

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

DOI 10.26163/RAEN.2020.78.49.010  
УДК 615COVID-19

*M.B. Ivanov, E.B. Shustov, V.L. Reinyuk, A.V. Fomichev, B.S. Litvintsev*

### PROSPECTS OF PHARMACOLOGICAL INTERVENTION IN NEW SARS-COV-2 CORONAVIRUS AND COVID-19 CAUSED BY IT

*Message 2. Foundation of possible directions of pathogenetic therapy  
of coronavirus infection*

**Maxim Ivanov** – Director of the Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Medicine, St. Petersburg; **e-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru.**

**Evgeniy Shustov** – Chief Researcher, the Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, member of the Russian Academy of Natural Sciences, Winner of the State Prize of the Russian Federation in Science and Technology, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: shustov-msk@mail.ru.**

**Vladimir Reinyuk** – deputy director for scientific research, the Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, Doctor of Medicine, St. Petersburg; **e-mail: vladton@mail.ru.**

**Alexey Fomichev** – deputy director for clinical work, the Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, PhD in Medicine, St. Petersburg; **e-mail: fomichoff74@mail.ru.**

**Bogdan Litvintsev** – leading researcher, Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, Doctor of Medicine, St. Petersburg; **e-mail: litvin.bs@mail.ru.**

*We analyze the elements of pathogenesis of the most life-threatening specific manifestations of the clinical picture of the disease in question. We show that Covid-19 is a special type of viral pneumonia whose severe form is manifested as a multi-organ disease resulting from both direct viral tissue damage and systemic disorders, namely, intravascular thrombosis and microcirculation disorders, anemia, hypoxemia and hypoxia of mixed genesis, endotoxemia, kidney and liver failure. The pathological process is triggered by the cytokine "storm" and immune damage as well as developing an acute respiratory distress syndrome. Despite the fact that both clinical and biomedical studies of drugs that can be potentially effective for the infection caused by the new coronavirus are actively conducted in many countries, an effective Protocol for treating such patients has not yet been developed neither nationally nor internationally. We list the main pathogenetic drugs promising for patients suffering from the new coronavirus infection to reduce the severity of the disease and reduce the risk of severe complications.*

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; hypoxemia; coronavirus; acute respiratory distress syndrome; pathogenetic therapy; multiple organ failure.

*М.Б. Иванов, Е.Б. Шустов, В.Л. Рейнюк, А.В. Фомичев, Б.С. Литвинцев*

### ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НОВЫЙ КОРОНАВИРУС SARS-CoV-2 И ВЫЗЫВАЕМОЕ ИМ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19

*Сообщение 2. Обоснование возможных направлений патогенетической терапии  
коронавирусной инфекции*

**Максим Борисович Иванов** – директор Института токсикологии ФМБА России, член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru.**

**Евгений Борисович Шустов** – главный научный сотрудник Института токсикологии ФМБА России, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета МЗ РФ, академик РАЕН, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: shustov-msk@mail.ru.**

**Владимир Леонидович Рейнюк** – заместитель директора Института токсикологии ФМБА России по научной работе, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: vladton@mail.ru.**

**Алексей Вячеславович Фомичев** – заместитель директора Института токсикологии ФМБА России по клинической работе, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: fomichoff74@mail.ru.**

**Богдан Сергеевич Литвинцев** – ведущий научный сотрудник Института токсикологии ФМБА России, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: litvin.bs@mail.ru.**

*В статье анализируются звенья патогенеза наиболее опасных для жизни специфических проявлений клинической картины заболевания. Показано, что Covid-19 является особым типом вирусной пневмонии, тяжелая форма течения которой проявляется как полиорганное заболевание, в формировании которого играют существенную роль как прямое вирусное поражение тканей, так и системные нарушения – внутрисосудистое тромбообразование и нарушения микроциркуляции, анемия, гипоксемия и гипоксия смешанного генеза, эндотоксикоз, почечная и печеночная недостаточность. Пусковыми звеньями развития тяжелого течения патологического процесса являются цитокиновый «шторм» и иммунное повреждение, формирование острого респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на то, что во многих странах активно ведутся как клинические, так и биомедицинские исследования препаратов, которые могут быть потенциально эффективными при инфекции, вызванной новым коронавирусом, эффективный протокол ведения таких больных ни на национальном, ни на международном уровне пока не разработан. Представлены основные препараты патогенетического действия, перспективные для применения у больных новой коронавирусной инфекцией для снижения тяжести заболевания и снижения рисков развития тяжелых осложнений.*

**Ключевые слова:** covid-19; SARS-CoV-2; гипоксемия; коронавирус; острый респираторный дистресс-синдром; патогенетическая терапия; полиорганная недостаточность.

### *Введение*

Начавшаяся в конце 2019 г. в китайской провинции Ухань эпидемия атипичной пневмонии, отличавшейся по своему клиническому течению от хорошо известных вирусных пневмоний, очень скоро переросла границы локального эпидемического процесса и была объявлена ВОЗ пандемией, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2. По данным мониторингового центра ВОЗ по состоянию на 18 августа 2020 г., в мире зафиксировано 22,121 млн инфицированных коронавирусом лиц, умерло 784980 человек с коронавирусом, 15,043 млн человек выписаны из стационаров как выздоровевшие. Таким образом, в целом по планете, из всех определившихся исходов болезни у госпитализированных лиц (а именно по ним и ведется статистический учет выздоровевших) в настоящее время 5% составляют смертельные исходы (показатель госпитальной летальности), а 95% – выздоровели [18]. За последние 3 месяца этот пока-

затель снизился с 15 до 5%, что свидетельствует о повышении эффективности проводимой терапии. В России на 18 августа 2020 г. зафиксировано 932580 инфицированных лиц (при широте тестирования 7,147 млн тестов), умерло 15907 человек, 743983 больных были выписаны из стационаров как выздоровевшие. Показатель летальности по определившимся исходам составил 2%, а 98% – выздоровели.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что новая коронавирусная инфекция представляет серьезный вызов человечеству. Отягощает ситуацию тот факт, что к настоящему времени еще не завершены клинические испытания специфических методов иммунопрофилактики коронавирусной инфекции, и в силу этого еще не начат процесс вакцинации населения от новой коронавирусной инфекции. Предварительный анализ результатов проводимого в настоящее время мониторинга наличия в крови населения России антикоронавирусных антител (иммуног-

лобулинов IgG) показал, что в среднем по регионам иммунная прослойка населения составляет 20–25%, что означает, что без вакцинации популяционный иммунитет не может быть сформирован [9]. Первая вакцина, предназначенная для широкого гражданского оборота, была зарегистрирована в России в начале августа (Гам-КОВИД-Вак, комбинированная двухкомпонентная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, содержащая в качестве действующего вещества аденовирусные частицы 26 серотипа (компонент 1, стимуляция гуморального иммунитета) и серотипа 5 (стимуляция Т-клеточного адаптивного иммунитета), несущие ген спайк-белка коронавируса, с содержанием  $10^{11}$  частиц/доза).

Важным аспектом оптимизации фармакотерапии коронавирусной инфекции стали многочисленные клинические испытания большого количества лекарственных препаратов, перспективных для терапии инфицированных коронавирусом лиц. Для многих из них не были подтверждены предварительные данные о перспективности применения в режиме монотерапии, что во многом связано с необходимостью четко детализировать показания к применению по клиническим особенностям течения заболевания. Так, в большом международном клиническом исследовании RECOVERY (Великобритания) не была показана клиническая эффективность гидроксихлорохина (в связи с чем ВОЗ прекратила все исследования этого препарата при ковид-19, а FDA и Министерство здравоохранения Великобритании отозвали разрешение на применение этого препарата при коронавирусной инфекции), сочетания лопинавиритнавир, а также азитромицина [17; 23]. Многочисленными клиническими исследованиями подтверждена эффективность ремдесивира, фавипиравира, ивермектина как средства этиотропной терапии для снижения вирусной нагрузки и улучшения клинического течения коронавирусной инфекции [20; 21; 24]. Основываясь на подтвержденном клиническом эффекте, проявляющемся, в первую очередь, сни-

жением сроков госпитализации и более легким клиническим течением заболевания, в ряде стран была активно отработана технология синтеза фавипиравира, по которому закончились сроки патентной защиты активной субстанции. Так, в частности, в России по сокращенной процедуре зарегистрированы аналоги фавипиравира – Авифавир (ГК «ХимРар» и РФПИ), Арепливир и Коронавир, пострегистрационные клинические испытания III фазы своих аналогов фавипиравира ведут еще две российские компании – «Технология лекарств» и «Промомед» [14].

Необходимо отметить, что подробный анализ направлений этиотропной терапии нами был представлен в Сообщении 1 [7]. За прошедшее с момента выхода этой публикации время мы нашли в литературе несколько новых соединений, ранее применявшихся по иным показаниям, нарушающих репликацию вируса SARS-CoV-2 и не попадающих в ранее описанные группы:

- *эбселен* – селен-содержащее органическое производное, блокирующее тирозин-содержащие группы активного центра протеазы Mpro – ключевого фермента репликации вирусного генома. Препарат в настоящее время применяется как противовоспалительное, антиоксидантное, антиатеросклеротическое, нейропротекторное и цитопротекторное средство. Он повышает эффективность глутатиона, обладает сильным нейтрализующим действием против радикалов пероксинитрита [11; 15];

- *симепревир* – препарат, применяемый для лечения гепатита С, способен нарушать завершающие этапы сборки вирусных частиц, в том числе – SARS-CoV-2 [12].

Кроме этиотропной терапии, в лечении новой коронавирусной инфекции активно разрабатываются подходы, связанные с расшифровкой механизмов патогенеза заболевания и его наиболее серьезных осложнений – патогенетическая терапия. Во многих странах проводятся клинические исследования по оценке эффективности разных направлений патогенетической терапии этого заболевания. В

частности, в уже упоминавшемся исследовании RECOVERY была показана эффективность низкодозовой терапии дексаметазоном для профилактики острого респираторного дистресс-синдрома. В клинических исследованиях MARIPOSA, REMDASTA, EMPASTA изучается эффективность сочетанного применения средств этиотропной (ремдесивир) и патогенетической терапии (тоцилизумаб). В клиническом исследовании COVASTA препарата тоцилизумаб у больных с тяжелой вирусной пневмонией не было выявлено его влияние на уровень смертности и клиническое течение заболевания, но отмечалось сокращение периода госпитализации [13]. Неоднозначность представленных в литературе данных как по направлениям, так и по оценке эффективности патогенетической терапии требует дополнительной информации для врачей. Именно поэтому *целью* данной статьи является обзор современных научных данных о путях возможного фармакологического воздействия на патогенез вызываемых коронавирусом расстройств.

Патогенетическая терапия направлена на организм человека, и ее задача – заблокировать отдельные звенья патогенеза заболевания, снизив тем самым его остроту, тяжесть и возможные последствия. Первое принципиальное направление патогенетической терапии направлено на пусковой механизм развития тяжелого течения заболевания (тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, ТОРС) – цитокиновый шторм, массивный выброс цитокинов из активированных альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эндотелиоцитов и альвеоцитов в очаге первичного проникновения вируса в ткань легкого. Поэтому в качестве первого направления патогенетической терапии коронавирусной атипичной пневмонии, профилактики ее трансформации в тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ТОРС), рассматривается способность ряда препаратов **блокировать рецепторы к отдельным цитокинам, угнетать их высвобождение или реакцию организма на их избыточно высокий уровень.** К этому направлению терапии коронавирусной

инфекции относится применение:

а) представителей фармакологического класса терапевтических моноклональных антител:

- *тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб* – блокаторы рецептора к ИЛ-6, ограничивают каскад активации клеток иммунной системы, выброс провоспалительных цитокинов, снижают влияние цитокинового «шторма» на формирование острого респираторного дистресс-синдрома и эндотелиальную дисфункцию сосудов легких. Основное показание к применению – профилактика реакций отторжения трансплантата, системная генерализованная воспалительная реакция, аутоиммунные заболевания. Левилимаб – российский вариант блокатора рецептора ИЛ-6, разрабатываемый для лечения ревматоидного артрита и проходящий в настоящее время клинические испытания эффективности у больных коронавирусной инфекцией [1];

- *натализумаб* – блокатор рецепторов к хемотаксическому белку альфа4-бета1 интегрину, снижает миграцию макрофагов, нейтрофилов, препятствует массивному выбросу цитокинов (профилактика цитокинового шторма). Основное показание к применению – рассеянный склероз, болезнь Крона;

- *адалимумаб* – блокатор рецепторов к провоспалительному цитокину ФНО-альфа. Вызывает ослабление системной воспалительной реакции, иммунного компонента воспаления, повреждения базальной мембраны легочной ткани, активации фибробластов. Основное показание к применению – ревматоидный артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилит;

- *базиликсимаб, даклизумаб* – блокаторы кластера дифференциации CD25. Вызывают снижение эффективности работы рецептора к ИЛ-2, ограничение каскада активации иммунных клеток, высвобождения провоспалительных цитокинов, Т-клеточных киллеров, иммунного повреждения эндотелия сосудов и ткани легкого, клеток нейроглии. Основное показание к применению – профилактика и лечение реакции отторжения трансплантата, рассеянный склероз;

б) способность снижать выброс цито-

кинов имеется также у других препаратов, не относящихся к группе иммуноотропных моноклональных антител:

- синтетический периферический аналог энкефалина тирозил-β-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина ди-ацетат (даларгин), агонист дельта-опиатных рецепторов, применяемый для стимуляции репаративных процессов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитах. Препарат снижает образование и высвобождение провоспалительных цитокинов, активизирует механизмы неспецифической антирадикальной защиты и подавления оксидативного стресса, репаративно-регенерационные протеинсинтезы. Ингаляционная форма даларгина, предназначенная для лечения коронавирусной инфекции, зарегистрирована под названием Лейтрагин;

- блокатор активности Т-лимфоцитов гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия (тимодепрессин). Препарат оказывает иммунодепрессивное действие, подавляет реакции гуморального и клеточного иммунитета, при выраженных аутоиммунных процессах снижает абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови, вызывая при этом пропорциональное снижение как хелперов, так и супрессоров, но сохраняет число стволовых клеток периферической крови. Снижает продукцию ФНО-альфа, усиливает образование противовоспалительного цитокина ИЛ-7. Основное показание к применению – пересадка органов, аутоиммунные поражения кожи, суставов, гемолитическая анемия. Применяется для защиты стволовых клеток костного мозга при цитостатической терапии;

- средство базисной терапии коллагенозов мефлохин. Связывает свободные радикалы, стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны, снижает высвобождение лизосомальных ферментов, подавляет реактивность лимфоцитов, тормозит хемотаксис лейкоцитов, угнетает активность нейтральной протеазы и коллагеназы, снижает внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов. За счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами оказывает цитотоксическое влияние, ко-

торое лежит в основе иммунодепрессивного и неспецифического противовоспалительного действия. Снижая высвобождение некоторых лимфокинов, препятствует возникновению клонированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров, подавляет аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу альтерации). Основное показание к применению – коллагенозы, малярия. При коронавирусной инфекции нарушает проникновение вируса в клетки через «ворота», сопряженные с сериновой протеазой базигин (CD147), тормозит рН-зависимые этапы репликации вируса;

- синтетический глюкокортикоидный препарат дексаметазон. Препарат вызывает угнетение гипериммунных реакций, торможение образования простагландинов, лейкотриенов, подавление активности лимфоцитов и плазматических клеток, лимфопению, стабилизацию клеточных мембран, обладает противошоковым действием при развившейся полиорганной недостаточности. Усиливает продукцию сурфактанта неповрежденными альвеоцитами II типа. Из всех представителей глюкокортикоидных препаратов именно для дексаметазона характерна наиболее выраженная способность подавлять иммунные реакции организма. С учетом легочной локализации процесса при коронавирусной инфекции целесообразным может быть ингаляционное применение глюкокортикоидов, в связи с чем целесообразно проверить возможную эффективность ингаляционных глюкокортикоидов беклометазон, флунисолид, будесонид, флютиказон, применяемых как антиастматические средства.

в) Блокада сигнального пути основной массы цитокинов – Янус-киназы (JAK), участвующих в иммуноопосредованной воспалительной реакции, которая может привести к поражению легких и синдрому острой дыхательной недостаточности у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Таким свойством обладает препарат тофацитиниб, пероральный ингибитор Янус-киназы, клинические испытания которого у пациентов с интер-

стициальной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, проходят в Италии [22]. Ингибирование JAK1 и JAK3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Ингибирование JAK1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и гамма-интерферон. При более высокой экспозиции тофацитиниба ингибирование передачи сигнала JAK2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина. Лечение тофацитинибом сопровождается дозозависимым снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+, повышением количества В-клеток. После лечения тофацитинибом отмечалось быстрое снижение сывороточного С-реактивного белка, одного из маркеров тяжелого состояния больных с коронавирусной инфекцией.

В рамках направления защиты организма от цитокинового шторма перспективным может быть разработка препаратов на основе **рекомбинантных аналогов эндогенных рецепторных антагонистов к цитокинам**. Один из представителей соединений с подобным действием – ИЛ-1ra, разработанный в НИИ ОЧБ ФМБА России (г. Санкт-Петербург), блокирует реализующуюся через ИЛ-1 $\beta$  активацию провоспалительных цитокинов, миграцию клеток воспаления, активацию макрофагов и лимфоцитов. Основные показания к применению: бронхиальная астма, ревматоидный артрит, фиброз легких, токсический отек легких, силикоз легких. При коронавирусной инфекции может быть перспективен для профилактики острого респираторного дистресс-синдрома.

Второе направление патогенетической терапии – **профилактика и устранение оксидативного стресса** – состояния, характеризующегося преобладанием мощности процессов перекисного и свободнорадикального окисления, индуцированных патологическим процессом, над способностью ферментативных и субстратных механизмов антирадикальной и антиоксидантной защиты нивелировать их воздействия на клеточные и субклеточные

мембраны. Оксидативный стресс является одним из типовых механизмов повреждения клеток, ведущих к их гибели, в связи с чем применение препаратов с антиоксидантным действием в терапии коронавирусной инфекции является патогенетически оправданным. Очевидно, что в режиме монотерапии ожидать заметного улучшения состояния пациентов от средств этой группы не приходится, но на самых ранних этапах развития инфекции и на этапе реконвалесценции они могут быть ценным дополнением проводимой комплексной терапии.

К препаратам, снижающим уровень оксидативного стресса, относятся:

а) Ловушки радикалов

● *токоферол* (витамин Е). Растворяется в гидрофобном слое клеточных мембран, снижает мембранные поражения активными формами кислорода и свободными радикалами. Усиливает синтез сурфактанта. Повышает эластичность эритроцитарных мембран, синтез гема, снижает проявления гемолиза эритроцитов. При коронавирусной инфекции может быть использован в комплексной терапии вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, респираторного дистресс-синдрома;

● *этилметилгидроксипиридинасукцинат или малат* (Мексидол, Этоксидол). Препараты связываются с активными формами кислорода и свободными радикалами, защищают цитоплазматические, митохондриальные, лизосомальные и ядерные мембраны от повреждения. Входящий в состав препарата сукцинатили малат поступает в митохондрии для окисления в цикле Кребса по сукцинатдегидрогеназному (малатдегидрогеназному) пути, устойчивому к условиям гипоксии, что приводит к дополнительной генерации АТФ, устранению астенических состояний. Облегчает отдачу кислорода гемоглобином. Основные показания к применению: острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетосудистая дистония, атеросклеротические нарушения функций мозга, купирование абстинентного синдрома при алкоголизме

и наркомании, при состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться на этапе восстановления, после купирования острой дыхательной недостаточности, в лечении осложнения коронавирусной инфекции – полиорганной недостаточности;

- метилэтилпиридинол (Эмоксипин). Связывается с активными формами кислорода и свободными радикалами, защищает цитоплазматическую, митохондриальную, лизосомальную и ядерную мембрану от повреждения. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться на этапе восстановления, после купирования острой дыхательной недостаточности.

б) Донаторы сульфгидрильных групп

- Глутатион восстановленный. Поддерживает активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, глутатион-редуктаза), что ведет к снижению проявлений оксидативного стресса. Основные показания к применению: в составе комплексной терапии заболеваний печени, для снижения и предотвращения проявлений гепатотоксичности, нефротоксичности и нейротоксичности лекарственных средств. У пациентов с коронавирусной инфекцией может применяться на начальных этапах формирования респираторного дистресс-синдрома, для профилактики синдрома полиорганной недостаточности;

- Унитиол. Разблокирует тиоловые группы в активном центре ферментов (чаще всего – АТФ почек, печени, миокарда). У больных с коронавирусной инфекцией может применяться для профилактики развития острого респираторного дистресс-синдрома, профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности;

- ацетицистеин. Муколитическое средство, разрывает S-S сшивки между мукополисахаридами мокроты, облегчает ее отделение и высвобождение из легких. Способен снижать проявления оксидативного стресса. Основные показания к применению: острый и хронический бронхит, трахеит, пневмония, бронхоэктатическая

болезнь, бронхиальная астма, ателектаз вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой, синусит, муковисцидоз. Может применяться у больных с коронавирусной инфекцией в стадии пневмонии без дыхательной недостаточности, а также для профилактики развития дыхательной недостаточности.

в) **митохондриальные антиоксиданты**. Разработку этого направления ведет научная школа академика Скулачева, что отражено в обозначении этих препаратов – SkQ. Это соединение представляет собой липофильный катион, соединенный через насыщенный углеводородный фрагмент с антиоксидантом пластохиноном. Благодаря липофильности SkQ эффективно проникает через мембраны клетки. При этом положительный заряд обеспечивает направленную доставку присоединенного антиоксиданта в отрицательно заряженный матрикс митохондрий (митохондрии – единственная внутриклеточная структура, имеющая отрицательный заряд на внешней стороне мембраны). Основным представителем тропных к митохондриям катионов в составе SkQ является трифенилфосфоний (TRP, заряженный трифенилфосфин), низкомолекулярное соединение, состоящее из положительно заряженного атома фосфора, окруженного тремя гидрофобными фенилами. С 2005 г. производилось тестирование, и было доказано антиоксидантное действие SkQin vitro [16]. В настоящее время в России разрешен к клиническому применению единственный на данный момент препарат на основе SkQ – визомидин, глазные капли для лечения синдрома сухого глаза, завершены клинические испытания для применения при катаракте, возрастной макулодистрофии.

г) **Антиоксиданты с ферментативной активностью**

К препаратам с антиоксидантной ферментативной активностью относятся СОД (супероксиддисмутаза) – инъекционная форма рекомбинантного фермента выпускается НИИ ОЧБ (Санкт-Петербург) под торговым названием «Рексод». Основная область применения – комплексная профилактика развития интраопера-

ционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов с использованием костного цемента. У больных коронавирусной пневмонией может ослабить влияние оксидативного стресса на формирование респираторного дистресс-синдрома, а также полиорганной недостаточности.

Вторым представителем группы является церулоплазмин, применяемый для стимуляции гемопоэза, уменьшения интоксикации и поддержания иммунореактивности в комплексной терапии онкологических больных, в раннем послеоперационном периоде у больных с массивной операционной кровопотерей, при гнойно-септических осложнениях в раннем послеоперационном периоде, при проведении комбинированной химиотерапии, в т.ч. у больных с гемобластомами при резко выраженной интоксикации, в составе комплексной терапии при остром и хроническом остеомиелите. Синтез этого белка осуществляется несколькими видами клеток, многие из которых поражаются вирусом SARS-CoV-2: гепатоцитами, макрофагами, лимфоцитами, клетками селезёнки, глиальными клетками головного мозга, бронхиальным эпителием. Этот фермент является феррооксидазой, обеспечивает окисление двухвалентного железа, депонирующегося в ферритине, до трёхвалентного, которое включается в транспортную форму – трансферрин. Участие в метаболизме железа — одна из важнейших функций церулоплазмينا. Кроме того, церулоплазмин является основным плазменным антиоксидантом, который подавляет процессы перекисного окисления липидов, удаляет активные формы кислорода за счет высокой электрон-акцепторной емкости своей молекулы, а также исключает железо из процессов генерации свободных радикалов. В связи с тем, что супероксид часто является маркером воспаления эндотелия сосудов, церулоплазмин можно рассматривать как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [5].

#### д) Блокаторы генерации активных форм кислорода

К препаратам с этим механизмом дей-

ствия относятся аллопуринол, фебуксостат – блокаторы фермента ксантиноксидазы, окисляющего ксантин, гипоксантин и другие родственные субстраты в мочевую кислоту. Препараты применяются для лечения подагры. Близким действием обладают оксипуринол и фитиновая кислота (инозитол-гексафосфат). К недостаткам аллопуринола при коронавирусной инфекции может быть отнесен медленный характер развития эффекта, возможность развития различных побочных эффектов. При применении фебуксостата скорость развития несколько выше, и переносимость оценивается в целом несколько лучше, чем для аллопуринола. Фитиновая кислота во многом лишена подобных недостатков, однако опыта ее применения у больных практически нет.

Третье направление патогенетической терапии коронавирусной инфекции – **устранение эндотелиальной дисфункции**, индуцированной вирусом и оксидативным стрессом. Эндотелиальная дисфункция – ключевое звено в патогенезе многих заболеваний и их осложнений. В настоящее время доказана роль дисфункции эндотелия в развитии таких хронических болезней, как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания кишечника и др. [8]. Важнейшие функции эндотелия — поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов.

Препараты, устраняющие проявления эндотелиальной дисфункции при коронавирусной инфекции:

а) **препараты, устраняющие цитокиновую активацию эндотелиальной дисфункции**. К этой группе относятся препараты, описанные выше в разделе «Цитокиновый шторм»;

б) **блокаторы эндотелиновых рецепторов**, в настоящее время применяются для лечения легочной гипертензии (бозентан – неселективный блокатор эндотелиновых рецепторов ETa и ETb, ситак-

*сентан* – селективный блокатор эндотелиновых рецепторов ET<sub>a</sub>, *амбризентан* – селективный несульфонамидный блокатор эндотелиновых рецепторов ET<sub>a</sub>). При коронавирусной инфекции могут быть полезны на ранних стадиях формирования вирусной пневмонии для устранения легочной гипертензии, снижения формирования интерстициального отека легких, снижения риска образования внутрисосудистых тромбов в сосудах легких;

в) **активаторы рецепторов релаксина-2**. Система релаксина – пептидных факторов, регулирующих тонус сосудов легких, почек, а также в системном кровотоке, при эндотелиальной дисфункции не способна адекватно компенсировать действие в циркулирующих крови гуморальных ангиоспастических факторов, так как часть ее исполнительных механизмов замыкается на эндотелиальную NO-синтазу, эндотелиальный деполяризующий фактор, синтез простаглицина и эффекты рецептора ET<sub>b</sub> (расположенного на поверхности клеток эндотелия и ограничивающего выброс эндотелина). В связи с этим при развитии повышения легочного артериального давления, сердечной недостаточности, клубочковой фильтрации в почках, возникших на фоне эндотелиальной дисфункции, возникает необходимость применения *серелаксина* – рекомбинантной молекулы, идентичной пептидному гормону релаксину-2 человека. В почечном и системном кровотоке, а также в эпителии почек релаксин-2 связывается со специфическим рецептором RXFP1, возбуждение которого опосредуют релаксацию сосудов системного кровотока и сосудов почек, что ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудистого русла, снижению легочного давления и центрального венозного давления, нагрузки на сердце и увеличению сердечного выброса. Кроме того, серелаксин оказывает благоприятное воздействие на процессы ремоделирования соединительной ткани в миокарде и почках;

г) **препараты, восстанавливающие отрицательные заряды на поверхности эндотелия**. Представляют собой полисульфатированные соединения гликоза-

мингликанов, которые сорбируются на поверхности эндотелия и восстанавливают нарушенное при эндотелиальной дисфункции электростатическое отталкивание от эндотелия тромбоцитов, эритроцитов, снижают трансэндотелиальную миграцию гранулоцитов и макрофагов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, формирование пристеночных тромбов и эритроцитарных сладжей. Оказывают дезагрегационное действие, нарушают взаимодействие клеток крови с положительно заряженными фрагментами белков субэндотелиальной мембраны (коллагена, фибрина), тромбина. Уменьшают развитие воспалительных изменений в стенке пораженных сосудов. К представителям группы относятся сулодексид, гепарин и низкомолекулярные гепарины.

Препаратом выбора для применения при коронавирусной инфекции является *сулодексид*, который может применяться и как средство профилактики эндотелиальной дисфункции, так и ее лечения. Препарат выпускается в виде таблеток и инъекционной форме. Представляет собой природную смесь низкомолекулярных гепариноидов (80%) и дерматансульфата (20%). Как низкомолекулярный гепариноид подавляет активный X фактор свертывания крови, оказывая тем самым прямое антикоагуляционное действие. Влияние препарата на эндотелий, кроме восстановления отрицательных зарядов мембран, проявляется в активации синтеза простаглицина, повышении уровня тканевого активатора фибринолизина, снижении экспрессии генов ингибитора активатора фибринолизина, а также эндотелиальных факторов провоспалительного действия. При курсовом применении снижает пролиферацию клеток мезангия, уменьшает толщину базальной мембраны сосудов. В тканях легких при ОРДС это может проявляться как улучшение альвеолярно-капиллярного транспорта кислорода, снижение толщины гиалиновых мембран в стенке альвеол. Преимуществом препарата перед гепаринами является более высокая безопасность применения, низкие риски развития кровотечений и тромбоцитопении. Основное показание к приме-

нию – ангиопатии с повышенным риском тромбообразования (в т.ч. микро- и макроангиопатии при сахарном диабете). На этапе реконвалесценции пациентов с коронавирусной инфекцией может быть показана пероральная терапия сулодексидом.

При тяжелом течении коронавирусной инфекции вместо сулодексиды должен применяться препарат из группы низкомолекулярных гепаринов (далтепарин, эноксапарин, надропарин), антикоагулянтная активность которых превышает эффективность сулодексиды. Одновременное применение препаратов гепарина или низкомолекулярных гепаринов с сулодексидом и антиагрегантами не допускается! Нефракционированный гепарин, по сравнению с низкомолекулярными гепаринами, проявляет более выраженный эндотелиопротектный эффект, но его введение у многих больных сопровождается развитием тромбоцитопении, которая и так характерна для пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции;

д) **корректоры микроциркуляции – производные аденозина, метилксантинов и никотиновой кислоты** – пентоксифиллин, ксантиноланикотинат, дипиридамол. Препараты этой группы способствуют восстановлению вазодилатационных эндотелиальных реакций, нарушенных при эндотелиальной дисфункции. Они улучшают микроциркуляцию, снимая спазм прекапилляров и мелких артериол, повышают эластичность эритроцитарных мембран и способность гемоглобина к отдаче кислорода, обладают умеренной антиагрегантной активностью. Под их влиянием улучшается формирование коллатеральной сосудистой сети, улучшается почечный кровоток и клубочковая фильтрация. Активность препаратов в целом не высокая, поэтому они могут быть рекомендованы к применению у больных в стадии реконвалесценции;

е) **ангиопротекторные средства**. Механизм действия этих средств связан с подавлением оксидативного стресса непосредственно в сосудистой стенке (в большей степени – венозной) и торможение развития в ней воспалительных процес-

сов. По своей химической природе представляют собой растительные флавоноиды и полифенолы, являющиеся ловушками радикалов, или проявляющие Р-витаминную активность, ингибируют предварительно активированную фосфолипазу и гиалуронидазу в очаге воспаления. Эти лекарства обладают общей спазмолитической активностью, вызывают расширение спазмированных сосудов, улучшают микроциркуляцию, нормализуют реологические свойства крови (снижение агрегационных свойств тромбоцитов, повышение эластичности эритроцитов и снижение вязкости крови) и проницаемость сосудов (увеличивают резистентность капилляров), уменьшают отечность тканей и активируют метаболические процессы в стенках кровеносных сосудов. Применяются при лечении различных ангиопатий – диабетических, атеросклеротических поражений сосудов, заболеваний вен с застойными и воспалительными явлениями (включая варикозные расширения), а также при трофических язвах и других патологических процессах. К группе ангиопротекторов относят рутин, рутозид, квертецин, дигидрокверцетин, троксерутин, диосмин, гесперидин, трикарбат (препарат с антибрадикининовым действием) кальция добезилаттрибенозид, препараты плодов конского каштана (эскузан, анавенол, эсфлазид), плодов и листьев красного винограда (ресвератрол, антистакс), а также различные комбинированные препараты;

ж) **препараты эссенциальных фосфолипидов**. Эссенциальные фосфолипиды необходимы в процессе восстановления эндотелиальной функции на этапе реконвалесценции пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. В механизме их действия выделяют прямые мембранные эффекты (увеличение текучести мембраны, уменьшение плотности фосфолипидных структур, восстановление проницаемости мембран, активация фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков), ведущее к уменьшению повреждения эндотелиоцитов, поддержанию в них обменных процессов, повышению секреторного (эндокринно-регулирующе-

го) потенциала. Вторым компонентом эндотелиального действия фосфолипидов является ингибирование процессов перекисного окисления липидов, снижение концентрации простагландинов, уменьшение активации ретикулоэндотелиоцитов и продукции ими коллагена. Представителями группы являются: эссенциале Н, резолют про, эплир, комбинированные фосфолипиды с витаминами эссливер форте, ливалин форте, липостабил, метионином (эслидин);

з) **фибринолиза активаторы** (альтеплаза). Препарат катализирует превращение пламиногена в плазмин на поверхности и внутри тромбов, что приводит к их лизису и восстановлению внутриорганного кровообращения. Основные показания к применению – острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт, тромбоз сосудов сетчатки, тромбоз почечных артерий. У больных коронавирусной инфекцией может применяться для лечения внутрилегочного тромбообразования в ходе формирования острого респираторного дистресс-синдрома, внутриорганного тромбообразования при полиорганной недостаточности.

Четвертое направление патогенетической терапии коронавирусной инфекции связано с необходимостью **повышения кислородтранспортной функции крови** как техническими средствами, так и фармакологическими. Основным фармакологическим средством при этом могут считаться *искусственный переносчик кислорода – перфторан*. Это кровезамещающее средство с газотранспортной функцией, прямая газопереносящая лиофобная коллоидная система, обладающая высокой сорбционно-активной поверхностью газообмена на разделе фаз, применяется в качестве противошокового и противоишемического средства. Мицеллы перфторана в 80–100 раз меньше по размерам эритроцита, что позволяет им проходить в зоны резко нарушенной микроциркуляции, куда не может попасть эритроцит, и обеспечивает там реализацию газотранспортной функции как по кислороду, так и углекислому газу. Препарат обладает реологиче-

ским, гемодинамическим, диуретическим, мембраностабилизирующим, кардиопротекторным и сорбционным свойствами, повышает детоксикационную функцию печени, проявляет иммуномодулирующее действие. У больных с коронавирусной инфекцией может препятствовать формированию гипоксемии, циркуляторной и респираторной гипоксии, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома полиорганной недостаточности. Может применяться для экстракорпоральной оксигенации [4].

Пятое направление патогенетической терапии коронавирусной инфекции – применение **антигипоксантов**, обеспечивающих нормализацию энергопродукции клеток в условиях гипоксии. Основными представителями этой группы являются:

а) антигипоксанты прямого действия – триметазидин, полидигидроксифенилентиосульфонат натрия (гипоксен, олифен).

Триметазидин активизирует анаэробный гликолиз, повышает энергетические возможности клеток в условиях умеренной гипоксии, ослабляет митохондриальную дисфункцию в миокарде, печени, почках, клетках костного мозга, лимфоцитах. При его применении повышается окисление глюкозы, ограничивается образование лактата, сохраняется уровень АТФ, креатинфосфата, малата, уменьшается транспорт ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клетки, внутриклеточная аккумуляция кальция и натрия, а также сохраняется на нормальном уровне уровень внутриклеточного калия. Препарат угнетает процессы перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов, препятствует их деструктивному влиянию, возникновению ацидоза, защищая нервные клетки и кардиомиоциты. Триметазидин также предотвращает образование тромбосана  $\text{A}_2$ , и, обладая антиагрегантным действием, улучшает микроциркуляцию и сохраняет транспорт кислорода на нормальном уровне. Основное показание к применению – стабильная стенокардия, ишемическая миокардиопатия, постинфарктный период. Препарат может препятствовать формированию полиорганной недоста-

точности [6; 19].

Полидигидроксифенилентиосульфонат натрия (гипоксен, олифен) – синтетический аналог естественных редокс-переносчиков, способных участвовать в обмене электронами между отдельными компонентами дыхательной цепи митохондрий. По величине электронно-обменной ёмкости (300 мВ) олифен превосходит естественные дыхательные ферменты (убихинон Q10 и цитохромы) [2]. Механизм антигипоксических эффектов олифена определяется его непосредственным действием на энергообразующую внутреннюю мембрану митохондрий. Он способен забирать восстановленные эквиваленты как с НАДН, так и с сукцинатдегидрогеназы и переносить их до терминального конца дыхательной цепи – цитохромоксидазы. В постгипоксическом периоде олифен за счет шунтирующего механизма в переносе электронов способствует быстрой разгрузке тканей от недоокисленных продуктов, нормализации рН и восстановлению функций митохондрий. Антиоксидантные свойства олифена вносят вклад в проявление его антигипоксической активности, так как в условиях дефицита кислорода в клетках резко усиливается генерация активных форм кислорода, усугубляющих повреждение митохондриальных мембран. Препарат является сильной ловушкой радикалов и активных форм кислорода. Обладает способностью повышать эластичность мембран эритроцитов, улучшает отдачу кислорода гемоглобином. Устраняет тканевую гипоксию и поддерживает функцию практически всех тканей организма. Перспективы применения препарата при респираторном дистресс-синдроме связаны со снижением гипоксемического спазма легочных сосудов и фильтрации жидкости в интерстициальную ткань. Также он может применяться для профилактики развития острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности.

б) **антигипоксанты – соли кислот цикла Кребса** – меглюмина натрия сукцинат (реамберин), цитофлавин, мексидол, этоксидол.

Меглюмина натрия сукцинат. Эффекты препарата обеспечиваются обоими частями препарата: меглюмин повышает активность детоксицирующих ферментов печени, устраняет эндотоксикоз, потенцирующий иммунные механизмы воспаления и формирование синдрома полиорганной недостаточности; сукцинат является антигипоксантом, обеспечивающим протекание окислительного фосфорилирования по сукцинатдегидрогеназному пути в условиях тканевой гипоксии [3]. Препарат применяется в качестве антигипоксического и дезинтоксикационного средства при острых эндогенных и экзогенных интоксикациях различной этиологии у взрослых и детей старше 1 года, в качестве противошокового средства с развитием метаболического ацидоза. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться для устранения эндотоксикоза и гипоксических проявлений при синдроме полиорганной недостаточности, в периоде реконвалесценции.

Цитофлавин является комбинированным препаратом, содержащим инозин, никотинамид, рибофлавин с янтарной кислотой. Инозин и витаминные предшественники коферментов поддерживают оптимальную для жизнедеятельности интенсивность обменных процессов и адаптивные протеинсинтезы, янтарная кислота обеспечивает протекание окислительного фосфорилирования по сукцинатдегидрогеназному пути в условиях тканевой гипоксии. Препарат повышает активность неспецифических механизмов иммунорезистентности, бактерицидную активность макрофагов. Применяется в составе комплексной терапии последствий инфаркта мозга, цереброваскулярных заболеваниях, неврастении. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться на этапе реконвалесценции после устранения признаков дыхательной недостаточности и полиорганной патологии.

Препараты Мексидол и Этоксидол являются также сильными антиоксидантами – ловушками радикалов и описаны в разделе средств, влияющих на оксидативный стресс;

в) **антигипоксанты, усиливающие**

**кислородтранспортную функцию крови** – ацизол, инозитол-триспирофосфат.

Ацизол – антидот при отравлении угарным газом. Повышает сродство гемоглобина к кислороду, повышает насыщение гемоглобина и эритроцитов кислородом, способствует ослаблению гипоксемии и вызываемой ей полиорганной недостаточности. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться при пневмонии с дыхательной недостаточностью, респираторным дистресс-синдромом.

Инозитол-триспирофосфат – регулятор диссоциации оксигемоглобина. Вызываемый им сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина усиливает отдачу кислорода тканям, что поддерживает их функции. Устраняет нарушения кислотно-основного равновесия, снижает риск развития полиорганной недостаточности. Показания к применению – нарушения функций органов при гипоксической, респираторной, циркуляционной и гемической гипоксии, хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться при пневмониях с дыхательной недостаточностью, респираторном дистресс-синдроме, синдроме полиорганной недостаточности. В настоящее время в России не зарегистрирован и не выпускается. Лабораторный регламент синтеза субстанции разработан в ФБГУН «Институт токсикологии» ФМБА России. В предварительных исследованиях на мелких лабораторных животных показана эффективность соединения при отравлении угарным газом и токсическом отеке легких;

г) **антигипоксанты с нейропротекторным действием** – оксибутират натрия, депротенинизированный диализат крови молочных телят (актовегин).

Оксибутират натрия – неингаляционный общий анестетик, снотворное средство. Снижает высвобождение в мозге возбуждающих медиаторов, вызывает угнетение рефлекторной деятельности, сознания. Под влиянием препарата снижается потребность мозга в кислороде, метаболизм нейронов переключается на пара-

биоз – «переживание» продолжительного недостатка кислорода, в том числе во время гипоксемии. Стабилизирует микроциркуляцию, сократительную способность миокарда и клубочковую функцию почек в условиях гипоксии. Снижает высвобождение эндотелина при гипоксемии, тем самым ослабляя вазостаз легочных сосудов и повышение фильтрационного давления крови в сосудах легких, что снижает интенсивность протекания жидкости в интерстициальную ткань легких. Оказывает противошоковое действие. Особо часто применяется в нейрохирургической практике, офтальмохирургии, в гинекологической практике при внутриутробной гипоксии плода. Эффективен для коррекции гиповолемического шока, обильной кровопотере, травматических и интоксикационных повреждениях головного мозга. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться при пневмониях с дыхательной недостаточностью, респираторном дистресс-синдроме, синдроме полиорганной недостаточности.

Депротенинизированный диализат крови молочных телят (актовегин). Улучшает питание тканей при гипоксических (ишемических) состояниях, улучшает транспорт и поглощение тканями кислорода, аминокислот и глюкозы. Поддерживает трофику тканей и активизирует процессы регенерации (в том числе клеток эндотелия, эпителиальных клеток). Замедляет развитие диабетической ангиопатии и ретинопатии. У больных с коронавирусной инфекцией может применяться при пневмонии с дыхательной недостаточностью, респираторном дистресс-синдроме, синдроме полиорганной недостаточности, для усиления процессов восстановления в периоде реконвалесценции.

Шестое направление патогенетической терапии коронавирусной инфекции – **детоксикационная терапия**. Эта группа препаратов может применяться как при развивающемся синдроме полиорганной недостаточности, так и на этапе реконвалесценции. Из фармакологических средств детоксикационной терапии могут быть полезны орнитин аспартат, энтеросгель, лигнин комплекс.

Орнитина аспарат – активатор утилизации аммиака – основного токсичного метаболита аминокислот и аденилнуклеотидов при их активном катаболизме. Препарат вызывает субстратную активацию цикла синтеза мочевины (орнитинный цикл), оказывает гепатопротекторное, нейропротекторное и нефропротекторное действие. Орнитина аспарат применяется для лечения гепатоцеребрального синдрома, последствий гепатитов со сниженной детоксицирующей функцией печени, цирроза печени, печеночной и почечной недостаточности, гипераммониемии любой этиологии [10]. У больных коронавирусной инфекцией может применяться при синдроме полиорганной недостаточности.

Энтеросгель – матрица кремнийорганическая гидрофобная лигнина комплекс (полифепам) – энтеросорбенты. Препараты вызывают сорбцию и выведение экзо- и эндотоксинов, аллергенов, накопившихся лекарственных средств и их метаболитов, аммиака, мочевины и других шлаков азотистого обмена. Основные показания к применению – хроническая почечная и печеночная недостаточность, гипербилирубинемия, токсическое действие ксенобиотиков, кишечные инфекции, гнойно-септические процессы и вирусные инфекции в токсикационной фазе, пищевая аллергия, инкорпорация радионуклидов. У больных коронавирусной инфекцией могут применяться при развитии синдрома полиорганной недостаточности, а также при реконвалесценции, в постинфекционном периоде для снижения остаточного токсического действия лекарственных средств.

#### *Заключение*

Представленные обзорные материалы свидетельствуют, что в арсенале врачей имеется ряд препаратов, которые потенциально могут ослаблять действие ключевых механизмов патогенеза заболевания, существенно снижать вероятность его тяжелого течения и развитие наиболее опасных осложнений – полиорганной недостаточности и септических состояний. В подавляющем большинстве случаев предположение о возможной их эффек-

тивности основано на расшифровке механизмов патогенеза, опыте применения лекарственных средств при отмечавшихся ранее заболеваниях с подобными звеньями патогенеза. Естественно, такие предположения требуют тщательной проверки как в биомедицинских, так и клинических исследованиях на целевом контингенте коронавирусных больных. В ряде случаев такие клинические исследования активно проводятся и позволяют оптимизировать схемы патогенетической терапии и рационального комбинирования препаратов с этиотропным и патогенетическим действием

Судя по динамике эпидемического процесса, SARS-CoV-2 останется с человечеством надолго, поэтому отработка эффективной патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции актуальна не только в связи с текущей пандемией, но и для высокоэффективной терапии подобных эпидемий в будущем.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Алгоритм работы при ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в военном стационаре. Временные методические рекомендации. М.: ГКВГ им. Н.Н. Бурденко, 2020. 14 с.
2. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. № 5. С. 72–78.
3. Александрович Ю.С., Пишенисов К.В. Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей // Общая реаниматология. 2014. № 3. С. 59–74.
4. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Сенина Р.Я. Краткий обзор клинического применения перфторана // Медлайн.Ру. 2001. Т. 2. С. 30–36.
5. Ващенко В.И., Ващенко Т.И. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного препарата // Психофармакол. биол. наркол. 2006. Т. 6. № 3. С. 1254–1269.
6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Н-Л, 2004. 368 с.

7. Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Литвинцев Б.С. Перспективы фармакологического воздействия на новый коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемое им заболевание COVID-19. Сообщение 1. Направления этиотропной терапии коронавирусной инфекции // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2020. № 2. С. 80–93.
8. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 4.
9. «Неожиданно высокая доля переболевших». Ученые об иммунитете к COVID-19 // РИА Новости: [сайт]. URL: <https://ria.ru/20200803/1575248992.html> (дата обращения: 12.08.2020).
10. Оковитый С.В., Шустов Е.Б. Орнитинзависимые механизмы коррекции мышечного утомления и восстановления после физической нагрузки // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т. 97. № 4. С. 74–83.
11. Открыто новое лекарство от коронавируса // ФармаРФ: [сайт]. URL: <https://pharmarf.ru/concilium/13011.html> (дата обращения: 12.08.2020).
12. Препарат от гепатита оказался эффективен против коронавируса // ФармаРФ: [сайт]. URL: <https://pharmarf.ru/concilium/11630.html> (дата обращения: 12.08.2020).
13. Результаты III фазы КИ не показали эффективности тоцилизумаба при COVID-19 // Фарма РФ: [сайт]. URL: <https://pharmarf.ru/concilium/12731.html> (дата обращения: 12.08.2020).
14. Таблетка с востока. Что мы знаем о первом российском препарате от коронавируса // Фарма РФ: [сайт]. URL: <https://pharmarf.ru/concilium/12064.html> (дата обращения: 12.08.2020).
15. Эбселен // Медум: [сайт]. URL: <https://medum.ru/ebsele> (дата обращения: 12.08.2020).
16. Antonenko Y.N., Roginsky V.A., Pashkovskaya A.A., Rokitskaya T.I., Kotova E.A., Zasp A.A. [et al.]. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidant SkQ in aqueous and lipid membrane environments // J Membr Biol. 2008. № 222. P. 141–149.
17. Collins S. UK RECOVERY study stops hydroxychloroquine (HCQ) for COVID-19: more than 1100 deaths question ethics and safety overall. URL: <http://i-base.info/htb/38188/> (дата обращения: 12.08.2020).
18. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (дата обращения: 12.08.2020).
19. Fantini E., Demaison L., Sentex E. Some biochemical aspects of the protective effects of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // J. Moll. Cell. Cardiol. 1994. Vol. 26. № 8. P. 949–958.
20. Grein J. [et al.]. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // New England Journal of Medicine. 2020. Jun 11. № 382(24). P. 2327–2336.
21. Patel A., Desai S.S., Graiger D.W., Mehra M.R. Usefulness of Ivermectin in covid-19 illness. URL: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3580524](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524) (дата обращения: 12.08.2020).
22. Pfizer уверенно движется вперед в борьбе с COVID-19 сразу по нескольким фронтам // Фарма РФ: [сайт]. URL: <https://pharmarf.ru/company-announce-single/10993> (дата обращения: 12.08.2020).
23. RECOVERY trial statement. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine. (5 June 2020). URL: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf> (дата обращения: 12.08.2020).
24. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // JAMA. 2020. № 323(18). P. 1824–1836.