарата вследствие естественного колебания содержания специфических антител у пациентов-доноров [7].

Определенным решением проблемы может быть применение инженерных МКАТ к конкретным антигенным детерминантам вируса [59]. К настоящему времени разработано большое количество МКАТ, применяемых в терапии широкого круга онкологических, воспалительных и аутоиммунных заболеваний [64], успешно разрабатываются специфические НА к SP COVID-19 [102]. Однако прошло еще недостаточно времени для завершения этих работ и запуска производства лекарственных препаратов анти-SP НА. В настоящее время показана эффективность разрешенного препарата МКАТ — Тоцилизумаба [33], и рекомендуются к клиническим испытаниям блокаторы TNF α [26].

Большой интерес вызывает довольно старое семейство хлорохина и дигидрохлорохина — препаратов, применяемых не только для лечения малярии, но и широкого круга различных противовоспалительных, аутоиммунных заболеваний и вирусных инфекций [27, 58, 66]. Показано, что препараты обладают широким спектром

фармакологических активностей, в том числе и при COVID-19. В настоящее время препарат получил широкое распространение как одно из наиболее эффективных из имеющихся средств терапии COVID-19 [29, 43]. Так, в Китае проводится целый ряд клинических испытаний хлорохина и дигидрохлорохина [16].

Проблема профилактики CoV не находится в центре внимания эпидемиологов и инфекционистов, тем не менее в настоящее время разработан и внедрен в клиническую практику Цитовир-3 — препарат, который вполне может решать эти вопросы. Три компонента, входящие в состав препарата, позволяют эффективно снижать интенсивность воспаления — ключевого патологического процесса при COVID-19. Профилактическая стратегия при COVID-19 предлагается для рассмотрения как гипотеза, имеющая, на наш взгляд, достаточно оснований, полученных при профилактическом и терапевтическом применении Цитовира-3 при гриппе и ОРВИ, к числу которых относится и CoV.

Список литературы/References

1. Вислобоков А.И., Мызников Л.В., Тарасенко А.А., Шабанов П.Д. Влияние дибазола и его новых производных на ионные каналы нейронов моллюска // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013. Т. 11, № 3. С. 26–32. [Vislobokov A.I., Myznikov L.V., Tarasenko A.A., Shabanov P.D. Influence of dibazole and its new derivatives on the ion channels of mollusk neurons. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2013, vol. 11, no. 3, pp. 26–32. (In Russ.)]
2. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. СПб.: Гиппократ, 2020. 336 с. [Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. Pathology biology and control of influenza and ARVI. *St. Petersburg: Hippocrates Publishing*, 2020. 336 p. (In Russ.)]
3. Смирнов В.С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. [Smirnov V.S., Totolian Areg A. Innate immunity in coronavirus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 259–268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440 (In Russ.)]
4. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н., Бурова О.С., Соколова З.А. Сигнальные TLR/RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов ингавирин и тимоген // *Российский биотерапевтический журнал*. 2019. Т. 18, № 1. С. 60–66. [Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N., Burova O.S., Sokolova Z.A. Signaling TLR/RLR-mechanisms of immunomodulating action of ingavirin and thymogen preparations. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 60–66. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-60-66 (In Russ.)]
5. Aguiar J.A., Tremblay B.J.-M., Mansfield M.J., Woody O., Lobb B., Banerjee A., Chan-diramohan A., Tiessen N., Dvorkin-Gheva A., Revill S., Miller M.S., Carlsten C., Organ L., Joseph C., John A., Hanson P., McManus B.M., Jenkins G., Mossman K., Ask K., Doxey A.C., Hirota J.A. Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *bioRxiv*, 2020: 030742. doi: 10.1101/2020.04.07.030742
6. Anastassopoulou C., Russo L., Tsakris A., Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 3: e0230405. doi: 10.1371/journal.pone.0230405
7. Arabi Y.M., Hajeer A.H., Luke T., Raviprakash K., Balkhy H., Johani S., Al-Dawood A., Al-Qahtani S., Al-Omari A., Al-Hameed F., Hayden F.G., Fowler R., Bouchama A., Shindo N., Al-Khairy K., Carson G., Taha Y., Sadat M., Alahmadi M. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, vol. 22, no. 9, pp. 1554–1561. doi: 10.3201/eid2209.151164
8. Battagay M., Kuehl R., Tschudin-Sutter S., Hirsch H.H., Widmer R.A., Neher R.A. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate — a word of caution. *Swiss Med. Wkly*, 2020, vol. 150: 20203. doi: 10.4414/smw.2020.20203
9. Boggu P., Venkateswararao E., Manickam M., Kwak D., Kim Y., Jung S.-H. Exploration of 2-benzylbenzimidazole scaffold as novel inhibitor of NF- κ B. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, vol. 24, no. 8, pp. 1872–1878. doi: 10.1016/j.bmc.2016.03.012
10. Bowie A.G., O'Neill L.A.J. Vitamin C inhibits NF- κ B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, pp. 7180–7188. doi: 10.4049/jimmunol.165.12.7180
11. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 11: E1211. doi: 10.3390/nu9111211
12. Casadevall A., Pirofski L.J. The convalescent sera option for containing COVID-19. *Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 4, pp. 1545–1548. doi: 10.1172/JCI138003
13. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017, vol. 39, pp. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x

14. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet. Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 398–400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9
15. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
16. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) The world health organization international clinical trials registered organization registered platform. URL: <http://www.chictr.org.cn/enIndex.aspx>
17. Coughlin M.M., Lou G., Martinez O., Masterman S.K., Olsen O.A., Moksa A.A., Farzan M., Babcook J.S., Prabhakara B.S., Generation and characterization of human monoclonal neutralizing antibodies with distinct binding and sequence features against SARS coronavirus using Xenomouse®. *Virology*, 2007, vol. 361, no. 1, pp. 93–102. doi: 10.1016/j.virol.2006.09.029
18. Coughlin M.M., Prabhakar B.S. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action and therapeutic potential. *Rev. Med. Virol.*, 2012, vol. 22, no. 1, pp. 2–17. doi: 10.1002/rmv.706
19. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*, 2020, vol. 368: m1256. doi: 10.1136/bmj.m1256
20. Cowling B.J., Park M., Fang V.J., Wu P., Leung G.M., Wu J.T. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015 separator commenting unavailable. *Euro Surveill.*, 2015, vol. 20, no. 25. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.25.21163
21. De Clercq E. Potential antivirals and antiviral strategies against SARS coronavirus infections. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.*, 2006, vol. 4, no. 2, pp. 291–302. doi: 10.1586/14787210.4.2.291
22. Devaux C.A., Rolain J.M., Colson P., Raoult D., New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020: 105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
23. Dyall J., Gross R., Kindrachuk J., Johnson R.F., Olinger G.G. Jr, Hensley L.E., Frieman M.B., Jahrling P.B. Middle east respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: current therapeutic options and potential targets for novel therapies. *Drugs*, 2017, vol. 77, no. 18, pp. 1935–1966. doi: 10.1007/s40265-017-0830-1.
24. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahia N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020: 105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960
25. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.*, 2015, vol. 1282, pp. 1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
26. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N., Holgate S.T., Winter G., Rowland M., Richards D., Hussell T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet, on line*, 2020 April 09. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
27. Ferraris O., Moroso M., Pernet O., Emonet S., Rembert A.F., Paranhos-Baccalà G., Peyrefitte C.N. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in vitro inhibition by chloroquine and chlorpromazine, two FDA approved molecules. *Antiviral Res.*, 2015, vol. 118, pp. 75–81. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.005
28. Fu B., Xu X., Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J. Transl. Med.*, 2020, vol. 18, p. 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3
29. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047
30. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B., Courjon J., Giordanengo V., Vieira V.E., Dupont H.T., Honoré S., Colson P., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.M., Brouqui P., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
31. Giron C.C., Laaksonen A.F. Barroso da Silva L. On the interactions of the receptor-binding domain of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 spike proteins with monoclonal antibodies and the receptor ACE2. *bioRxiv*, 2020: 026377. doi: 10.1101/2020.04.05.026377
32. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J. Pathol.*, 2015, vol. 235, no. 2, pp. 185–195. doi: 10.1002/path.4454
33. Guo C., Li B., Ma H., Wang X., Cai P., Yu Q., Zhu L., Jin L., Jiang C., Fang J., Liu Q., Zong D. Zhang W., Lu Y., Li K., Gao X., Fu B., Liu L., Ma X., Weng J., Wei H., Jin T., Lin J., Qu K. Tocilizumab treatment in severe COVID-19 patients attenuates the inflammatory storm incited by monocyte centric immune interactions revealed by single-cell analysis. *bioRxiv*, 2020: 029769. doi: 10.1101/2020.04.08.029769
34. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.*, 2020, vol. 7, p. 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
35. Huang X., Wei F., Hu L., Wen L., Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch. Iran Med.*, 2020, vol. 23, no. 4, pp. 268–271. doi: 10.34172/aim.2020.09.
36. Hussell T., Pennycook A., Openshaw P.J. Inhibition of tumor necrosis factor reduces the severity of virus-specific lung immunopathology. *Eur. J. Immunol.*, 2001, vol. 31, no. 9, pp. 2566–2673. doi: 10.1002/1521-4141(200109)31:9<2566::aid-immu2566>3.0.co;2-1
37. Jaume M., Yip M.S., Kam Y.W., Cheung C.Y., Kien F., Roberts A., Li P.H., Dutry I., Escriou N., Daron M., Bruzzone R., Subbarao K., Peiris J.S.M., Nal B., Altmeyer R. SARS CoV subunit vaccine: antibody-mediated neutralisation and enhancement. *Hong Kong Med. J.*, 2012, vol. 18, suppl. 2, pp. 31–36.
38. Keyaerts E., Vijgen L., Maes P., Neyts J., Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, vol. 323, no. 1, pp. 264–268. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085
39. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2019, vol. 15, no. 8, pp. 813–822. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904
40. Kuzmina N.A., Younan P., Gilchuk P., Santos R.I., Flyak A.I., Ilinykh P.A., Huang K., Lubaki N.M., Ramanathan P., Crowe J.E. Jr., Bukreyev A. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection by human antibodies isolated from survivors. *Cell Rep.*, 2018, vol. 24, no. 7, pp. 1802–1815.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.035

41. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2020, vol. 17: 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
42. Lee S.J., Silverman E., Bargman J.M. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2011, vol. 7, no. 12, pp. 718–729. doi: 10.1038/nrneph.2011.150
43. Letter to authorisation. FDA. USA, 2020, March 28. URL: <https://www.fda.gov/media/136534/download>
44. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, pp. 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685
45. Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L., Tang C.-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2020: 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
46. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.*, 2020 Mar 5. doi: 10.1016/j.jpaha.2020.03.001
47. Lichtenstein L., Ron Y., Kivity S., Ben-Horin S., Israeli E., Fraser G.M., Dotan I., Chowers Y., Confino-Cohen R., Weiss B. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J. Crohns. Colitis.*, 2015, vol. 9, no. 9, pp. 806–815. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv096
48. Lo B., Zhang K., Lu W., Zheng L., Zhang Q., Kanellopoulou C., Zhang Y., Liu Z., Fritz J.M., Marsh R., Husami A., Kissell D., Nortman S., Chaturvedi V., Haines H., Young L.R., Mo J., Filipovich A.H., Blesing J.J., Mustillo P., Stephens M., Rueda C.M., Chougnet C.A., Hoebe K., McElwee J., Hughes J.D., Karakoc-Aydiner E., Matthews H.F., Price S., Su H.C., Rao V.K., Lenardo M.J., Jordan M.B. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*, 2015, vol. 349, no. 6246, pp. 436–40. doi: 10.1126/science.aaa1663
49. Magagnoli J., Narendran S., Pereira F., Cummings T.H., Hardin J.W., Sutton S.S., Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med.*, 2020. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001
50. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.M., Lim W.S., Makki S., Rooney K.D., Convalescent Plasma Study Group, Nguyen-Van-Tam J.S., Beck C.R. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 211, no. 1, pp. 80–90. doi: 10.1093/infdis/jiu396
51. Malavolta M., Giacconi R., Brunetti D., Provinciali M., Maggi F. Exploring the Relevance of senotherapeutics for the current SARS-CoV-2 emergency and similar future global health threats. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 4: E909. doi: 10.3390/cells9040909
52. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 4: 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020
53. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Vir. Res.*, 2006, vol. 66, pp. 193–292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3
54. McCreary E.K., Pogue J.M. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infect. Dis.*, 2020, vol. 7, no. 4: ofaa105. doi: 10.1093/ofid/ofaa105
55. Mi L., Li W., Li M., Chen T., Wang M., Sun L., Chen Z. Immunogenicity screening assay development for a novel human-mouse chimeric anti-CD147 monoclonal antibody (Metuzumab). *J. Immunol. Methods*, 2016, vol. 433, pp. 38–43. doi: 10.1016/j.jim.2016.02.022
56. Moss I.B., Moss M.B., dos Reis D.S., Coelho R.M. Immediate infusional reactions to intravenous immunobiological agents for the treatment of autoimmune diseases: experience of 2126 procedures in a non-oncologic infusion centre. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2014, vol. 54, no. 2, pp. 102–109.
57. Mourad A.A., Boktor M.N., Yilmaz-Demirdag Y., Bahna S.L. Adverse reactions to infliximab and the outcome of desensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2015, vol. 115, no. 2, pp. 143–146. doi: 10.1016/j.anai.2015.06.004
58. Paton N.I., Lee L., Xu Y., Ooi E.E., Cheung Y.B., Archuleta S., Wong G., Wilder-Smith A. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2011, vol. 11, no. 9, pp. 677–683. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70065-2
59. Pelegrin M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral monoclonal antibodies: can they be more than simple neutralizing agents? *Trends Microbiol.*, 2015, vol. 23, no. 10, pp. 653–665. doi: 10.1016/j.tim.2015.07.005
60. Pereira B.B. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.*, 2020, vol. 23, no. 4, pp. 177–181. doi: 10.1080/10937404.2020.1752340
61. Rajeshkumar N.V., Yabuuchi S., Pai S.G., Maitra A., Hidalgo M., Dang C.V. Fatal toxicity of chloroquine or hydroxychloroquine with metformin in mice. *bioRxiv*, 2020.03.31.018556. doi: 10.1101/2020.03.31.018556
62. Rawaf S., Al-Saffar M.N., Quezada-Yamamoto H., Alshaikh M., Pelly M., Rawaf D., Dubois E., Majeed A. Chloroquine and hydroxychloroquine effectiveness in human subjects during coronavirus: a systematic review. *medRxiv*, 2020: 47403194. doi: 10.1101/2020.05.07.20094326.t
63. Roback J.D., Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA*, 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.4940
64. Russell B., Moss C., George G., Santaolalla A., Cope A., Papa S., Van Hemelrijck M. Associations between immunosuppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 — a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience*, 2020, vol. 14: 1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022
65. 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, no. 11, pp. 722–727. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5
66. Savarino A., Gennaro L., Sperber K., Boelaert J.R. The anti-HIV-1 activity of chloroquine. *J. Clin. Virol.*, 2001, vol. 20, no. 3, pp. 131–135. doi: 10.1016/s1386-6532(00)00139-6.
67. Şencan I., Kuzi S. Global threat of COVID 19 and evacuation of the citizens of different countries. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 50, no. SI-1, pp. 534–543. doi: 10.3906/sag-2004-21
68. Shang B., Wang X.Y., Yuan J.W., Vabret A., Wu X.D., Yang R.F., Tian L., Ji Y.Y., Deubel V., Suna B. Characterization and application of monoclonal antibodies against N protein of SARS-coronavirus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, vol. 336, no. 1, pp. 110–117. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.08.032

69. Shanmugaraj B., Siri wattananon K., Wangkanont K., Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 38, no. 1, pp. 10–18. doi: 10.12932/AP-200220-0773
70. Sheppard M., Laskou F., Stapleton P.P., Hadavi S., Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2017, vol. 13, no. 9, pp. 1972–1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909
71. Singh S., Moore T.J. Efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine for COVID-19: a systematic review. *medRxiv*, 2020: 20106906. doi: 10.1101/2020.05.19.20106906
72. Siu K.L., Yuen K.S., Castañero-Rodríguez C., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y., Yuan S., Chan C.P., Yuen K.Y., Enjuanes L., Jin D.-Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J.*, 2019, vol. 33, no. 8, pp. 8865–8877. doi: 10.1096/fj.201802418R
73. Smits S.L., de Lang A., van den Brand J.M.A., Leijten L.M., van IJcken W.F., Eijkemans M.J.C., van Amerongen G., Kuiken T., Andeweg A.C., Osterhaus A.D.M.E., Haagmans B.L. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, no. 2: e1000756. doi: 10.1371/journal.ppat.1000756
74. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., Khan M., Kerwan A., Al-Jabir A., Iosifidis C., Agha R. World health organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int. J. Surg.*, 2020, vol. 76, pp. 71–76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034C
75. Su L., Ma X., Yu H., Zhang Z., Bian P., Han Y., Sun J., Liu Y., Yang C., Geng J., Zhang Z., Gai Z. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China — the character of children with COVID-19. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1 pp. 707–713. doi: 10.1080/22221751.2020.1744483
76. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microb. Infect.*, 2020, vol. 22, iss. 2, pp. 72–73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006
77. Tian X., Li C., Huang A., Xia S., Lu S., Shi Z., Lu L., Jiang S., Yang Z., Wu Y., Yinga T. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069
78. Traggiai E., Becker S., Subbarao K., Kolesnikova L., Uematsu Y., Gismondo M.R., Murphy B.R., Rappuoli R., Lanzavecchia A. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat. Med.*, 2004, vol. 10, no. 8, pp. 871–875. doi: 10.1038/nm1080
79. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health.*, 2020, vol. 25, no.3, pp. 278–280. doi: 10.1111/tmi.13383
80. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*, 2005, vol. 2: 69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69
81. Wang C., Li W., Drabek D., Okba N.M.A., van Haperen R., Osterhaus A.D.M.E., van Kuppeveld F.J.M., Haagmans B.L., Grosveld F., Bosch B.-J. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11: 2251. doi: 10.1101/2020.03.11.987958
82. Wang G., Lu C.J., Trafford A.W., Tian X., Flores H.M., Maj P., Zhang K., Niu Y., Wang L., Du Y., Ji X., Xu Y., Wu L., Li D., Herring N., Paterson D., Huang C.L.-H., Zhang H., Lei M., Hao G. Mechanistic insights into ventricular arrhythmogenesis of hydroxychloroquine and azithromycin for the treatment of COVID-19. *bioRxiv*, 2020.05.21.108605. doi: 10.1101/2020.05.21.108605
83. Wang H., Yang P., Liu K., Guo F., Zhang Y., Zhang G. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res.*, 2008, vol. 18, no. 2, pp. 290–301. doi: 10.1038/cr.2008.15
84. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E., McIntyre R.C., Moore P.K., Veress L.A., Yaffe M.B., Moore H.B., Barrett C.D. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J. Thromb. Haemost.*, 2020 Apr 8. doi: 10.1111/jth.14828
85. Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.Q., Zhang Z., Du P., Gong L., Zhang Y., Cui H.Y., Geng J.J., Wang B., Sun X.-X., Wang C.F., Yang X., Lin P., Deng Y.Q., Wei D., Yang X.M., Zhu Y.M., Zhang K., Zheng Z.H., Miao J.L., Guo T., Si Y., Zhang J., Fu L., Wang Q.Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.-N. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*, 2020.03.14.988345. doi: 10.1101/2020.03.14.988345
86. Wong S.K., Li W., Moore M.J., Choe H., Farzan M.A. 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, pp. 3197–201. doi: 10.1074/jbc.C300520200
87. Wu P., Hao X., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Leung K.S.M., Wu J.T., Cowling B.J., Leung G.M. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.*, 2020, vol. 25, no. 3: 2000044. doi: 10.2807/1560
88. Xiong L., Edwards III C.K., Zhou L. The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases: a review of the current scientific literature. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, vol. 15, no. 10, pp. 17411–17441. doi: 10.3390/ijms151017411
89. Yang X., Yu Y., J. Xu, Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet*, 2020, Feb 24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
90. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. 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: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
91. Ye H., Wang X., Yuan X., Xiao G., Wang C., Deng T., Yuan Q., Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, pp. 1–9. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z
92. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *J. Infect.*, 2020, vol. 80, iss. 6, pp. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
93. Yeh K.M., Chiueh T.S., Siu L.K., Lin J.C., Chan P.K.S., Peng M.Y., Wan H.L., Chen J.H., Hu B.S., Perng C.L., Lu J.J., Chang F.-Y. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, vol. 56, no. 5, pp. 919–922. doi: 10.1093/jac/dki346

94. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2020, vol. 3, pp. 1–4. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8
95. Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y., Li P.H., Lee H.H.Y., Daëron M., Peiris J.S.M., Bruzzone R., Jaume M. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology*, 2014, vol. 11, p. 82. doi: 10.1186/1743-422X-11-82
96. Yong C.Y., Ong H.K., Yeap S.K., Ho K.L., Tan W.S. Recent advances in the vaccine development against middle east respiratory syndrome-coronavirus. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10, p. 1781. doi: 10.3389/fmicb.2019.01781
97. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Lie Y., The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2020: 105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
98. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y., Zhang X., Yan X., Zeng X., Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.*, 2020: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393
99. Zhang Z.W., Xu X.C., Liu T., Yuan S. Mitochondrion-permeable antioxidants to treat ros-burst-mediated acute diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, vol. 2016: 6859523. doi: 10.1155/2016/6859523n
100. Zheng Z., Monteil V.M., Maurer-Stroh S., Yew C.W., Leong C., Mohd-Ismail N.K., Arularasu S.C., Chow V.T.K., Pin R.L.T., Mirazimi A., Hong W., Tan Y.-J. Monoclonal antibodies for the S2 subunit of spike of SARS-CoV cross-react with the newly-emerged SARS-CoV-2. *bioRxiv*, 2020: 980037. doi: 10.1101/2020.03.06.980037
101. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
102. Zhou G., Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci.*, 2020, vol. 16, no. 10, pp. 1718–1723. doi: 10.7150/ijbs.45123
103. Zhou W.K., Wang A.L., Xia F., Xiao Y.N., Tang S.Y. Effects of media reporting on mitigating spread of COVID-19 in the early phase of the outbreak. *Math. Biosci. Eng.*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 2693–2707. doi: 10.3934/mbe.2020147

Авторы:

Смирнов В.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, главный научный сотрудник АО МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия;
Тотолян Арег А., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО Первый СанктПетербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Smirnov V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Head Researcher, JSC MBSPC “Cytomed”, St. Petersburg, Russian Federation;
Totolian Areg A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.04.2020
Принята к печати 06.05.2020

Received 25.04.2020
Accepted 06.05.2020

Иллюстрации к статье «Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции» (авторы: В.С. Смирнов, Арег А. Тотолян) (с. 446–458)

Illustrations for the article "Some opportunities for immunotherapy in coronavirus infection" (authors: Smirnov V.S., Totolian Areg A.) (pp. 446–458)

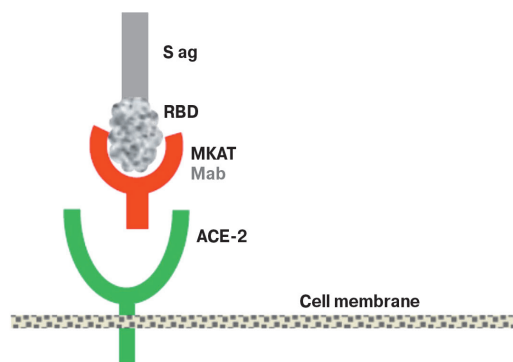


Рисунок 1. Упрощенная схема связывания SARS-CoV MKAT

Figure 1. Simplified SARS-CoV Mab binding scheme

RBD домен SP аффинно связывается с моноклональным антителом (МКАТ). В результате CoV утрачивает способность связываться с ACE2, при этом блокируется способность вируса внедряться в восприимчивую клетку и транспортироваться в эндосому. Таким образом, происходит полная блокировка инвазивной способности вируса.
The RBD domain of SP affinity binds to a monoclonal antibody (Mab). As a result, CoV loses its ability to bind to ACE2, while blocking the ability of the virus to invade a susceptible cell and transport it to the endosome. Thus, a complete blockage of the invasive ability of the virus occurs.

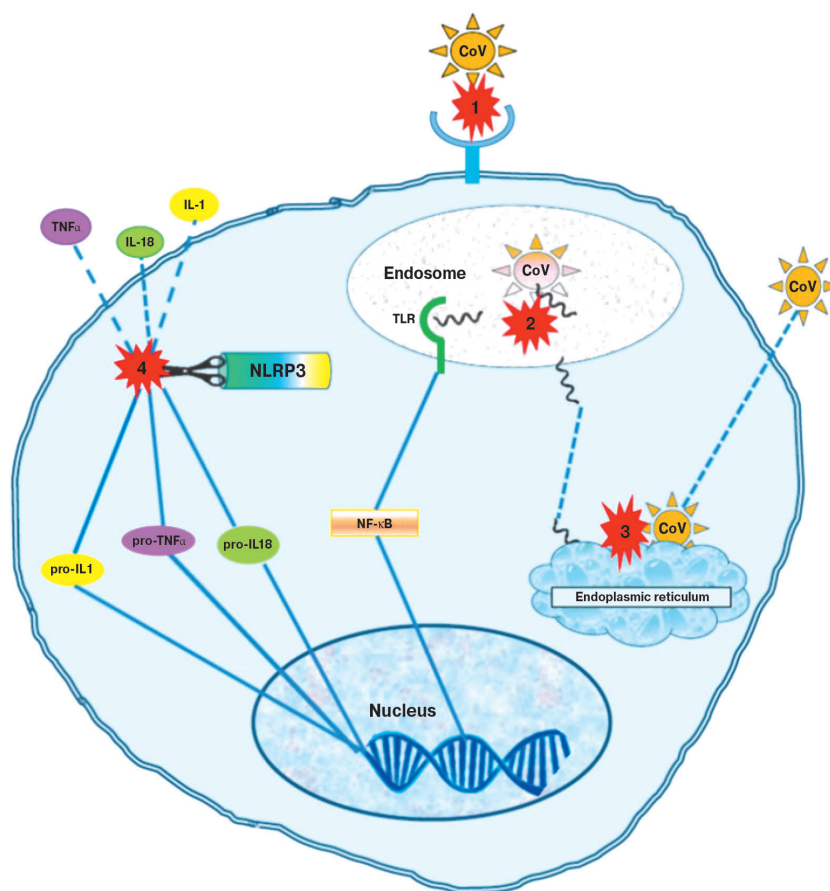


Рисунок 2. Упрощенная схема действия хлорохина и дигидрохлорохина

Figure 2. A simplified scheme of action of chloroquine and dihydrochloroquine

1. Хлорохин или дигидрохлорохин гликозилирует SP, препятствуя связыванию CoV с ACE2;
2. Хлорохин и дигидрохлорохин как слабые основания подщелачивают эндосому (Endosome), препятствуя слиянию вирусной и эндосомальной мембран, высвобождению вирусной РНК и миграции ее в эндоплазматическую сеть (Endoplasmic reticulum);
3. Щелочная среда подавляет репликацию и высвобождение вируса;
4. Хлорохин и дигидрохлорохин подавляют активацию NLRP3-инфламмосомы и препятствуют созреванию провоспалительных цитокинов: pro-IL-1, pro-18, TNFα и др.

Более подробное описание механизма действия хлорохина и дигидрохлорохина приведено в тексте. Точки приложения синтетических производных хинина показаны красными звездочками с номерами этапов. Черные волнистые линии — вирусная РНК. Синие штриховые линии — прерывание переноса РНК или выделения цитокинов. Для наглядности на схеме опущено большинство адаптерных белков-посредников, участвующих во внутриклеточном регуляторном каскаде.

1. Chloroquine or dihydrochloroquine glycosylates SP, inhibiting the binding of CoV to ACE2;
2. Chloroquine and dihydrochloroquine, as weak bases, alkalize the endosome, preventing the fusion of the viral and endosomal membranes, the release of viral RNA and its migration into the endoplasmic reticulum;
3. Alkaline environment inhibits the replication and release of the virus;
4. Chloroquine and dihydrochloroquine inhibit the activation of NLRP3-inflammasomes and inhibit the maturation of pro-inflammatory cytokines: pro-IL-1, pro-18, TNFα, etc.

A more detailed description of the mechanism of action of chloroquine and dihydrochloroquine is given in the text. The application points of the synthetic derivatives of quinine are shown by red asterisks with stage numbers. Black wavy lines — viral RNA. Blue dashed lines indicate interruption of RNA transfer or cytokine secretion. For clarity, the scheme omitted most of the adapter intermediary proteins involved in the intracellular regulatory cascade.

Иллюстрации к статье «Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции» (авторы: В.С. Смирнов, Арег А. Тотолян) (с. 446–458)

Illustrations for the article “Some opportunities for immunotherapy in coronavirus infection” (authors: Smirnov V.S., Totolian Areg A.) (pp. 446–458)

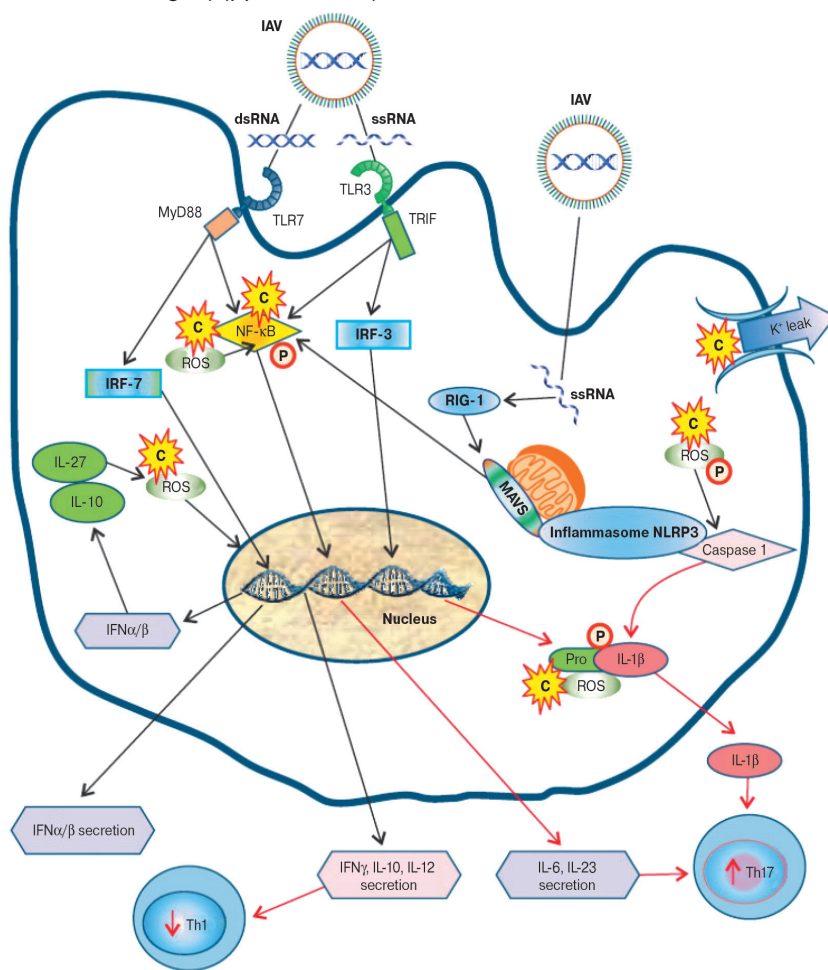


Рисунок 3. Топография возможных точек приложения препарата Цитовир-3 в патогенезе гриппа

Figure 3. Topography of possible points of application of the drug Cytovir-3 in the pathogenesis of influenza

Вирусная RNA распознается TLR, локализованными на эндосоме, преимущественно TLR3 и TLR7, которые активируют адаптерные протеины TLR/IL-1, рецепторный доменсодержащий адаптер, индуцирующий IFN β (TRIF) и первично отвечающий ген 88 миелоидной дифференцировки (MyD88) соответственно. Активированные TRIF и MyD88 действуют на IRF-3, IRF-7 и NF- κ B. IRF-3 и IRF-7 транслоцируются в ядро и запускают выработку IFN α/β . NF- κ B запускает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая pro-IL-1 β , IL-6, IL-10 и IL-12. Цитоплазматическая вирусная RNA распознается RIG-1, который связывается с его адаптером — митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS), активирующим IRF-3 и NF- κ B, что в дальнейшем приводит к выработке IFN α/β , IL-1, IL-8, IL-6 и др. Активация NF- κ B в дополнение ко второму сигналу, свидетельствующему о клеточном стрессе (изменение внутриклеточной концентрации ионов, ROS, утечка K⁺ и т.д.), вызывает образование NOD-подобной NLRP3-инфламмосомы, которая активирует каспазу-1, необходимую для расщепления pro-IL-1 β до зрелого IL-1 β и pro-IL-18 до зрелого IL-18 (не показано). Стрелки, направленные вверх и вниз, показывают преобладающий тип иммунного ответа у детей по сравнению со взрослыми. Преимущественная стимуляция цитокинами Th2 и Th17, эффективных главным образом в отношении внеклеточных патогенов, ограничивает клиренс внутриклеточных агентов, в т.ч. вирусов, у детей. Цитовир-3 инактивирует реактивные формы кислорода (ROS), блокирует утечку калия через калиевые каналы, угнетает активность NF- κ B, подавляя таким образом выработку провоспалительных цитокинов и угнетая, но не блокируя полностью, репликацию вируса. В итоге, суммарный эффект Цитовира-3 заключается в снижении провоспалительной активности вируса и, соответственно, в уменьшении риска развития постинфекционных осложнений.

IAV — вирус гриппа типа A; dsRNA — двуспиральная RNA; ssRNA — односпиральная RNA; P — ион фосфора; IFN $\alpha/\beta/\gamma$ — типы интерферонов; IRF-3/7 — интерферон-рецептивные гены 3 и 7 соответственно; pro-IL-1 β — незрелая форма IL-1 β ; Цитовир-3 обозначен желтыми звездочками с красной литерой C в центре [по: 2].

Viral RNA is recognized by TLRs localized on the endosome, predominantly TLR3 and TLR7, which activate the adapter proteins TLR/IL-1, the receptor domain-containing adapter that induces IFN β (TRIF) and the primary response gene 88 of myeloid differentiation (MyD88), respectively. Activated TRIF and MyD88 act on IRF-3, IRF-7, and NF- κ B. IRF-3 and IRF-7 translocate to the nucleus and trigger the production of IFN α/β . NF- κ B triggers the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines, including pro-IL-1 β , IL-6, IL-10 and IL-12. Cytoplasmic viral RNA is recognized by RIG-1, which binds to its adapter — mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS), stimulating IRF-3 and NF- κ B and their products — IFN α/β , IL-1, IL-8, IL-6 and coact. Activation of NF- κ B in addition to the 2nd signal indicating cell stress (changes in intracellular ion concentration, ROS, K⁺ leak, etc.), causes the formation of NOD-like NLRP3 inflammasomes, which activates caspase-1, necessary for the cleavage of pro-IL-1 β to mature IL-1 β and pro-IL-18 to mature IL-18 (not shown). The up and down arrows show the relative cytokine response in children compared with adults. The overall consequences can move from the Th1 response towards the Th2 and Th17 prevailing response, which is more effective against clearance of the intracellular pathogen, leading children to the risk of developing an intracellular virus. Tsitovir-3 inactivates reactive oxygen species (ROS), blocks the leakage of potassium through potassium channels, inhibits the activity of NF- κ B, thereby inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines and inhibiting, but not completely blocking, the replication of the virus. As a result, the overall effect of Cytovir-3 is to reduce the pro-inflammatory activity of the virus and, accordingly, reduce the risk of post-infection complications.

IAV — type A influenza virus; dsRNA — double-stranded RNA; ssRNA — single-stranded RNA; P is a phosphorus ion; IFN $\alpha/\beta/\gamma$ — types of interferons; IRF-3/7 — interferon-responsive genes 3 and 7, respectively; pro-IL-1 β is an immature form of IL-1 β ; Cytovir-3 is indicated by yellow stars with a red letter C in the center [ref.: 2].