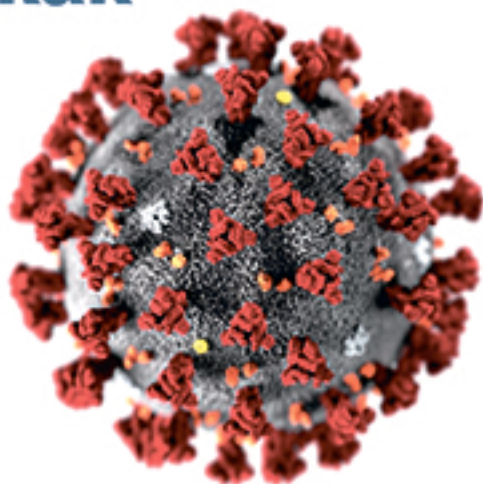


В. Д. Похиленко
В. В. Перельгин

SARS-COV-2

и как



ОСТАНОВИТЬ

В. Д. Похиленко, В. В. Перельгин

SARS-COV-2 И КАК ОСТАНОВИТЬ

Монография

Чебоксары
Издательский дом «Среда»
2021

УДК 616.24
ББК 54.12
П64

Рецензенты:

д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ГНЦ ПМБ) Роспотребнадзора

С.Г. Игнатов

д-р биол. наук, заместитель генерального директора по науке Международного фонда научно-образовательных программ биотехнологий им. Академика И.Н. Блохиной, главный технолог ООО «ЭРБИ»

С.А. Чубатова

Похиленко В.Д., Перельгин В.В.

П64 SARS-CoV-2 и как остановить: монография / В.Д. Похиленко, В.В. Перельгин. – Чебоксары: ИД «Среда», 2021. – 88 с.

ISBN 978-5-907411-36-4

В книге освещаются важнейшие проблемы, обусловленные пандемией коронавируса SARS-CoV-2 и борьбой с ней. Авторами представлены данные анализа источников информации по SARS-CoV-2 как инфекционному агенту, применяемым при лечении заболевших COVID-19 препаратам, их эффективности и свойствам новых. Определены современные подходы, направленные на сдерживание стремительного распространения этой смертельно опасной инфекции. Дискутируется возможность победы над SARS-CoV-2 и описано, что этому препятствует.

Для студентов медико-биологических вузов, разработчиков антирусных препаратов и всех интересующихся этой темой читателей.

DOI 10.31483/a-10283

ISBN 978-5-907411-36-4

© Похиленко В.Д.,
Перельгин В.В., 2021

© ИД «Среда»,
оформление, 2021

ПРЕДИСЛОВИЕ

Коронавирусы – семейство РНК-содержащих вирусов, поражающих человека и животных. Название связано со строением вируса, шиповидные отростки которого отвечают за проникновение в клетку хозяина. Распространение коронавируса SARS-CoV-2, вызвавшего COVID-19, началось в конце 2019 года из города Ухань в Китае. За несколько месяцев болезнь охватила более 210 стран мира, вызвав много смертей, и в связи с этим ВОЗ эту инфекцию охарактеризовала как пандемию. Анализ показывает, что SARS-CoV-2 заметно опаснее вируса гриппа, поскольку в короткие сроки передается как от человека, так и от животного к человеку и поражает не только дыхательные пути, но и сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт.

По данным Университета Джонса Хопкинса, ВОЗ и онлайн-статистики, на 3 мая 2021 года коронавирусом во всем мире было заражено 152,5 миллиона человек, умерло 3,2 млн, а выздоровело почти 89,2 млн человек. Однако доля людей, пострадавших от SARS-CoV-2, по странам существенно различается в зависимости от географического расположения, плотности населения и экономического уровня развития государства. Поскольку COVID-19, хотя и с разными темпами, продолжает волнообразно распространяться по земле, изучение этой инфекции и поиск защиты от нее остается чрезвычайно актуальной темой исследований.

Цели работы – анализ данных литературы и СМИ по SARS-CoV-2 как инфекционному агенту, практики лечения заболевших COVID-19, ее совершенствование, систематизация номенклатуры применяемых препаратов, оценка их эффективности и поиск новых, а также определение современных тенденций, направленных на локализацию и победу над этой смертельно опасной инфекцией.

В книге представлены данные аналитических исследований по номенклатурному разнообразию и степени эффективности средств и препаратов, применявшихся для лечения зараженных COVID-19. Испытанные в практике лечения средства были разделены на бесполезные, с неявным эффектом и работающие. Фактически на данный момент от коронавирусной инфекции специфических лечебных препаратов не имеется – применяют в основном патогенетическую и симптоматическую терапию, направленную на восстановление нарушенных в результате болезни физиологических процессов и механизмов.

На сегодня нет сомнения в том, что лучшим способом защититься от заражения SARS-CoV-2 является вакцинирование, но вакцины, разумеется, не лечат больных COVID-19. Приводятся сравнительные характеристики находящихся в обороте вакцин, с которыми связывают основные надежды на сдерживание распространения SARS-CoV-2. В то же время не все испытанные вакцины оказались безвредными и эффективными. Рассматриваются возможные причины видоизменения коронавируса и появления его новых штаммов. Представлены сведения по новым перспективным разработкам антиковидных препаратов. Описаны принципы и варианты современной терапии заболевших COVID-19. Приводятся методы тестирования на COVID-19 и контроля иммунного ответа организма. Дискутируются возможности победы над SARS-CoV-2 и весомые аргументы против.

Детальное изучение механизма взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками организма хозяина, исследование роли различных структур патогена в уклонении от механизмов защиты хозяина и способов его преодоления открывают перспективы поиска новых лекарственных препаратов, более эффективных для специфической профилактики COVID-19.

Книга может представлять интерес для студентов медико-биологических вузов, для разработчиков противовирусных препаратов и неравнодушных к этой теме читателей. Материалы могут быть полезны при построении схем восстановления больных, перенесших COVID-19, а также профилактики заболевания.

ТЕРМИНЫ И СОКРАЩЕНИЯ

LUCA – last universal common ancestor: гипотеза, в которой вирус рассматривается в качестве т.н. «последнего универсального общего предка»

MERS – Middle East Respiratory Syndrome – ближневосточный респираторный синдром

SARS-CoV – Severe Acute Respiratory Syndrome – related Corona Virus – коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома

COVID – Corona Virus Disease – коронавирусная болезнь

ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

МДа – мегадальтон

Контагиозность – способность передаваться от больных людей здоровым

Цитокиновый шторм – неконтролируемое воспаление, которое приводит к повреждению собственных тканей организма

ДВС-синдром – диссеминированное (распространенное) внутрисосудистое свёртывание

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, проводимая с помощью аппаратного оборудования

ОРДС (ARDS) – острый респираторный дистресс-синдром – острое диффузное воспалительное поражение легких, ведущее к повышению проницаемости сосудов легких, повышению веса легких и снижению аэрации легочной ткани. **IL** – интерлейкин (например – 1, 6, 12)

IFN – интерферон (например – α , β , γ)

Гуморальный иммунитет – механизм, когда организм защищает себя от инфекции, продуцируя антитела, которые нацелены на инородный материал в кровотоке, считающийся потенциально опасным

Rt – коэффициент распространения коронавируса, показатель, определяющий среднее количество людей, которых инфицирует один больной

СРБ – С-реактивный белок – основной белок плазмы крови, отражающий острые воспалительные процессы; используется как высокочувствительный показатель повреждения тканей при воспалении, некрозе, травме

Лаваж – промывание, орошение

ФМБА – Федеральное медико-биологическое агентство РФ

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты (группа липидов, в молекулах которых присутствуют две или несколько двойных связей: омега-3 и омега-6)

ПЦР – полимеразная цепная реакция – увеличение концентрации носителей генетической информации в амплификаторе, что позволяет выявлять наличие вирусов, бактерий в образце

ПЦР-диагностика – тест для определения наличия патогена в организме

ИХА – иммунохроматографический анализ. Работает по принципу глюкометра – достаточно капли крови из пальца. Оценка займет около 20 минут

ИФА – иммуноферментный анализ, с помощью него выявляют иммунный ответ к вирусу, количество антител. Берется кровь из вены.

CRISPR (также известный как CRISPR-Cas9) – уникальный инструмент для редактирования генома. Позволяет генетикам редактировать части генома путем удаления, добавления или изменения последовательных участков ДНК

SHERLOCK – Specific High Enzymatic Reporter unLOCKing – технология для быстрого и точного выявления патогенов и проведения их генотипирования

ГИБП – генноинженерные биологические препараты нового поколения, реализующие принцип «лечение до достижения цели» и незаменимые в лечении аутоиммунных и других проблемных заболеваний XXI века

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....8

1. Особенности вирусов и что нам от них ожидать: теоретические и фактические предпосылки.....11

2. Коронавирусы – морфологические особенности и классификация.....16

3. COVID-19: история появления, источник инфекции, сравнительная заразность, как передается и как не заразиться ..18

4. SARS-CoV-2: строение, механизм проникновения в клетку и репликация21

5. Симптоматика COVID-19 и как протекает болезнь24

6. Практика лечения всеми доступными средствами.....27

7. Что в лечении оказалось опасным и бесполезным.....32

8. Какими препаратами продолжают лечить COVID-19.....34

9. Новые антиковидные препараты и перспективные разработки41

9.1. Вакцины.....41

9.2. Препараты на основе моноклональных антител51

9.3. Препараты ингибирующего и десенсибилизирующего действия54

9.4. Плазма крови переболевших57

10. Основы сложившейся терапии COVID-19.....59

11. Мутации SARS-CoV-2 и опасные последствия64

12. Методы тестирования на COVID-19 и контроля иммунного ответа65

13. Надежды и сомнения в победе над коронавирусом69

ЗАКЛЮЧЕНИЕ73

ЛИТЕРАТУРА.....78

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы – древнейшая и самая распространенная форма жизни на земле, но воспроизводятся они, как известно, только с помощью живых клеток. Ученые подсчитали, что в биосфере планеты присутствует больше вирусов, чем звезд во всей изученной части Вселенной [1]. За время эволюции жизни на земле вирусы стали неотъемлемой частью генома млекопитающих. Вирусный генетический материал, например, может составлять до 10% генома человека, а наш желудочно-кишечный тракт буквально кишит вирусами [2]. В то же время вирусы, всякий раз проникая в животные клетки, нарушают нормальный метаболизм хозяев, вызывая различные тяжелые патологии. Именно они являются причиной многих респираторных, желудочно-кишечных, неврологических и других инфекций [3; 4]. Вирус оспы, например, поражает только эпителиальные клетки, а вирус полиомиелита – клетки нервной ткани. Вирусными заболеваниями человека являются грипп, корь, краснуха, гепатит, ветряная оспа, бешенство, герпес, СПИД, Марбург, Эбола и многие другие.

Распространение в мире острого респираторного синдрома, обусловленного новым коронавирусом (SARS-CoV-2), началось со вспышки в декабре 2019 года в городе Ухань китайской провинции Хубэй [5; 6]. Быстрое продвижение SARS-CoV-2 по всему миру, сопровождающееся множеством смертей, привело к объявлению Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения. А уже 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии заболевания, вызываемого SARS-CoV-2, за которым закрепилось название COVID-19 (corona virus disease – 2019) [7].

Коронавирусы – большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных вызывать заболевания у человека и животных. В настоящее время известно о циркуляции четырех типов коронавирусов, приводящих к острым респираторным заболеваниям различной степени тяжести.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус рода *Betacoronavirus*, отнесенный ко II группе патогенности. Входными воротами для возбудителя является эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Мишенями SARS-CoV-2 служат клетки, несущие на своей поверхности рецепторы т.н. ангиотензинпревращающего фермента (ACE2). А это

альвеолоциты, эпителиоциты почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца и др. [8; 9].

Основной путь передачи коронавирусной инфекции от человека к человеку – преимущественно воздушно-капельный. За время инкубационного периода, который продолжается от 2 до 14 дней и сопровождается инфицированием клеток-мишеней, к очагу поражения притекают гранулоциты и макрофаги. В итоге это приводит к высвобождению значительного количества провоспалительных цитокинов, вызывающих развитие в организме т.н. цитокинового шторма. Он опасен инициацией каскада иммунопатологических реакций в паренхиме легких [10]. Поэтому цитокиновому шторму стали отводить ведущую роль в развитии необратимых повреждений внутренних органов больного COVID-19. Однако это стало понятно не сразу, и вначале больным с диагнозом COVID-19 давали все, что прежде было в арсенале профилактики и борьбы с вирусными инфекциями, – от настоев, чаев, соков, фитонцидов до видоспецифических противовирусных препаратов, противопаразитарных средств и специальных лекарств, снимающих симптомы воспаления.

Потребовалась колоссальная работа медиков, ученых и специалистов, чтобы понять механизмы инфицирования и развития болезни, с помощью каких средств можно минимизировать тяжесть клинических проявлений коронавирусной инфекции, спасая тем самым многие человеческие жизни. Фармацевтические компании и академические учреждения по всему миру самым активным образом искали высокоэффективные и безопасные лекарственные средства против COVID-19. И эти усилия, особенно после применения вновь созданных антикоронавирусных вакцин и карантинных мероприятий, стали давать плоды – после второй волны заболеваний темпы заражения SARS-CoV-2 несколько снизились, но не везде. Появление новых мутировавших штаммов SARS-CoV-2 и, в связи с этим резкое увеличение заболеваемости в Индии и некоторых других странах мира свидетельствуют о возможных рисках начала 3-й волны пандемии. Поэтому изучение SARS-CoV-2 и обусловленной им инфекции, а также разработка схем защиты от нее и лечения больных с диагнозом COVID-19 остается чрезвычайно актуальной темой исследований.

Цели работы – анализ данных литературы и СМИ по SARS-CoV-2 как инфекционному агенту, практике лечения заболевших COVID-19, ее совершенствованию, систематизация номенклатуры

применяемых средств профилактического, симптоматического, этиотропного назначения, оценка их эффективности и принципы создания новых, а также определение современных тенденций, направленных на сдерживание стремительного распространения этой смертельно опасной инфекции.

Представлены данные аналитических исследований по номенклатурному разнообразию и степени эффективности всего перечня средств и препаратов, применявшихся для лечения зараженных COVID-19, а также по сдерживанию распространения и профилактике этой инфекции. Испытанные в практике лечения средства условно были разделены на три группы: явно бесполезные, с неявным эффектом и возможно работающие. На сегодня по факту не существует эффективных лекарств от коронавирусной инфекции. И это неудивительно, поскольку для их разработки требуется достаточно много времени (как минимум – несколько лет), включающего создание прототипа препарата, его доклинические и клинические испытания, регистрацию и получение разрешения на выпуск. В то же время лучшим способом защититься от заражения SARS-CoV-2 стало вакцинирование, но вакцины, разумеется, не лечат больных COVID-19. Приводятся сравнительные характеристики находящихся в обороте вакцин, с которыми связывают основные надежды по сдерживанию распространения SARS-CoV-2, а их уже одиннадцать. Представлены сведения по новым перспективным разработкам антиковидных препаратов. Описаны принципы современной терапии заболевших COVID-19.

Дискутируются возможности победы над SARS-CoV-2, как это было с оспой, и рассматриваются контраргументы.

Условия победы – повсеместная вакцинация или чтобы все переболели COVID-19. Вместе с тем вирус SARS-CoV-2 мутирует, и постоянно будут возникать такие его штаммы, дальнейшее распространение которых могут не сдержать ни вакцины, ни прослойки переболевших. Скорее всего, будет правильным научиться безопасному сосуществованию с новым коронавирусом, как, например, с сезонным возбудителем ОРВИ.

1. Особенности вирусов и что нам от них ожидать: теоретические и фактические предпосылки

Совсем недавно основные причины нашего неблагополучия мы связывали с микробными возбудителями пищевых токсикоинфекций – штаммами *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella typhimurium*, *S. enteritidis*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Aspergillus* и др. В конце 2019 года жизнь людей и мировую экономику радикально подорвал вирус SARS-CoV-2, затмив многие опасные и особо опасные микроорганизмы – *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium tetani*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Clostridium botulinum*, *Francisella tularensis*, *Bacillus anthracis* и *Yersinia pestis*, которые медицина к настоящему времени уже сумела обуздать.

Вирусы – древнейшая и самая распространенная форма жизни на земле, это внеклеточные агенты, которые могут воспроизводиться только с помощью живых клеток. Ученые подсчитали, что в биосфере планеты присутствуют 10^{39} вирусных частиц, а это больше, чем звезд во всей изученной части Вселенной [1]. Только в мировом океане может находиться до четырех нониллионов ($4 \cdot 10^{30}$) вирусов [11]. Вирусы, по сути, представляют собой сбалансированную ассамблею функциональных макромолекул или, образно, являются «флэшкой» с файлом программы реализации своей генетической информации, которая после внедрения в геном живой клетки направляет клеточную биофабрику на биосинтез вирионов с последующим их выпуском наружу для многократного повторения цикла.

Диапазон размерного ряда вирусов составляет от 20 до 300–500 нм, по морфологии они могут варьировать от продолговатой (палочковидной спиральной) до сферической (полиэдрической) формы. При этом самый мелкий (вирус саркомы) соизмерим с диаметром рибосомы, а самые крупные (вирус натуральной оспы, пандоравирусы) – с мелкими микробами (возбудитель туляремии). Обитают вирусы практически во всех организмах – животных, растениях, грибах, бактериях и даже в самих же «соплеменниках». Они позволяют себе быть как строго специфичными, поражая только одни виды клеток, так и «универсальными солдатами», переходя с одного типа хозяина на другие. Именно так и произошло, как увидим ниже, с SARS-CoV-2.

Считается, что способность вирусов к переносу генетической информации от одних организмов к другим и связанные с этим мутации нашли отражение на эволюции живых систем, в которых они стали паразитировать [12]. Именно паразитизм взят в основу теории возникновения вирусов. Наиболее интересная из них, знакомая под аббревиатурой LUCA (last universal common ancestor), рассматривает вирус в качестве т.н. «последнего универсального общего предка» [1; 13]. Это некий «аскетический» организм с минимальным, но достаточным для паразитирования набором функциональных свойств. Прежде всего, это эволюционно закрепившаяся система передачи (экспрессии) наследственной информации с образованием РНК и белков. Это использование одного и того же генетического кода из 20 универсальных аминокислот и стоп-сигналов, закодированных в 64 кодонах. Это также система трансляции генетической информации в процессе синтеза белков по заданной матрице при помощи трех универсальных молекул РНК и примерно 50 белков. Далее «общий предок» миллионы лет назад редуцировался до состояния, при котором возможно его существование на живых объектах в виде реплицирующего паразита. Чтобы генерировать себе подобные вирионы, генетический материал паразита должен встраиваться в полностью функциональную живую клетку.

Считается, что возникновение паразитов – обязательная черта эволюционирующих систем репликаторов, а соревнование хозяев и паразитов движет эволюцию тех и других [14]. В свете современных знаний трудно не согласиться, что любой организм является результатом нескончаемой борьбы клеток с невероятно разнообразным миром вирусов – образно говоря, как превращение грубого камня в гладкую гальку под воздействием сил трения и волн. Сверхспециализация на паразитизме принесла свои плоды: вирусам в умении внедряться в клетки и копировать себя нет равных в природе. Мы до сих пор очень плохо умеем справляться с последствиями вторжения в наш организм эдаких наноразмерных существ с вредоносной программой паразитизма. Вирусы, проникая в животные клетки, используют их возможности в своих корыстных целях, нарушая нормальный метаболизм хозяев и вызывая различные тяжелые патологии организма. Именно вирусы являются причиной респираторных, многих желудочно-кишечных, неврологических и других инфекций [6; 7]. Вирус оспы, например, поражает только эпителиальные клетки, а вирус полиомиелита – клетки

нервной ткани. Вирусными заболеваниями человека являются также грипп, корь, краснуха, гепатит, ветряная оспа, бешенство, герпес, синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД), Марбург, Эбола и многие другие. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий СПИД, впервые был выделен в США в 1981 году, а к 2000 году число инфицированных этим вирусом уже превысило 30 млн человек. Теперь эта болезнь распространена в Азии, Африке, в Центральной и Восточной Европе [7].

В зависимости от структуры вирусов различают РНК-содержащие и ДНК-содержащие, которые способны вызывать различные типы заболеваний. Коронавирусы, о которых пойдет речь дальше, принадлежат к классу РНК-содержащих паразитов, вызывающих респираторные заболевания [15]. Давно не новость, что многие последовательности в человеческом геноме в прошлом были вирусами, которые когда-то пришли «в гости» к нашим далёким предкам, да там и остались [16]. Сразу после попадания в клетки они преобразуют вирусную РНК в ДНК, которая после встраивания в геном хозяина становится неотличимой от его ДНК, приобретая статус собственных генов. Вирусы эти относятся к группе т.н. ретровирусов. К ретровирусам принадлежит, например, современный вирус СПИДа, и в ДНК они проникали, вероятно, с помощью того же механизма, что и их нынешние родственники [14]. Исходно геном этих вирусов представляет собой РНК. Проникший в клетку вирус на РНК с помощью обратной транскриптазы строит ДНК-копию. Далее ДНК-копия вируса, называемая провирусом, встраивается в геном клетки, и этим жизненный цикл ретровируса считается завершённым. Так ведет себя, например, ретровирус иммунодефицита человека (ВИЧ), когда он инфицирует клетки крови. Согласно проведенным оценкам, такие провирусы появились в геноме человека миллионы лет назад в результате инфицирования зародышевых клеток очень далеких наших предков. С тех пор встроенные провирусы передаются по наследству, как и все другие собственные элементы генома, став его неотъемлемой частью. При этом вирусный генетический материал может составлять не менее 10% генома современного человека. Оказывается, желудочно-кишечный тракт человека буквально «кишит» вирусами: там было обнаружено 140 000 их видов [17].

Группа американских ученых смогла выявить в человеческой ДНК и особо опасные вирусы, такие как Марбурга и Эбола [7]. Ученые полагают, что эти вирусы в неактивном состоянии существовали там всегда, но в случае пробуждения оказывали патологическое действие на нервную систему и мозг. В то же время подавляющее большинство вирусных «поселенцев» генома человека мутировали до такой степени, при которой они больше не могли вызывать активные инфекции [18].

От «домашних вирусов», оказывается, есть и польза. Так, эндо-ретровирусы стимулируют в ДНК иммунных клеток синтез антител в ответ на появление в организме чужеродных молекул, т.е. помогают иммунитету [6; 7; 18]. Поэтому на вопрос – следует ли бороться с «колонизаторами» нашего генома – точного ответа пока никто не даст, но чем больше мы узнаем о вирусах, тем очевиднее, что их роль в общей эволюции значительна и, вероятно, многое нам предстоит еще узнать.

Таким образом, борьба с вирусами – образ существования жизни на земле, где человечеству как мощному фактору вмешательства в биосферу отводится особая, но еще не до конца ясная сверхзадача. С одной стороны, это логически осознаваемый контроль численности человечества. С другой стороны, это возможность генетической модификации нашего естества с помощью все тех же вездесущих вирусов.

Сегодня на первом месте коронавирусная инфекция, которая взбудоражила всю планету, ударила по мировой экономике и, что особенно печально, подсократила население Земли. Так, по данным Университета Джонса Хопкинса, на 3 мая 2021 года коронавирусом во всем мире было заражено 152497194 человека, а вылечилось 89289843 человек [19]. Во время этой пандемии умерло 3199014 человека, и многие жертвы COVID-19 – это пожилые люди. Кроме того, доля пострадавших от SARS-CoV-2 по странам существенно различается в зависимости от географического расположения, плотности населения и экономического уровня развития государства [20; 21] (рис. 1).

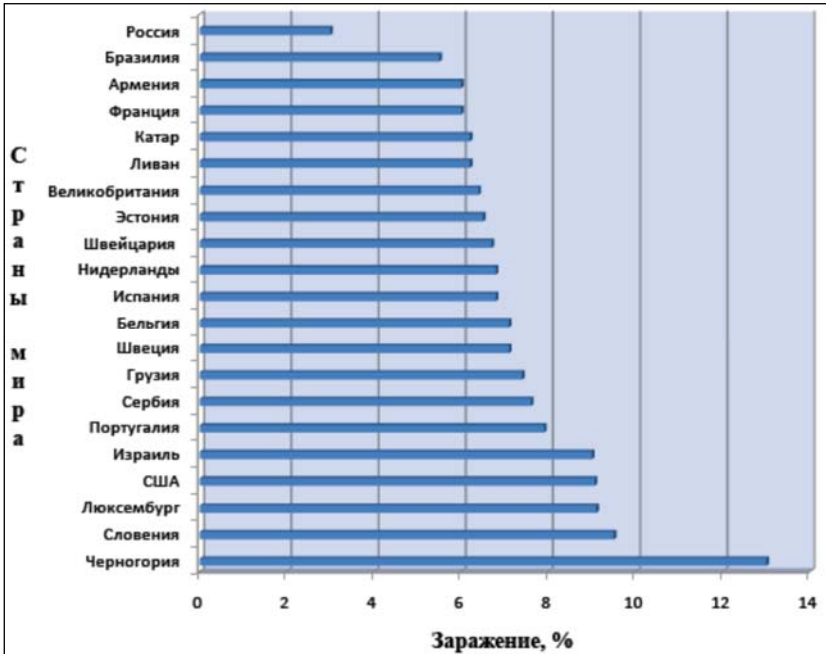


Рис. 1. Процент зараженных SARS-CoV-2 по странам мира.

Составлено по данным анализа [20].

Поскольку COVID-19, хотя и с разными темпами, продолжает волнообразно распространяться по земле, изучение этой инфекции и защиты от нее остается чрезвычайно актуальной темой исследований. Это ужасная трагедия для многих семей. Поэтому очень важна всесторонняя и объективная информация об этом вирусе, его происхождении и особенностях, обнаружении и профилактике, а при заражении – своевременном и правильном лечении, которая и будет темой рассмотрения.

2. Коронавирусы – морфологические особенности и классификация

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – обширное семейство РНК-содержащих плеоморфных средней величины вирусов, на поверхности которых имеются характерные бахромчатые ворсинки [22]. *Coronaviridae* способны инфицировать как животных, так и человека, вызывая различные по тяжести респираторные заболевания, и поэтому их отнесли к биологическим агентам II группы патогенности. Теперь все знают, что свое название они получили благодаря особому строению. На теле вируса есть специфические шиповидные отростки, из-за чего он выглядит как солнечная корона. Жизненный цикл всех коронавирусов примерно одинаковый. С помощью этих отростков коронавирус маскируется под молекулы S-протеинов, на которые реагируют особые рецепторы клеточной мембраны [23; 24]. Они захватывают «короны» на поверхности вируса, и в результате такого контакта вирус легко проникает внутрь клетки. Уникальность коронавирусов в том, что они имеют крупные несегментированные РНК, из-за чего являются наиболее сложными среди всех вирусов по структуре [24; 25].

Семейство *Coronaviridae* входит в отряд *Nidovirales*, содержащих одноцепочечную РНК. Сюда же включены *Arteriviridae* и *Roniviridae*. К настоящему времени известны 40 видов коронавирусов, большинство из которых впервые были обнаружены еще в 1930 годах у домашней птицы [23–26]. У животных они вызывают респираторные, неврологические, печеночные и желудочно-кишечные заболевания. Коронавирус человека впервые выделили Tugrell D. и Wynoe M. в 1965 году от больного с ОРЗ [23–25]. Считается, что человек может заразиться семью известными на сегодня видами коронавируса. И самые распространенные среди них: HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1. Обычно они поражают верхние дыхательные пути, вызывая заболевания легкой или средней тяжести [23]. Кроме того, как свидетельствуют научные данные, у большинства людей есть специфические антитела, благодаря которым вырабатывается устойчивость к наиболее распространенным коронавирусам [23–25].

Семейство *Coronaviridae* состоит из 2 подсемейств: *Coronavirinae*; *Torovirinae*, но больший интерес представляет первое из них [22–26]. Подсемейство *Coronavirinae* включает 4 рода вирусов:

Alpha-; Beta-; Gamma-; Deltacoronavirus (табл. 1). Род *Betacoronavirus* считается наиболее опасным для человека. Он содержит 4 подрода: А (включает бетакоронавирус 1 – BetaCoV 1, коронавирус человека – HCoV HKU1, коронавирус мышинных – MCoV, коронавирус кроликов – RbCoV HKU14); В (SARS-CoV); С (MERS-CoV, коронавирус нетопырей – Pi-BatCoV HKU5, косолапых кожанов – Ty-BatCoV HKU4); D (коронавирус ночных крыланов – Ro-BatCoV HKU9). *Torovirinae* состоит из 2 родов: *Torovirus*; *Bafinivirus*. Переносчиками большинства известных на сегодня коронавирусов являются млекопитающие.

Таблица 1

Структура семейства коронавирусов [23]

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	Млекопитающие, в т.ч. человек	Альфакоронавирус 1 (AlphaCoV 1 – alphacoronavirus 1)
		<i>Betacoronavirus</i>	Млекопитающие, в т.ч. человек	Коронавирус мышинных (MCoV – murine coronavirus)
		<i>Gammacoronavirus</i>	Млекопитающие, птицы	Коронавирус птиц (ACoV – avian coronavirus)
		<i>Deltacoronavirus</i>	Млекопитающие, птицы	Коронавирус соловьев HKU11 (BuCoV HKU11 – bulbul coronavirus)
	<i>Torovirinae</i>	<i>Torovirus</i>	Млекопитающие, в т.ч. человек	Торовирус лошадей (EToV – equine torovirus)
		<i>Bafinivirus</i>	Рыбы	Вирус густер (WBV – white beam virus)

Данные по определению генетического родства практически значимых на сегодня коронавирусов представлены в таблице 2.

Генетическое сходство известных коронавирусов [26]

Гомология последовательностей всех изученных коронавирусов (CoV)					
Ранее известного в мире	Животных		Человека		
	CoV летучих мышей	CoV панголинов	SARS-CoV-1	MERS-CoV	Простудный
99,9%	96%	91%	80%	55%	50%

3. COVID-19: история появления, источник инфекции, сравнительная заразность, как передается и как не заразиться

Предыстория COVID-19. Наиболее вероятные источники возникновения новой коронавирусной болезни связывают с Египтом, где в 2009–2010 году случилась вспышка свиного гриппа [22–25]. При этом свиньи не были источником заразы для людей – просто один из новообразованных вирусов H1N1 прихватил себе часть их генетического материала, что увеличило его контагиозность и привело к смерти многих людей. Власти Египта, стремясь обезопасить население, уничтожили в стране всех свиней. От распространения вируса такая мера, однако, не спасла, но усугубила в Каире мусорный кризис, поскольку в этом городе свиньи были ключевым звеном в переработке органических отходов. Истребление свиней ударило и по живущим в Каире христианам, занимающимся в основном сортировкой и переработкой мусора, без которых они уже не справлялись со своей работой.

Далее в 2012 году в Саудовской Аравии разразилась вспышка т.н. «*Ближневосточного Респираторного Синдрома*», или MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) – родственника нынешнего коронавируса.

Считается, что первый зафиксированный случай заражения человека новым коронавирусом произошел 17 ноября 2019 года. Его распространение началось в декабре 2019 года в китайском городе Ухань, и первое время это происшествие считалось локальным. Однако, когда болезнь за несколько месяцев охватила более чем 210 стран мира, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с 11 марта 2020 года приняла решение распространение коронавируса охарактеризовать как пандемию. 11 февраля 2020 года ВОЗ

дала коронавирусной болезни название COVID-19 (*Corona Virus Disease*). Вирус только изучался, а информация о нем постоянно менялась.

Источник COVID-19. Ученые Кембриджского университета в Великобритании раскрыли ключевые генетические изменения, которые привели к появлению патогенного для человека коронавируса SARS-CoV-2 [22–26]. Выявленные генетические адаптации оказались аналогичными тем, что были произведены вирусом SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome – related Corona Virus* – коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома), вызвавшим вспышку атипичной пневмонии 2002–2003 годов. Они позволили вирусу перейти с летучих мышей на человека. Ученые предположили, что может существовать общий механизм, делающий данную группу вирусов склонной к мутациям, позволяющим инфекции переходить к новым хозяевам.

Ученые проанализировали родственный SARS-CoV-2 коронавирус RaTG13, геном которого на 96% сходен с геномом возбудителя COVID-19 [22–26]. Важные генетические различия затрагивают S-белок (белок-«шип»), играющий ключевую роль в заражении коронавирусом человеческой клетки. Оказалось, что у RaTG13 S-белок не может эффективно связываться с клеточными рецепторами человека. В то же время если в белок-«шип» RaTG13 вставить определенные фрагменты S-белка SARS-CoV-2, то эффективность связывания повысится. SARS-CoV-2 при этом не связывается с клеточными рецепторами летучих мышей, что указывает на существование промежуточного хозяина.

Итак, на сегодня во всем мире знают, что COVID-19 – опасное инфекционное заболевание, вызванное новым видом коронавирусов, которым человек предположительно заразился от животных, но точный источник заражения пока не установлен.

Насколько заразнее COVID-19 других респираторных инфекций. Считается, что человек, болеющий коронавирусом, может заразить вокруг себя еще 3,3–5,5 человек. Это больше, чем в случае классического гриппа (1–2 чел.) или испанки (2,8 чел.), но меньше, чем при кори (12–18 чел.). При этом, в отличие от других респираторных вирусных болезней, при коронавирусе насморк наблюдается крайне редко, а также нехарактерны диарея и боли в животе (не более 4% случаев).

Как происходит заражение и развивается болезнь. Вирус распространяется при кашле и чихании, при рукопожатии и через предметы. Заболевание передается через мелкие капли, выделяемые из носа или рта больного при кашле или чихании. Эти капли попадают на окружающие человека предметы и поверхности. Другие люди могут заразиться, прикасаясь сначала к таким предметам или поверхностям, а затем – к глазам, носу или рту. Кроме того, заражение может произойти при вдыхании мелких капель, которые выделяются при кашле или чихании инфицированного человека. По этой причине важно держаться от больного человека на расстоянии не менее 1,5 метра. Риск заражения через воздух гораздо ниже. От контакта с вирусом до появления симптомов может пройти от 2 до 14 дней, в среднем – 5.

Об устойчивости коронавируса в окружающей среде и действии на него дезинфектантов известно следующее [27].

- Во внешней среде вирусы инактивируются с поверхностей при плюс 33 °С за 16 часов, при 56 °С за 10 минут.

- Сохраняются в составе аэрозоля до 10 часов, а в воде – до 9 суток. Эффективно УФ-облучение «кварцевыми лампами» не менее 2 минут.

- Могут сохраняться в течение нескольких лет в лиофилизированном (при +4 °С) и в замороженном состоянии (при -70 °С).

- 70% этанол, гипохлорит натрия 0,01% и хлоргексидин 1% менее чем за 2 минуты повреждают капсид вируса.

- Средства обработки рук на основе 45%-ного изопропанола, либо 30%-ный н-пропанол и 0,2%-ный мезетрония этилсульфат; либо 80%-ный этанол; либо гель на основе 85%-ного этанола в течение 30 секунд уничтожают вирус ниже порога обнаружения.

Основные правила защиты от заражения. Или как «вакцинироваться» по-домашнему. Если соблюдать элементарные правила поведения в окружающей среде, при общении с другими людьми и поддержания личной гигиены, то риск заразиться себя и окружающих будет минимальным. Главные из них, по мнению специалистов и опробованные в 2020 году, следующие.

- Избегать мест скопления людей.

- В общественных местах находиться в медицинских масках, которые следует менять через каждые два часа.

• При кашле и чихании прикрывать рот и нос салфеткой или сгибом локтя. Сразу выкидывайте салфетку в контейнер для мусора с крышкой и обрабатывайте руки спиртосодержащим антисептиком или мойте их водой с мылом.

- Не трогайте руками глаза, нос и рот!
- Держитесь от людей на расстоянии не ближе двух метров.
- При ходьбе по лестнице не трогать голой рукой перила и ограждающие конструкции, а кнопки лифта нажимать через салфетку или рукой в перчатке.
- Перед входом в дом обработайте руки жидкими дезинфектантами, затем вымойте руки с мылом.
- Не ходите дома в уличной одежде.
- Не зовите гостей и не ходите в гости.
- Следите за влажностью помещения.
- Пейте больше жидкости.
- Особенно берегите людей старшего возраста.
- Иметь запас лекарств, которые принимаете постоянно, – от давления, диабета, астмы, жаропонижающие и пр.
- Организуйте, по возможности, доставку продуктов домой.

4. SARS-CoV-2: строение, механизм проникновения в клетку и репликация

Анализ вирусного патогена в начале этой пандемии показал, что он принадлежит к линии В beta-CoV [22–24; 26; 28]. Коронавирусы – это защищенные белковой оболочкой одноцепочечные РНК-вирусы с характерными клубовидными шипами на их поверхности и необычно большим геномом, длиной около 30000 нуклеотидов [26]. Геном SARS-CoV-2 кодирует четыре основных структурных белка: спайковый шиповидный (S), нуклеокапсидный (N), мембранный (M_p) и оболочечный (E), каждый из которых необходим для формирования вирусной частицы [26; 29–33] (рис. 2).

Были установлены основные морфометрические параметры COVID-19: диаметр – около 100 нм, объем – около 10^6 нм³ и масса – около 10^3 МДа [34].

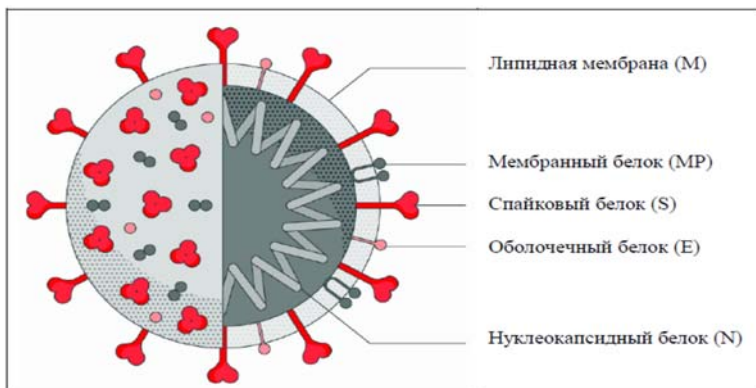


Рис. 2. Строение SARS-CoV-2

Взято из [30; 33] и нами переработано

Как и все коронавирусы, SARS-CoV-2 для проникновения в клетку хозяина использует S-гликопротеин (он же домен для связи с клеточным рецептором – RBD) [32]. Этот белок содержит два функциональных домена: S1 и S2, которые высвобождаются в результате воздействия на S-белок двух клеточных протеаз – фурина и TMPRSS2. Первый из них обеспечивает связь с клеточным рецептором ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент), а второй опосредует слияние вирусной и клеточной мембраны [30–32] (рис. 3).

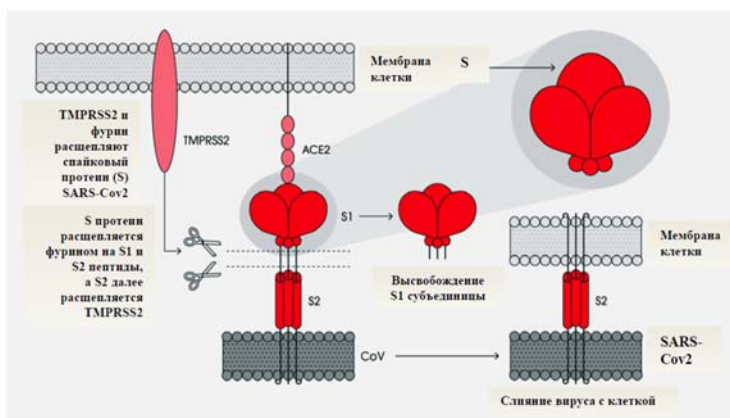


Рис. 3. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором клетки хозяина

Взято из [33] и нами переработано

При этом домен S1 после связывания с ACE2 сбрасывается с вирусной поверхности, что открывает доступ домену S2 для слияния с клеточной мембраной и последующего внедрения вируса в клетку [35; 36].

Результатом этих двух процессов является проникновение вируса с последующим высвобождением его генома в цитоплазме клетки. С этого момента вирус захватывает механизм управления инфицированной клеткой, которая генерирует только вирусные частицы, высвобождая их, чтобы повторять процесс заражения все новых клеток [31] (рис. 4). При этом гликопротеин S, липиды, структурные белки оболочки формируют внешний слой коронавируса, а нуклеокапид обволакивает РНК, что обеспечивает выпуск новых копий вируса и формирует его устойчивость во внешней среде.

Следует также добавить, что протеолитический фермент фурин присутствует в различных органах человека – легких, печени и тонком кишечнике [22; 24; 35]. В этом особая опасность нового коронавируса для человека, поскольку объектами его атаки могут быть сразу несколько жизненно важных органов.

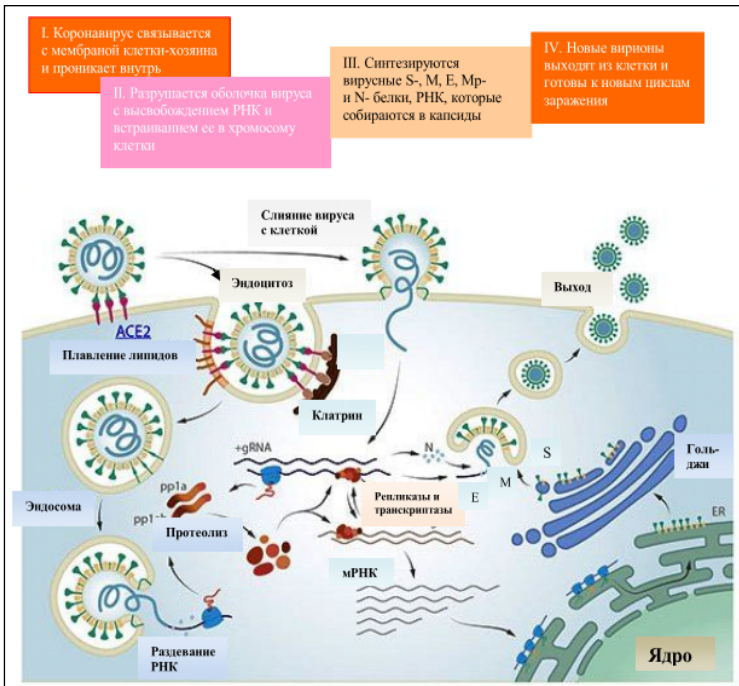


Рис. 4. Репродуктивный цикл SARS-CoV-2
Взято из [30] и нами переработано

Были определены временные параметры заражения клетки хозяина от момента его контакта с вирусом. Так, вход в клетку занимает около 10 мин., на запуск продукции вируса с урожаем вирионов 10^3 отводится 10 ч за цикл [37; 38].

5. Симптоматика COVID-19 и как протекает болезнь

Симптоматика. Основными симптомами считаются повышение температуры тела, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, ощущение сдавленности в грудной клетке (табл. 3).

У большинства людей (порядка 80%) болезнь заканчивается выздоровлением, при этом специфических лечебных мероприятий не требуется. Средняя длительность коронавирусной инфекции составляет 13–22 дня. Примерно в одном из шести случаев COVID-19 возникает тяжелая симптоматика с развитием дыхательной недостаточности. У пожилых, а также у людей с хроническими заболеваниями, например, артериальной гипертензией, заболеваниями сердца или диабетом, вероятность тяжелого течения заболевания выше. При наличии повышенной температуры тела, кашля и затрудненного дыхания следует срочно вызывать скорую помощь.

Таблица 3

Основная симптоматика коронавирусной болезни [24; 25; 27]

Дни	Проявления болезни
1-4	температура повышается до фебрильных цифр (более 38 °С в > 90% случаев), часто бывают боли в мышцах
5-6	возникает чувство нехватки воздуха, затрудненное дыхание, приступы кашля становятся более длительными (в 80% случаев)
7	проблемы с дыханием усиливаются, одышка (в 55% случаях)
8-9	при тяжелом варианте течения возникает дыхательная недостаточность, требующая проведения кислородной поддержки
10-11	при благоприятном варианте больные начинают выздоравливать, дыхательные расстройства менее выражены
12	у большинства пациентов происходит снижение температуры тела до нормы
13-22	постепенное выздоровление, нормализация всех функций организма

Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) опубликовал масштабное исследование всех случаев заболевания до 11 февраля 2020 года [29], согласно которому:

- Общая смертность держится на уровне 2,3%.
- Самая высокая – в группе людей старше 80 лет – 14,8%.
- В группе от 70 до 80 лет – 8%.
- Ни одного ребенка в возрасте 0–9 лет не умерло.
- В группе 10–40 лет смертность равна 0,2%.
- Мужчин умерло больше, чем женщин: 2,8% и 1,7% соответственно.

Таким образом, больше всего подвержены опасности люди старше 70 лет, особенно те, кто имеет хронические заболевания [29].

Схема развития COVID-19. SARS-CoV-2 попадает в легкие через слизистую носа или рта. Попав на подходящие клетки с рецептором ACE2 и протеазами (TMPRSS2 и фурин), вирус проникает внутрь, получает доступ к управлению клеточными процессами и начинает размножаться [30–33]. Одновременно он «нокаутирует» защиту клетки, ослабляя ее сигналы для иммунной системы о заражении и тормозя синтез интерферонов. В отсутствие интерферонов у клеток не происходит остановка белкового синтеза компонентов вируса. Если изначальный заброс вируса в клетку небольшой, иммунная система благодаря присутствию врожденного иммуноглобулина IgA быстро справится с патогеном, и тогда человек, скорее всего, вообще не узнает, что болел. Если вирус обойдет первую линию обороны и опустится ниже по дыхательным путям с попаданием в кровь, к его уничтожению, вероятно, подключатся и IgG. При этом иммунная система уничтожает SARS-CoV-2 на пути к легким, пока он сильно не размножился там. Поэтому и патологическое воспаление не развивается.

При высокой концентрации вирусов система ни врожденного, ни перекрестного приобретенного иммунитета уже не сможет остановить активное их размножение. Иммунная система все больше атакует собственные клетки – не только зараженные вирусом, но и здоровые. В большинстве случаев организм все же возвращает себе контроль над разбушевавшейся иммунной системой – и быстрее с дотацией кислорода извне. Однако у некоторых пациентов ситуация выходит из-под контроля, приводя к т.н. цитокиновому шторму, который купируют только в больнице. Излишняя агрессия иммунного ответа приводит к

развитию бурного воспаления со стороны паренхимы и альвеол легких, прилегающих бронхов. Нарушается нормальное состояние внутренней выстилки сосудов, что совместно с расстройствами системы свертывания крови приводит к тромбообразованию. К фосфолипидам клеточных мембран формируются антитела, развивается подобие антифосфолипидного синдрома. Клинические симптомы цитокинового шторма похожи на массивированный тромбоз при ДВС-синдроме. Множественные тромбы в легких превращают их в «фарш», не способный поддерживать газообмен и насыщать кровь кислородом [30; 39]. Сейчас, благодаря накопленному опыту (см. ниже), для подавления высокой реактивности иммунной системы внутривенно вводят глюкокортикоиды – *метилпреднизолон* или *дексаметазон* – и далее переходят на поддерживающие их дозы в таблетках. Также в сочетании с глюкокортикоидами назначают ингибиторы интерлейкинов – *тоцилизумаб*, *сарилумаб* или *канакинумаб*.

Возможные сценарии развития COVID-19 условно можно разделить на три стадии. Первая начинается с момента заражения и репликации вируса. У большинства заболевших здесь все и закончится: клеточно-гуморальный иммунитет вовремя сработает. Принципиальной разницы в тяжести течения с обычной простудой не будет [39; 40].

Вторую стадию можно условно назвать воспалительной. Она развивается примерно на второй неделе после проявления симптомов, если вирус продолжает активно размножаться в легких. На этой стадии появляются сопутствующие патологии, в первую очередь связанные с повышением свертываемости крови и тромбозами. Уничтожение вируса неизбежно сопровождается гибелью собственных клеток легких. Разбушевавшееся воспаление может повредить какие-то органы и системы, но большинство пациентов все же поправятся.

Третья стадия, которая сопровождается цитокиновым штормом и развивается примерно на третьей неделе, резко сокращает шансы больного выжить. На этой стадии главным врагом становится не вирус, а собственная иммунная система. У пациентов могут отказывать многие внутренние органы, кроме того, к вирусу могут присоединяться бактерии, которые, пользуясь разладом в иммунной системе, активно начинают размножаться в пораженных легких. В самых плохих случаях развивается септический шок – критически

опасное для жизни состояние, когда из-за спровоцированного воспалительными процессами расширения сосудов давление стабильно падает до очень низких значений. При септическом шоке кровь не может нормально снабжать органы и ткани кислородом и питанием [41].

Конечно же, болезнь может протекать по-разному: у кого-то ограничиться кашлем и слабостью, но затянуться на месяцы, у кого-то чрезмерный синтез провоспалительных цитокинов может начаться практически с первых дней после заражения и пройти за неделю. Поэтому ключевым показателем является не время, а тяжесть заболевания COVID-19. Тем не менее предлагаемая схема, как считают специалисты, вполне функциональна и позволяет использовать ее для изучения коронавирусной инфекции и возможных ее последствий.

6. Практика лечения всеми доступными средствами

Стремительное распространение COVID-19 берет свое начало с декабря 2019 года из китайского города Ухань – за несколько месяцев болезнь охватила 210 стран мира [5; 6]. С 11 марта 2020 года ВОЗ признает COVID-19 как пандемию [7]. Новую, быстро передающуюся и с довольно высокой летальностью болезнь еще предстояло понять, изучить возбудитель, и поэтому о быстром ее лечении не могло быть и речи. Опасная инфекция нового типа поставила большинство стран на грань выживания, экономического краха и даже существования человечества. Поэтому все усилия ученых и специалистов были направлены на поиск средств лечения коронавируса. В качестве таковых вначале стали использовать лекарства от гриппа, малярии, других заболеваний, противовирусные и общеукрепляющие препараты. Даже использовались такие средства народной медицины, как отвары, соки, чай, настои и пр., но об этом ниже.

Лечение в основном было симптоматическим, т.е. заключалось в снижении тяжести проявления воспалительного синдрома, в поддерживающей терапии, назначаемой по состоянию пациента. Для этого, например, назначались популярные противовирусные препараты, такие как Арбидол, Кагоцел, которые, как и чеснок, а также другие фитосборы, оказались неэффективными против коронавируса. Обнадеживающие результаты были получены китайскими медиками при лечении препаратами Фавиправир, разработанным

против гриппа (он блокирует вирусную РНК-полимеразу), и Рем-дезивир, разработанным против вируса Эбола. Последний рекомендован применять в комбинации с Хлорохином – лекарством от малярии [42]. ВОЗ в начале эпидемии порекомендовала применение Рибавирина (противовирусного препарата против гепатита С и гемморагических лихорадок) и Интерферона β -1b. Они могут неспецифически подавлять размножение вирусов и улучшать течение заболевания. Пациентам с пневмонией давали антибиотики, при сепсисе – гидрокортизон. В тяжелых случаях нужны были кислород и аппараты ИВЛ.

Флувастатин, применяемый для лечения гиперхолестеринемии и профилактики ишемической болезни сердца, может подавлять развитие вируса SARS-CoV-2 в инфицированных клетках организма и благоприятно влиять на общее течение болезни. К такому выводу пришли шведские и немецкие учёные [43].

Необходимо иметь дома жаропонижающие препараты и назальные капли. Среди жаропонижающих лекарств стоит выбирать те, в которых содержится *парацетамол*, а не ибупрофен [44]. Эмпирическая подборка схем лечения в начале пандемии все же принесла свои плоды (см. ниже).

Грибы против вирусов. Специалисты из новосибирского ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» изучили противовирусный эффект около 500 образцов, полученных из чистых культур высших грибов Сибири. В результате были обнаружены перспективные грибные штаммы, активные в отношении ВИЧ-1, вирусов герпеса, гриппа разных субтипов, натуральной оспы, а широко известный в народной медицине берёзовый гриб (чага) подавляет абсолютно все исследованные вирусы. Ученые выяснили, что водный экстракт гриба подавляет и развитие вируса SARS-CoV-2. Из-за низкой токсичности чаги и ее выраженного защитного действия можно говорить о перспективах создания на основе гриба противовирусных препаратов. По мнению учёных, биоактивные вещества грибов могут воздействовать на вирусы напрямую, конкурируя с ними за поверхностные клеточные рецепторы, с помощью которых те прикрепляются и проникают внутрь клетки хозяина [45].

Препарат из ягеля и коры березы. В Якутии проходят клинические испытания биопрепарата «Бетукладин», изготовленного в Институте биологических проблем криолитозоны из ягеля и коры березы для лечения, профилактики коронавируса и реабилитации

больных. Первый этап испытаний проводился в республиканской больнице №2 [46]. Участие приняли и медики, и пациенты. Из 33 медицинских работников, работавших в «красной зоне» и принимавших «Бетукладин», заболел один, и в легкой форме. В контрольной группе при этом заразились более 10% медиков. Вторым направлением испытания препарата стала реабилитация больных с коронавирусной инфекцией, перенесших пневмонию в тяжелой форме. Медики отмечали быструю регрессию остаточных симптомов – пациенты выходили из болезни за 7–10 дней. Сейчас проходит вторая стадия клинических испытаний «Бетукладина». В больницы передано 6,4 тысячи доз препарата. Ожидается, что испытания продлятся около месяца [46].

Мед и тмин. Международная группа ученых опубликовала результаты исследования, проведенного с участием двух групп пациентов, переносящих коронавирус в средней и тяжелой форме. Одной из них ежедневно давали один грамм меда и 80 миллиграммов тмина на килограмм веса. Пациентам из другой группы давали плацебо. Оказалось, что регулярный прием меда и тмина привел к более быстрому облегчению состояния больных – симптомы у пациентов уменьшились через три и семь дней при средней и тяжелой форме соответственно. Кроме того, в этой группе удалось вывести вирус из организма на четыре дня раньше, чем у тех, кто принимал плацебо [47].

Натуральные соки. По данным немецких ученых из Института молекулярной вирусологии Медицинского центра Университета Ульма, сок черноплодной рябины (*Argonia melanocarpa*) наиболее эффективно, до 97%, подавляет активность коронавируса в человеческом организме. Они также считают, что гранатовый сок (*Punica granatum*) может уничтожить до 80% коронавируса. Зеленый чай (*Camellia sinensis*) тоже способен ослабить заболевание, так как обладают кислой средой и растительными полифенолами, которые негативно влияют на вирус [48].

Пробиотики. Одним из самых безопасных способов неспецифического воздействия на иммунную систему является использование пробиотиков. Пробиотические микроорганизмы (не только молочнокислые бактерии, но и энтерококки, кишечные бактерии и бациллы) способны производить антимикробные субстанции, такие как молочная кислота, перекись водорода, короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины и биосурфактанты [49–51]. Ряд исследований подтвердили

потенциальную противовирусную активность некоторых пробиотиков, обусловленную их иммуномодулирующим действием [51]. Пробиотики распознаются дендритными клетками кишечного эпителия с последующим запуском синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкина 12 (IL-12) и гамма-интерферона (IFN γ). IFN γ отвечает за иммунный ответ со стороны как дыхательной, так и кишечной системы. Секретированные в кровоток IFN γ и IL-12 достигают эпителия легких, где помогают альвеолярным макрофагам и натуральным киллерам (NK-клеткам) нейтрализовать респираторные вирусы.

Дыхательный эпителий при контакте с вирусами, в свою очередь, генерирует врожденный иммунный ответ, посылая сигналы для активации интерферонов и других провоспалительных цитокинов. Макрофаги и NK-клетки сразу же после секреции цитокинов включаются в процесс фагоцитоза и уничтожения как вирусов, так и клеток, инфицированных вирусом.

Также было показано, что кисломолочный продукт, полученный с использованием комбинированной закваски на основе *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Propionibacterium shermanii*, обладал выраженным антагонистическим действием в отношении патогенных, условно-патогенных микроорганизмов и возбудителей порчи продуктов, а также ингибировал активность ангиотензинпревращающего фермента [52]. Именно он, как было показано выше (см. гл. 4), открывает доступ коронавирусу в клетку.

Мелатонин. По результатам исследования в качестве возможного кандидата для предупреждения и лечения COVID-19 специалистами из Кливленда был показан мелатонин. Это хорошо известная молекула с противовоспалительными и антиоксидативными свойствами, пишут авторы одной из работ в журнале *Life Sciences* [53]. Мелатонин успешно применяется у пациентов в критическом состоянии, поскольку уменьшает проницаемость сосудов, тревогу, количество используемых седативных средств, улучшает качество сна, что может быть полезно для лучших клинических исходов у пациентов с COVID-19. Кроме того, у мелатонина высокий профиль безопасности. Мелатонин может быть полезен при вирусных заболеваниях, в том числе и при COVID-19, сообщают авторы [53].

Ивермектин. Этот антипаразитарный препарат практически с самого начала пандемии назначается в качестве потенциального средства лечения COVID-19. Но есть ли от него клиническая польза? К сожалению, нет. После проведения серии рандомизированных экспериментов

было четко показано, что ивермектин к эффективным средствам лечения легкой формы COVID-19 не относится [54].

Аспирин – препарат дешевый и доступный, со множеством эффектов. Разговоры про его применение при новой коронавирусной инфекции периодически ведутся давно, с учетом протромботического характера COVID-19. Исследователи из сети израильских клиник Leumit Health Services, Университета имени Бар-Илана и Медицинского центра «Барзилай» выдвинули гипотезу, что профилактический прием малых доз аспирина – около 75 миллиграммов в день – может снизить восприимчивость к коронавирусу и облегчить течение COVID-19 [55].

Витамин D. Этот жирорастворимый витамин образуется под кожей человека под воздействием ультрафиолетовых лучей. Также витамин можно получать вместе с продуктами питания и специальными добавками. Этот витамин укрепляет врожденный иммунитет, усиливая выделение противомикробных пептидов, которые, в свою очередь, повышают защитные функции слизистой оболочки. Также добавки витамина D обладают защитным эффектом против респираторных заболеваний, отмечает ВОЗ. С другой стороны, злоупотребление витамином D может привести к гипервитаминозу [56].

В январе 2021 года научный журнал The Lancet опубликовал резонансную статью, посвященную пользе витамина D при лечении коронавирусной инфекции. Ученые из Барселоны утверждали о снижении на 60% смертности среди больных с COVID-19 в результате приема витамина D. Однако эксперты выступили с критикой исследования и призвали интерпретировать результаты с осторожностью. Поэтому уже в феврале статья была удалена с сайта журнала. По подсчетам *Retraction Watch*, это уже 85-я публикация о COVID-19, которая была официально отозвана или изъята. Среди наиболее заметных – отзыв статьи о гидроксихлорохине журналом The Lancet в прошлом году. Связь между нормальными уровнями витамина D и более благоприятными исходами болезни продолжает выясняться, но польза БАД с витамином не доказана. Вопрос этот остается актуальным, а потому и дискуссии вокруг витамина D не утихают [57; 58].

Более или менее проверенными средствами, блокирующими вирус, могут быть, например, оксолиновая мазь, та же вьетнамская «Звездочка», ароматические масла, ионы серебра, таблетки для рассасывания с эвкалиптом или сосной [58]. Сильная формула из

продаваемых препаратов у «Цептолете тотал» (цетилпиридиния хлорид в качестве действующего начала).

Препараты с недоказанной эффективностью. Целый ряд нижеперечисленных препаратов общего и специального назначения для профилактики и лечения коронавирусной инфекции оказался, по данным [58], с весьма сомнительным эффектом. Это: генферон, ингавирин, кагоцел, осельтамивир (тамифлю), триазавирин, лопинавир, литонавиром, анаферон, амиксин, АСД-2, белладонна, Гуна-Флу, ремантадин, рыбий жир, сода, хелидониум, препараты на основе чаги, эргоферон и др.

7. Что в лечении оказалось опасным и бесполезным

Специалистами из США выявлена категория весьма опасных лекарственных средств. Они посчитали необходимым отказаться, например, от антидиарейных препаратов с **лоперамидом** и не рекомендовали использование ингаляторов [59]. Ими было указано на то, что из-за медикаментов, которые содержат **лоперамид**, замедляется работа кишечника, что мешает организму самостоятельно отчиститься от бактерий и воспалений. Опасность же ингаляторов связывают с входящим в их состав **фенилэфрином**. Это вещество может быть особенно вредным для людей с сердечно-сосудистыми проблемами, поскольку вызывает закрытие мелких кровеносных сосудов в носу и в близлежащих местах.

Тысячам заболевших назначают опасную для сердца комбинацию **гидроксихлорохина с азитромицином** [60]. Гидроксихлорохин как один из экспериментальных препаратов включен во временные схемы лечения COVID-19. Предполагаемых механизмов действия препарата несколько. Это, во-первых, защелачивание содержимого клеточных компартментов – эндосом, лизосом, комплекса Гольджи, которое, вызывая их дисфункцию, предотвращает попадание вирусных частиц в клетку путем эндоцитоза. Во-вторых, это предотвращение гликозилирования рецептора АПФ2, что также уменьшает попадание вируса в клетку и его дальнейшую репликацию. В клинических исследованиях ранее было показано, что гидроксихлорохин снижает репликацию ВИЧ и вируса гепатита С, а также снижает концентрацию ИЛ-6 у инфицированных ВИЧ. Такой иммуносупрессивный эффект может оказаться полезным во время цитокинового шторма, развивающегося при тяжелом течении

COVID-19. Однако совместное применение гидроксихлорохина с азитромицином увеличивает частоту неблагоприятных исходов в течение 30 ближайших суток: риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается вдвое, частота выявления ангинозных болей – на 15%, сердечной недостаточности – на 22% [61]. К слову сказать, азитромицин – отличный антибиотик с широким спектром противомикробного действия. Но его противовирусная активность никакая. К тому же азитромицин тоже вызывает остановку сердца. Следовательно, комбинация этих двух препаратов очень опасна, но ее за неимением других продолжали давать сотням тысяч заболевших.

Пероральный противовирусный препарат **фавипиравир**, разработанный *Fujifilm Toyama Chemical Co*, является летальным и тератогенным для ранних эмбрионов, поэтому его не рекомендуют беременным женщинам. В России запустили и производят генерическую версию данного препарата под названием «**Арепливир**».

А теперь об **арбидоле**. К марту 2020 года его ввели в рекомендации Минздрава, несмотря на отсутствие должных на то оснований – доказательств его эффективности не было, но применять рекомендовали [62; 63]. В результате продажи арбидола подскочили, обогатив лишь его производителей.

Ингибиторы нейраминидазы **осельтамивир** и **занамивир** («Реленза») сокращают продолжительность симптомов при гриппе в среднем на полдня, при этом имеется спектр побочных эффектов [63; 64].

Травяные чаи и другие настои, а также лимон, имбирь, витамин С, цинк не имеют доказанной эффективности от коронавируса, и лучше ими не перегружать свой организм. Для поддержания иммунитета рекомендуется спать ночью 7–8 часов, нормально питаться, больше двигаться, избегать сильных стрессов и т.д. [58].

Чеснок, лук, кунжутное масло и другие народные средства никак не помогут предотвратить или вылечить COVID-19. Проникший внутрь клеток вирус просто им недоступен [58].

Алкоголь как средство профилактики и лечения не только неэффективен, но и может навредить. Коронавирус, попадая внутрь клеток и таким образом распространяясь по организму, недоступен воздействию ни алкогольных напитков, ни паров алкоголя. Полоща горло спиртом, можно получить ожог, но убить вирус вряд ли получится, а потребление алкогольных напитков еще и понижает иммунитет [58].

8. Какими препаратами продолжают лечить COVID-19

Борьба с инфекционными болезнями как бактериальной, так и вирусной этиологии строится на принципах этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения.

Эффективность этиотропного лечения, представляющего собой прямое устранение возбудителей, напрямую зависит от специфичности противовирусных препаратов. Однако во всей существующей линейке противовирусных препаратов достаточно высокой специфичности против SARS-CoV-2 нет. Это и понятно, поскольку прошло слишком мало времени, требуемого на разработку специальных антиковидных лекарств. Ранее же созданные противовирусные средства, как показала практика, на SARS-CoV-2 не действуют. Патогенетический подход строится на применении стимулирующих, укрепляющих и противовоспалительных препаратов, призванных повысить сопротивляемость организма к инфекции. Такая терапия, и в этом ее сила, настраивает собственные защитные силы против инфицирующего агента, чтобы его нейтрализовать и вывести из организма. В то же время в таком лечении доминирует фактор времени, поскольку вирусы после проникновения в клетки стремительно реплицируются и быстро «нокаутуют» организм. Симптоматическое лечение направлено на устранение последствий и осложнений после болезни. Такая терапия призвана помочь организму быстрее выздороветь, но цели догнать и нейтрализовать возбудителя она не преследует.

На сегодняшний день наибольшее число наработок в борьбе с новым коронавирусом осуществлено, по нашему мнению, в направлении патогенетического и симптоматического лечения, преследующего проверенный временем многовековой постулат «лечить больного, а не болезнь». Рассмотрим препараты, наиболее часто применяемые в мире при лечении госпитализированных больных с диагнозом COVID-19.

Как показывает анализ, при лечении больных с COVID-19 применялись как противовирусные препараты, предназначенные, разумеется, против других вирусов, так и антипаразитарные, противовоспалительные средства, ингибиторы протеаз, антибиотики, иммуномодуляторы и пр. (табл. 4–7).

Препараты от других вирусов, испытанных
в терапии COVID-19 [27; 63; 64]

Наименование	Исходное предназначение и механизм действия
Лопинавир + ритонавир, торговая марка Kaletra	Противовирусный препарат, активный в отношении ВИЧ
Фавипиравир (Favipiravir), торговая марка Avigan	Синтетический препарат, созданный <i>Toyama Chemical (Fujifilm group)</i> для лечения гриппа
Арепливир	Российский аналог Фавипиравира
Дарунавир торговой марки Prezista и др.	Антиретровирусный препарат для лечения и профилактики ВИЧ/СПИДа
Осельтамивир (Oseltamivir)	Противовирусный препарат, ингибитор нейраминидазы
Ремдезивир	Против вируса Эбола
Рибавирин	Против гепатита С и геморрагических лихорадок
Арбидол (умифеновир)	Противовирусный препарат, разработанный в РФ

Перспективной видится комбинация из лопинавира и ритонавира, известная под брендом *Kaletra/Aluvia* от *AbbVie* (США) и входящая в состав некоторых схем высокоактивной антиретровирусной терапии ВААРТ инфекции ВИЧ-1. Ингибитор протеазы (PI) лопинавир препятствует синтезу вирусных белков и тем самым приводит к формированию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир также относится к классу PI, но самостоятельно не используется, находя применение в качестве бустера (усилителя) других PI: он ингибирует цитохром P450 3A4 – печеночный фермент, метаболизирующий ксенобиотики. Так, назначение лопинавира и ритонавира вместе с рибавирином пациентам с инфекцией SARS-CoV проявлялось более мягким течением заболевания, с точки зрения как неблагоприятных клинических исходов, так и проявлений случаев диареи, рецидива лихорадочного состояния [27; 63; 64].

Потенциал лопинавира засвидетельствовала немецкая компания *Innophore*, сосредоточенная на структурной энзимологии и обратившаяся к фактам «довольно успешного» излечения SARS-CoV

при помощи ингибиторов протеазы. Следует отметить, что основная протеаза (Mpro), также известная как химотрипсинподобная протеаза (3CLpro), является высококонсервативной среди коронавирусов: у SARS-CoV-2 и SARS-CoV она гомологична на 96%. Поэтому применение ингибиторов протеаз против новой коронавирусной инфекции COVID-19 теоретически и практически является вполне обоснованным. *Innophore*, осуществившая компьютерный скрининг генома SARS-CoV-2 и выявившая указанную его протеазу, определила, что наиболее подходящим ингибитором в данном случае является лопинавир [63].

Специалисты Шанхайского института фармакологии Китайской академии наук, помимо лопинавира, ритонавира и ремдесивира, идентифицировали еще 27 молекул, в том числе препараты традиционной китайской медицины, которые, благодаря эффекту связывания основной протеазы (Mpro) SARS-CoV-2, потенциально могут найти применение в лечении COVID-19 [63]. Прежде всего, это были вещества, входящие в следующие группы: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ингибиторы интегразы (INI), протеасомные ингибиторы (PI), ингибиторы белка слияния и киназные ингибиторы.

Ремдесивир (remdesivir, GS-5734) – экспериментальный противовирусный препарат, который вначале был разработан для терапии инфекций Эбола и Марбург. Затем его проверили на заболевших вирусом лихорадки Хунин, вирусом лихорадки Ласа и коронавирусом MERS-CoV. Однако после того, как *Regeneron Pharmaceuticals* подтвердила, что ее коктейль из трех полностью человеческих моноклональных антител – атоливимаба, одесивимаба и мафтвивимаба – гораздо более эффективен в лечении Эбола, увлеченность ремдесивиром пропала [63]. Тем не менее ремдесивир является пролекарством, ингибирующим РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp, РНК-репликаза). В результате отложенного прекращения роста РНК-цепи останавливается синтез новых РНК по матрице РНК, что делает невозможной репликацию вируса. Ремдесивир имитирует собой АТФ, конкурируя с ней. Исследования *in vitro* и *in vivo* на мышах показали, что антивирусная активность ремдесивира против MERS-CoV существенно превосходит таковую в сравнении с применением комбинации из лопинавира, ритонавира и интерферона бета, но лишь ремдесивир обеспечил улучшение симптомов ARDS.

Изучена эффективность и безопасность применения гидроксихлорохина и азитромицина для лечения COVID-19 [63–67] (табл. 5, 6). Установлено, что гидроксихлорохин может вызывать широкий спектр побочных эффектов (со стороны сердечно-сосудистой системы, кожи и ее придатков, желудочно-кишечного тракта, системы крови, гепатобилиарной системы и т. д.). Азитромицин [67], как и гидроксихлорохин, обладает потенциальной способностью удлинять интервал QT, что может привести к развитию фатальных нарушений ритма сердца [67].

Таблица 5

Антипаразитарные препараты
в антикоронавирусной терапии [63–67]

Наименование	Исходное предназначение и механизм действия
Гидроксихлорохин (Hydroxychloroquine)	Противомалярийный препарат. Иммуносупрессивное, противовоспалительное средство при аутоиммунных заболеваниях
Хлорохин (Chloroquinum)	Противомалярийный препарат. Снижает также возбудимость миокарда, оказывает антиаритмическое действие
Ивермектин (Ivermectin)	Антипаразитарный препарат. Применяется при лечении чесотки, гельминтоза, миаза
Мефлохин	Противомалярийное средство
Ларнам	Противомалярийное средство

Не такими уж бесполезными могут быть и некоторые антибиотики. Если бы была возможность изучить действие на вирусы хотя бы некоторых представителей из 16 классов этих препаратов, насчитывающих тысячи наименований, то, скорее всего, наш поиск увенчался бы успехом. Да, антибиотики вирус убить не могут, но повлиять на его репликацию, по-видимому, в состоянии. Например, кларитромицин и азитромицин, как показала группа испанских ученых из Университета Валенсии и Национального центра биотехнологии (CSIC), способны предотвращать проникновение вируса *in vitro*, дезактивируя хорошо известный спайковый белок SARS-CoV-2 [68].

Противовоспалительные средства и антибиотики
в терапии COVID-19 [27; 63; 64]

Наименование	Исходное предназначение и механизм действия
Парацетамол	Жаропонижающее средство. Анальгетик и антипиретик из группы анилидов
Дексаметазон	Лечение пациентов с отёком мозга и воспалительными заболеваниями глаз. Глюкокортикостероид с противовоспалительным и иммунодепрессивным действием
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортикоидный препарат
Ривароксабан	Пероральный антикоагулянт, который, в частности, используется для лечения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии
Апиксабан	Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования
Азитромицин	Полусинтетический антибиотик из макролидов широкого спектра действия
Кларитромицин	Антибиотик из группы макролидов широкого спектра действия
Фторхинолоны	Обладают выраженной противомикробной активностью
Немоноксацин (Nemopoxacin)	Антибиотик. Как и флуорохинолоны, ингибирует ДНК-гиразу, предотвращая синтез ДНК, дублирование генов и деление клеток
Линезолид	Антибиотик. Используется для лечения тяжёлых инфекций, вызванных грамположительными антибиотикоустойчивыми бактериями

Иммунномодуляторы, ингибиторы
в антикоронавирусной терапии [27; 58; 64]

Наименование	Исходное предназначение и механизм действия
Интерфероны (IFN)	Рассеянный склероз (РС). Могут замедлять прогрессирование заболевания РС
APN01 (rhACE2)	Синтетический аналог интерферона
Тоцилизумаб (атлизумаб)	Иммунодепрессант. Используется для лечения ревматоидного и ювенильного артритов
Барицитиниб	То же
Тофацитиниб	Ингибитор семейства янус-киназ генома человека
Нетакимаб	Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, ингибитор интерлейкина 17A. У больных псориазом способствует уменьшению воспаления и гиперкератоза, снижению уровня С-реактивного белка
Олокизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело – иммуноглобулин G4/каппа. Он селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>
Левелимаб	Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Блокирует растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6
Сарилумаб	Моноклональное антитело человека к рецептору ИЛ-6. Лечение ревматоидного артрита
Канакинумаб	Моноклональное антитело человека к рецептору бета ИЛ-1. Лекарство для лечения системного ювенильного идиопатического артрита
Фамотидин	Блокатор гистаминовых H2-рецепторов III поколения. Подавляет продукцию соляной кислоты, как базальную, так и стимулированную гистамином, гастрином. Одновременно снижает активность пепсина

Данные, что фамотидин помогает на ранних стадиях коронавируса, получены на достаточно больших выборках пациентов. Кстати, его вместе с витаминами С, D, цинком, аспирином, давали и Трампу, который фактически болел COVID-19 [69]. Препарат является антигистаминным и ограничивающим отёк и воспаление.

Антикоагулянты в антикоронавирусной терапии [27; 63; 70]

Наименование	Исходное предназначение и механизм действия
Ривароксабан	Высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха (компонент протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин)
Апиксабан	Прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента, а также протромбиназы. Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования
Дабигатран	Сильный ингибитор тромбина. Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий
Гепарин	Препарат от стужения крови, антикоагулянт прямого действия. Представляет собой кислый серосодержащий гликозаминогликан. Впервые выделен из печени

ВОЗ рекомендует применение рибавирина, разработанного против гепатита С и геморрагических лихорадок, и интерферона β -1b. Они могут неспецифически подавлять размножение вируса и улучшать течение заболевания. Пациентам с пневмонией следует вводить антимикробные препараты. При сепсисе – гидрокортизон. Важны кислород и аппараты ИВЛ для тяжелых случаев. В Китае одобрили к использованию при лечении COVID-19 препарат фавипиравир, изначально разработанный как лекарство против гриппа, блокирующее вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу. Уханьский Институт вирусологии подал патентную заявку на препарат ремдесивир, разработанный еще в 2016 году американской компанией *Gilead Sciences* как лекарство от вируса Эбола. В своей работе, опубликованной в *Cell Research*, китайские ученые утверждают, что комбинация ремдесивира и хлорохина – лекарства от малярии – эффективно ингибирует размножение NCP *in vitro* в культуре клеток [27; 58; 63].

9. Новые антиковидные препараты и перспективные разработки

Пока ни один из испытанных препаратов официально не признан лекарством от COVID-19. И, хотя поиск действительно эффективного лекарства – это задача общемирового масштаба, между странами существует негласная конкуренция за первенство в таких разработках.

9.1. Вакцины

Памятуя о важности и эффективности иммунобиологических препаратов в борьбе с инфекционными заболеваниями, по всему миру развернулась интенсивная работа по разработке антиковидных вакцин. Вакцины, разумеется, не входят в арсенал этиотропной терапии, поскольку не являются средствами экстренного реагирования на инфекцию. Прививки, конечно же, не могут полностью исключить то или иное инфекционное заболевание, но существенно снизить его тяжесть и, что самое главное, сохранить жизнь пациента они в состоянии. Поэтому лучшим способом защитить себя от заражения COVID-19, как и от любой другой инфекции, является вакцинирование.

Во всем мире сейчас в разработке находятся около 80 вакцин [71]. При их создании опробываются как традиционные (классические), так и новые технологии (рис. 5). Первые, традиционные, основаны на использовании убитого формалином или ослабленного (аттенуированного) вируса, который, не приводя к болезни, вызывает иммунный ответ организма. Второй вид – это прививки, в которых используются безвредные фрагменты белков или белковые оболочки, имитирующие вирус для безопасной генерации иммунного ответа. Третьи – используют вирус, созданный с помощью генной инженерии, – т.н. вакцины с вирусным вектором. Он не может вызывать заболевание, но с помощью клетки хозяина производит белки коронавируса, на которые формируется иммунный ответ. И четвертый тип – подход, при котором используются генно-инженерные РНК или ДНК вируса для создания белка, который вызывает у организма иммунный ответ.

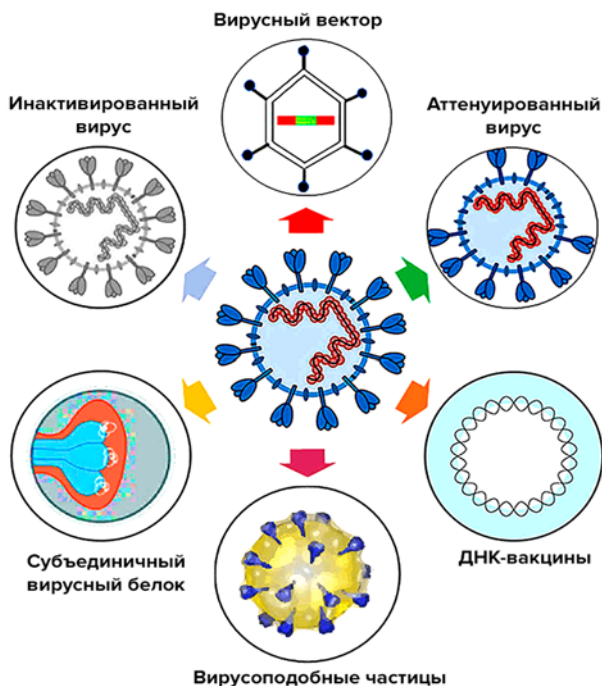


Рис. 5. Виды разрабатываемых вакцин против SARS-CoV-2

Взято из [71]

Вспышка и стремительное распространение коронавируса SARS-CoV-2 привели к тому, что многие научные коллективы ведущих стран мира предложили свои подходы по конструированию вакцин, в том числе на основе технологии рекомбинантных наночастиц с антигенными свойствами. Например, американская компания *Novavax*, перебрав ряд экспериментальных вариантов наночастиц, включая полимерные, неорганические, липосомальные, эмульсионные и др., для дальнейшей работы выбрала вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLP). VLP представляли собой наночастицы, образованные путем самосборки биосовместимых капсидных белков [72]. Фактически это пустые вирусные оболочки без какого-либо геномного материала, отвечающего за репликацию. Существующие VLP-вакцины, как, например, *Recombivax HB* против вирусного гепатита В, *Gardasil* и *Cervarix* против вируса папилломы человека, *Hecolin* против вирусного гепатита Е, уже доказали безопасность и эффективность [72]. Поэтому, предчувствуя возможный успех, США выделяет в январе 2020 года 1,6 миллиарда

долларов на производство VLP-вакцины против COVID-19 этой относительно небольшой компании, которая обычно была в аутсайдерах. Риск и ожидания все же оправдались. Примерно через полгода *Novavax* выпустила NVX-CoV2373 – вакцину против COVID-19 на основе белковых субъединиц спайкового белка SARS-CoV-2 [73]. Эффективность этой вакцины по результатам третьей фазы испытаний оценивается в 89,3% [74; 75]. При этом в ЮАР, где распространен мутировавший штамм 501.V2, эффективность NVX-CoV2373 на ВИЧ-негативных пациентах составила 60% [74].

Наряду с обычными инъекционными препаратами разрабатывается несколько интраназальных вакцин (в том числе в питерском Институте экспериментальной медицины). Такие вакцины в первую очередь призваны защитить слизистые как «входные ворота» инфекции, что, помимо иммуноглобулинов IgG, стимулируют еще и выработку IgA, которые играют заметную роль в противодействии возбудителям респираторных и кишечных заболеваний [71].

Напомним, что процесс разработки вакцины начинается со стадии доклинических испытаний прототипа, где происходит его тестирование на чашках и мышах. На этой стадии убеждаются в способности вакцины вызывать иммунный ответ у теплокровных организмов. Далее следуют три фазы клинических испытаний. На первой из них вакцину дают небольшой группе людей, чтобы изучить ее безопасность и определить дозу, которая обеспечивает иммунный ответ человека. На второй фазе вакцину дают сотням добровольцев различных демографических групп, чтобы узнать ее переносимость. И на третьей фазе испытаний вакцину дают тысячам добровольцев, чтобы изучить их ответ по сравнению с группой людей, которым вводили плацебо. В экстренных случаях, каким явилась пандемия COVID-19, вакцина может получить одобрение на масштабное использование, не дожидаясь результатов третьей фазы испытаний. Для утверждения вакцины на применение регулирующие органы рассматривают результаты всех испытаний, весь комплект обязательной документации и планы ее производства.

Одобрение и утверждение на выпуск и применение на сегодня прошли пока что одиннадцать из числа наиболее распространенных типов вакцин. Это генные, векторные, пептидные и, конечно же, классические вакцины на основе ослабленного или убитого возбудителя (табл. 9). У каждой из выпускаемых вакцин имеются как положительные стороны, так и недостатки, которые учитываются врачами и разъясняются пациентам при выборе типа препарата для прививки от COVID-19.

Таблица 9

Сравнительные свойства выпускаемых в мире вакцин
против COVID-19 [71; 73–81]

Типы вакцин	Наименование вакцины, производитель и ее основа	Плюсы	Минусы	Эффективность
1	2	3	4	5
Генная	Pfizer – BioNTech BNT162b2, совместная разработка США и Германии. Вирусная мРНК	Быстро и легко разрабатываются, дешевы в производстве, а фрагменты нуклеиновых кислот не вызывают COVID-19	Теоретически вакцина может интегрироваться в геном человека, что может привести к непредсказуемым последствиям. Слишком низкая температура хранения (-70°C).	95%
	Moderna, mRNA-1273, США. Вирусная мРНК		То же и низкая температура хранения (-20°C)	94,1%

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
Векторная	Спутник V («гамалеевская») Sputnik V «Gam-Covid-Vac», НИЦЭМ им. Гамалеи, Россия. Аденовирусы человека (Ad26 и Ad5)	Высокая экспрессия антигенов после вакцинации. Однократная доза бывает достаточной для достижения сильного иммунитета	У некоторых людей их иммунная система может среагировать на сам вирусный вектор, что приведет к снижению эффективности вакцины. Сложные и дорогостоящие в производстве	91,4%
	Oxford AstraZeneca, AZD1222 («оксфордская») Британско-Шведская компания Astra-Zeneca; Covishield в Индии. Аденовирус шимпанзе ChAdOx1			70,4%
	Jonson & Jonson and Bech Israel Deasconess Medical Center`s Ad26. Cov2.S. Аденовирус человека (Ad26)			66%
Пептидная	ЭпиВакКорона ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Россия. Очищенные пептидные антигены трёх фрагментов S-белка коронавируса	Не содержит живые вирусы, что делает ее безопасной и поэтому может использоваться людьми с ослабленным иммунитетом	Иммунитет может не ответить на искусственные фрагменты вируса и не привести к выработке антител. Отсутствие стойкого иммунитета на пептидные вакцины	Около 94%
	Medicago&gsk`s CovLP, Канада. Рекомбинантные вирусоподобные частицы коронавируса CoVLP			Нет точных данных
	NVX-CoV2373, Novavax, США. Субъединицы S-белка CoV-2			89,3%

Окончание таблицы 9

1	2	3	4	5
Инактивированная / аттенуированная цельновирионная	Sinopharm, China National Biotech Group (CNBG), BBIBP-CoV, Китай. Частицы убитого коронавируса	Сильная защита, поскольку содержатся компоненты вакцины, высокоэффективна и рентабельна; доста- точно одна инъекция	Следует ограничить для людей с ослабленным иммунитетом, хроническими заболеваниями печени и почек, сердечно- сосудистой системы и аллергиков	79-86%
	Sinovac Biotech, CoronaVac, PiCoVacc, Китай. Инактивированный коронавирус		Низкий эффект	50,4%
	КовиВак, ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия. Инактивированный формалином коронавирус			Нет точных данных

«Хорошая» вакцина от COVID-19, наряду с доказанной безопасностью, с точки зрения специалистов [82], должна:

а) приводить к формированию высоких титров нейтрализующих антител; вызывать значительный и устойчивый Th1-клеточный ответ без угрозы тяжелого поражения легких и цитокинового шторма или острого респираторного дистресс-синдрома;

б) поддерживать длительную иммунологическую память (клеточную и гуморальную); обеспечивать защиту от возможных мутантных вариантов вируса.

Что же касается вируса SARS-CoV-2, то пока ни одна вакцина, по мнению [82], не обладает одновременно всеми вышеперечисленными характеристиками. Клеточный и гуморальный иммунитет не способен дать гарантированную защиту от респираторных вирусов, которые прекрасно размножаются в эпителиальных клетках дыхательных путей. И неважно, чем этот иммунитет обусловлен – перенесенным заболеванием или вакцинированием. Небольшого количества специфических «мукозальных» антител – иммуноглобулинов класса А (IgA), которые выделяются со слюной и секретом бронхиальных желез и тем самым создают первую линию защиты в дыхательных путях, – часто недостаточно для обезвреживания всех вирусных частиц, и тем более при высокой вирусной нагрузке. Остальная же часть иммунной системы, включая гранулоциты (главным образом – нейтрофилы), макрофаги, иммуноглобулины M/G, интерфероны и др., создает вторую линию обороны от вирусов.

Остановимся на отличительных особенностях существующих вакцин, которые, может, и не лишены указанных выше недостатков, но ими прививаются, и они, как показали клинические испытания, запускают в организме специфический клеточный и гуморальный иммунитет на вирус SARS-CoV-2.

Цельновирионные вакцины (КовиВак и две китайские, табл. 9) сделаны на основе коронавируса, убитого химическим путем. У действующего начала таких вакцин выключена способность к репликации, но не повреждены специфические белки. Такая вакцина по своему составу гораздо ближе к настоящему вирусу, и организм на ее введение обычно создает сильный иммунный ответ. Ее достаточно легко произвести и модифицировать вместе с мутациями самого вируса. Поэтому метод взяли за основу в Китае, Казахстане и Индии. Однако вакцины на основе мертвых вирусов всегда вызывают опасения с точки зрения их без-

опасности. Во-первых, нет полной гарантии 100%-ной блокировки механизма воспроизводства вируса и все работы с живыми вирусами считаются потенциально опасными. Во-вторых, не обойтись без использования лабораторных животных, которых для наработки инфекционного агента сознательно заражают SARS-CoV-2, что также представляет большую опасность. Кроме того, иммунитет формируется на конкретный штамм, поэтому человек остаётся беззащитным перед другими мутациями вируса, например, британским и южноафриканским, которые, судя по СМИ, имеют место быть.

Что же касается отечественного препарата «КовиВак», все фазы испытаний подтвердили его безопасность и эффективность [83].

Вакцина под торговым названием «Спутник V» (другое название Гам-КОВИД-Вак вакцина) – первая из зарегистрированных в России препаратов, направленных на формирование иммунитета от COVID-19 (табл. 9). Это продукт совместной разработки двух российских НИИ – ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России и ФГБУ «48-й ЦНИИ» Минобороны России [80; 81]. «Спутник V» – векторная двухкомпонентная вакцина на основе аденовирусов человека Ad26 и Ad5. В их геном были сделаны специальные вставки, кодирующие фрагмент S-белка SARS-CoV-2, на который развивается иммунный ответ организма.

На такой же платформе созданы и две европейские вакцины – *Jonson & Jonson and Bech Israel* и *AstraZeneca*. От «Спутник V» первая отличается тем, что в ее составе лишь один аденовирус человека – Ad26, а вторая – использованием аденовируса обезьяны (табл. 9). Теоретически аденовирус человека должен работать лучше, но, с другой стороны, если человек уже болел этим аденовирусом, то эффективность будет сомнительной. С обезьяньим аденовирусом такого эффекта быть не должно, хотя практика свидетельствует обратное. Так, в досье на вакцины AstraZeneca стали появляться побочные эффекты и даже смертельные случаи [81]. В связи с участвовавшими случаями тромбоэмболии у вакцинированных людей власти Евросоюза на время приостановили прививки препаратом компании AstraZeneca. В целом же векторные вакцины включают безопасные аденовирусы, и лучшим вариантом оказалось сочетание двух аденовирусов человека. Следует добавить, что отечественный иммунобиологический препарат «Спутник V» был разработан на технологической платформе, которую использовали

для создания вакцин против вируса лихорадки Эбола, ближневосточного респираторного синдрома (MERS), лихорадки Ласса и других. Двухвекторный подход позволяет стимулировать оба вида иммунитета (клеточный и гуморальный) и увеличивает силу иммунного ответа в 10 раз по сравнению с использованием одного вектора. На сегодня «Спутник V» – одна из трех вакцин в мире, чья эффективность превышает 90%. По этой причине все большую популярность в Европе получает наша «гамалеевская» вакцина, на которую подобных нареканий не поступало. На данный момент в обороте находится свыше 10 млн доз «Спутника V» [84].

Генные вакцины NTech/Pfizer и Moderna производства США используют в качестве переносчика генетической информации мРНК, инкапсулированную в липидные везикулы. Это необходимо, чтобы защитить это исключительно хрупкое и химически неустойчивое соединение. В связи с этим для хранения и транспортировки вакцины Pfizer требуется поддержание температурного режима -70°C (табл. 9), что весьма непросто.

Пептидные вакцины, такие как российская «ЭпиВакКорона» и канадская Medicago&gsk's CovLP, содержат короткие фрагменты вируса [79; 80] (табл. 9). Отечественная «ЭпиВакКорона» представляет собой химически синтезированные пептидные антигены трех фрагментов S-белка вируса SARS-CoV-2 (8AK8-CoV-2), конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адьюванте [85; 86]. В качестве носителя в данной разработке используется вирусный нуклеокапсидный белок – продукт экспрессии в кишечной палочке [87]. Первостепенная задача пептидов S-белка из данной вакцины – стимулировать выработку антител, способных опознать вирус и не дать ему заразить клетку; то есть в пептидах должны находиться видимые для иммунной системы «приметы врага» – вирусные антигенные детерминанты. Разработчики рассчитывали на немедленный иммунный отклик на эти фрагменты вируса. В то же время другие специалисты считают, что организм может не ответить на искусственные фрагменты вируса и не привести к выработке защитных антител. Если иммунный отклик и будет, стойкого иммунитета может и сформироваться, поскольку в мире нет еще примеров пептидных вакцин, обеспечивающих длительный иммунитет. Стоит заметить, что у вируса SARS-CoV-2, как и у многих других, есть способ защиты от антител – он

заключается в использовании т.н. гликанового щита – молекул полисахаридов, присоединенных к шиповидному белку [88].

Сообщалось и о готовности четвертой отечественной вакцины из Центра им. Гамалеи – «Спутник Лайт», которая содержит только аденовирус 26-го типа и не требует введения второй дозы препарата [89].

Еще одна российская вакцина от коронавируса, разработку которой ведет одно из научных подразделений ФМБА, направлена на формирование клеточного иммунитета, который существенно более длительный, чем гуморальный [90].

При разработке антиковидных вакцин реализуются также идеи создания таблетированной формы с кишечным аденовирусом или даже кисломолочного продукта на основе генно-модифицированных лактобацилл, продуцирующих S-белок коронавируса. Конечно, для их выпуска надо еще сильно постараться.

9.1.1. Вакцинация: начало, темпы и последствия. В России массовая вакцинация началась с 19 января 2021 года и продолжается нарастающими темпами, но не так стремительно, как в Израиле (табл. 10). Этому есть следующее объяснение.

Таблица 10

Темпы вакцинации в России по сравнению со страной-лидером

Период	Привито в России			Привито в Израиле		
	человек	%	*	человек	%	*
2021 года						
Февраль	2200000	1,51	91	4811712	52,0	94
Март	6837501	4,76	92			
Апрель	11417645	7,81	93	5376918	62,12	95
(*) источники информации						

В январе 2021 года Израиль заключает крупное соглашение с американской фармацевтической компанией Pfizer на приобретение антикоронавирусной м-РНК вакцины «Pfizer-BioNTech» в расчете привить ею все население страны. И такой альянс, как оказалось, пошел всем на пользу. Власти Израиля получили возможность быстро развернуть масштабную вакцинацию, а Pfizer обзавелась огромным испытательным полигоном численностью в 9,3 млн человек. На сегодня прививку получили уже 5,3 миллиона израильтян, а это более половины жителей. Поэтому Израиль может стать первым государством в мире, достигшим рубежа коллективного

иммунитета. В результате число новых заражений коронавирусом в Израиле упало ниже отметки в 200 случаев за день, а доля положительных тестов на COVID-19 сократилась до рекордно низких 0,3% [95]. Какое еще доказательство может быть весомее убедительней ковид-диссидентов и антипрививочников?

9.1.2. **О ревакцинации.** Иммуитет, полученный естественным путем, нестойкий, и уже зарегистрированы случаи повторного заражения. При этом второй раз заболевание протекает иногда тяжелее, чем в первый. Именно поэтому единственным средством безопасно получить иммунитет остается вакцинация. Но какой бы совершенной ни была антиковидная вакцина, она не может дать пожизненного иммунитета. У находящихся в обороте вакцин, по имеющимся данным, иммунитет поддерживается приблизительно от 6 месяцев до 2 лет [23; 24; 76; 85; 87]. Вместе с тем ответить на вопрос, через какое время после прививки от коронавируса необходимо вакцинироваться снова, пока сложно. Врачи рекомендуют отслеживать уровень IgG в крови, примерно раз в полтора месяца и, когда значение приблизится к минимальному, ревакцинироваться. Но какая вакцина для этого подойдет? Большинство населения в нашей стране прививают векторной отечественной вакциной «Спутник V», обеспечивающей сильный иммунный ответ. Стоит иметь в виду, что привиться «Спутником V» второй раз может не получиться. Эта вакцина считается одноразовой, поскольку в ее основе аденовирусы, на которые, как и на SARS-CoV2, вырабатывается иммунитет [96]. Поэтому людям, ранее привитым «Спутник V», целесообразно ревакцинироваться такими отечественными препаратами, как «ЭпиВакКорона», «КоВиВак» или менее доступным зарубежным «Pfizer-BioNTech», отличающимися антигенными детерминантами (табл. 9). Однако на этот счет существуют и другие мнения, но кто прав, рассудит время.

9.2. Препараты на основе моноклональных антител

Революционная терапия моноклональными антителами, стоимость которой может достигать до десятков тысяч евро за пациента, может стать лечением от коронавируса в богатых странах.

Аргентинский ученый Сесар Мильштейн придумал объединить раковую клетку с лейкоцитом, производящим антитела для защиты

человеческого организма. Получился своего рода «лейкоцит-франкенштейн», способный бесконечно производить защитные белки. Мильштейн и его коллега, немец Жорж Келер, изобрели фабрики антител [97]. За это в 1984 году они получили Нобелевскую премию по медицине. Техника получения специфических/моноклональных антител открыла новый фронт в войне с многими болезнями. Семь из 10 самых продаваемых медикаментов в прошлом году были моноклональными антителами, такими как трастузумаб, который увеличил выживаемость пациентов с очень агрессивными опухолями молочной железы. При отсутствии на сегодняшний день более перспективных экспериментальных препаратов против коронавируса взгляды ученых обращены на моноклональные антитела. Бывший президент США Дональд Трамп был вылечен от COVID-19 экспериментальной смесью из нескольких моноклональных антител, что подтвердило правоту выбора ученых.

Как это работает? Вирус входит в клетку, соединяясь своим шипом с рецептором ACE2. В клетку для размножения вируса попадает его генетический материал. Организм отвечает на вирус выработкой лимфоцитов – Т и В. Т-лимфоциты уничтожают инфицированные клетки, а В-лимфоциты обезвреживают разные вирусы и бактерии, связываясь своими антителами с белковыми оболочками патогенов. В-лимфоциты размножаются, производя каждый раз новые антитела для нейтрализации вновь реплицированных вирусов.

Получают моноклональные антитела против коронавируса следующим образом. Генетически модифицированным мышам вводится белок из оболочки вируса, что дает возможность получить т.н. гуманизованную (человеческую) иммунную систему. Организмы таких мышей становятся производителями специфических антител против коронавируса. Из мышей извлекают селезенку – орган, где накапливаются В-лимфоциты. Эти лимфоциты скрещивают с опухолевыми клетками, способными бесконечно размножаться. Получаются гибридные В-лимфоциты, способные бесконечно производить специфические антитела. Их также называют моноклональными, поскольку они происходят от одной клетки и ей идентичны. Напомним, что антитела – это белки, имеющие форму буквы Y и состоящие из двух участков – константного и переменного. Именно переменный и прикрепляется к оболочке вируса, нейтрализуя его. Антитела, полученные от гуманизованных мышей, имеют человеческий переменный участок, но мышинный

константный. Далее с помощью генной инженерии создается полностью человеческое антитело. Для этого в ДНК клеток яичника китайского хомячка (СНО) вносят «инструкцию» по созданию антител человека. Клетки СНО, помещенные в промышленные ферментеры, производят необходимые моноклональные антитела в нужном объеме. Собранные и очищенные антитела вводятся внутривенно больному COVID-19 или находящемуся в группе риска человеку в течение нескольких часов.

Препарат, которым лечили Трампа, представляет собой коктейль из двух антител: одно, полученное от генетически модифицированных мышей, и другое, извлеченное у пациента. После лечения президента США было заявлено, что этот экспериментальный препарат от американской компании *Regeneron* является «лекарством» от COVID-19, но ни его безопасность, ни эффективность были к тому времени не доказаны [97]. Кроме того, смущает и цена препарата: средняя стоимость лечения моноклональными антителами для лечения инфекционных заболеваний составляет около \$ 30000, что делает их недоступными для большинства нуждающихся в них пациентов. Разумеется, цены могут значительно снизиться по мере увеличения производства моноклональных антител к коронавирусу.

Регулятор США одобрил препараты *Eli Lilly* от COVID-19 на основе моноклональных антител. Согласно сообщению, во время клинических испытаний единовременное введение бамланивимаба и этесевимаба «значительно сокращало уровень госпитализаций и смертей, связанных с COVID-19». Комбинация этих препаратов также рекомендована лицам 65 лет и старше с определенными хроническими заболеваниями. Эти результаты подтвердились в ходе 29 дней наблюдений за 1035 пациентами, которым давали данную «комбинацию антител» и плацебо. 36 пациентов (7%), которым ввели плацебо, были помещены в больницу или умерли. Аналогичная судьба постигла только 11 человек (2%), которым ввели два препарата *Eli Lilly*. Среди них не было летальных исходов, эффективность совместного применения бамланивимаба и этесевимаба составила 70%. Управление по вопросам качества продовольствия и медикаментов уточнило, что продолжает изучать степень «безопасности и эффективности использования этой экспериментальной терапии для лечения COVID-19». Побочные эффекты от применения двух препаратов включают тошноту, головокружение, зуд и сыпь [98].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выдало разрешение на экстренное использование препарата REGN-COV2 из двух моноклональных антител – казиривимаба и имдевимаба от фармацевтической компании *Regeneron* для лечения взрослых и детей старше 12 лет, имеющих массу тела не менее 40 кг, с легкой и средней формой COVID-19. Препарат в ходе клинического исследования показал снижение числа случаев госпитализации пациентов с COVID-19, а также количество посещений отделения неотложной помощи. Тем не менее компания продолжит проводить дальнейшие проверки безопасности и эффективности препарата [99].

9.3. Препараты ингибирующего и десенсибилизирующего действия

Проникновение коронавируса в клетки зависит от связывания спайкового S-протеина вируса с клеточными рецепторами и последующего его расщепления (прайминга) клеточными протеазами. После того, как стало известно, что SARS-CoV-2 для входа в клетку помимо рецептора ACE2 использует и сериновую протеазу TMPRSS2 для прайминга S-белка, у немецких ученых возникла идея воздействия на этот фермент [100]. Вариант лечения состоит в применении ингибитора TMPRSS2, который блокирует вход вирусу в клетку.

По такому же пути пошли и японцы, предложив применять разработанный ими препарат **мезилат камостата**, блокирующий протеазу TMPRSS2. В настоящее время препарат **мезилат камостата** одобрен для использования в Японии [101] (табл. 11).

Интересным решением по профилактике и лечению COVID-19 является применение **лактоферрина**. Это глобулярный гликопротеин из семейства трансферринов с молекулярной массой около 80 кДа [102]. Лактоферрин содержится в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слёзы, секреты носовых желез. Он является одним из компонентов иммунной системы организма, белком острой фазы воспаления, принимающим участие в системе неспецифического гуморального иммунитета и регуляции функций иммунокомпетентных клеток. Кроме того, лактоферрин обладает антивирусной, антимикробной и противогрибковой активностью, взаимодействует с ДНК и РНК, полисахаридами, гепарином, причем некоторые из своих

биологических функций лактоферрин проявляет в виде комплексов с этими лигандами [103].

Чтобы повысить специфичность лактоферрина к SARS-CoV-2, группой исследователей была разработана липосомированная форма этого пептида, которую они после регистрации в качестве пищевой добавки под брендом **Lactyferin™** (Лактиферрин) испытали в условиях клиники (табл. 11). У большинства пациентов ответ на лечение наблюдался на 3–4-й день после приема препарата Лактиферрина, хотя рекомендованная продолжительность лечения составляла 10 дней [104]. Лактиферрин, садясь на ACE2-рецепторы, блокирует взаимодействие коронавируса с клетками и последующую его диффузию внутрь, тем самым снижая инфицирование организма (рис. 6).

Еще одним «ноу-хау» в направлении создания барьеров коронавирусу могут быть препараты, созданные с применением методов нанотехнологий. Одними из такой группы препаратов являются т.н. **наноспонги** (табл. 11). Состоят они из биоразлагаемых наночастиц полимера, покрытых фрагментами клеточной мембраны легких. Этим наноспонги имитируют живую ткань легких, чтобы перехватывать SARS-CoV-2 и тем самым существенно уменьшать количество свободных вирионов, способных инфицировать клетки [105]. Наноспонги состоят из сшитых циклодекстринов, выполняющих роль контейнеров, обычно используемых для доставки молекул различных веществ и лекарств, чтобы защищать их от быстрой инактивации. Наноспонги представляют собой 3D-структуры с размером пор в несколько нанометров [106; 107].

Таблица 11

Препараты ингибирующего и десенсибилизирующего типа в антикоронавирусной терапии [100–106]

Наименование	Исходное предназначение	Механизм действия
Мезилат камостата	Блокирует проникновение SARS-CoV-2 в клетки	Ингибирует фурин-подобную протеазу TMPRSS2
Лактиферрин (Lactyferin™)	Антимикробное, противовирусное и противогрибковое действие	Садясь на рецепторы ACE2, блокирует вхождению вируса в клетку
Наноспонги	Доставка лекарств, заключенных в циклодекстрины	Перехват вируса SARS-CoV-2

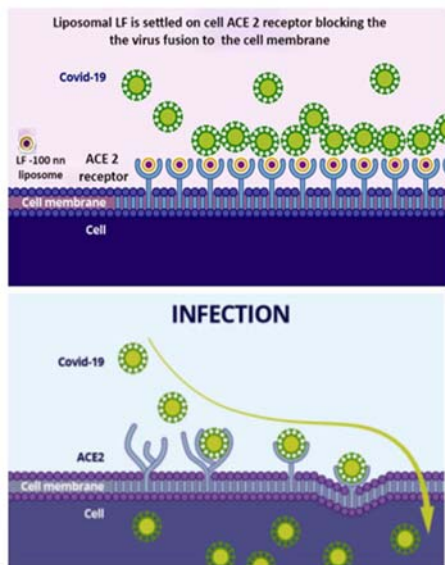


Рис.6. Механизм блокировки рецепторов взаимодействия клеток с коронавирусом препаратом *Lactoferrin*TM

Взято из [104]

Австралийские ученые создали назальный спрей INNA-051, укрепляющий иммунную систему человека и предотвращающий размножение коронавируса. Авторы разработки не исключают, что новый спрей может не только помочь в лечении коронавирусной инфекции, но и полностью остановить ее. В экспериментах на лабораторных животных INNA-051 на 96% снижал репликацию вируса. Данный препарат, по мнению его разработчиков, может использоваться также и при ОРВИ [108].

Швейцарские ученые, работающие на компанию *Adwatis*, предложили рецептуру спрея, эффективного не только против SARS-CoV-2, но и против других респираторных вирусов. Препарат за 30 секунд после применения способен на 99% снизить количество вирионов. В состав спрея входит ионизированная вода с антимикробными свойствами, уже применяемая в косметике и в лекарствах для лечения ран и ожогов. Производство препарата запустят с французской компанией *B&P*, которая пообещала начать его продажу во Франции с текущего года [109].

Еще более интересную формулу спрея против SARS-CoV-2 подобрал коллектив разработчиков из Нидерландов, Италии и США [110]. В его состав включены два ключевых компонента – липопептиды и ДМСО. Уникальная способность липопептидов заключается в способности на клеточном уровне блокировать слияние вируса COVID-19 с клеточной мембраной и предотвращать последующее инфицирование им. В опубликованной статье авторы экспериментально подтвердили, что ежедневное интраназальное введение спрея полностью предотвращало инфекцию SARS-CoV-2 у хорьков. Используемые липопептиды обладают высокой стабильностью и нетоксичностью и, таким образом, легко трансформируются в безопасный и эффективный интраназальный профилактический подход для снижения передачи инфицирования организма SARS-CoV-2. К этому добавим, что липопептиды в виде природного биосурфактанта легко получить из штаммов бацилл [48].

Японцами разработан материал под названием молибдат церия (γ -Ce₂Mo₃O₁₃ или СМО), активный против коронавируса [111]. Материал в виде порошка состоит из сплава церия (Ce) и молибдена (Mo), активного против SARS-CoV-2 и не подверженного коррозии. Разработчики полагают, что материал может быть применен в качестве порошкового покрытия для поверхностей с высоким контактом, таких как сотовые телефоны, дверные ручки, краны, кнопки лифта, стены, окна и, возможно, даже одежда.

Действенный подход в борьбе с коронавирусами реализовали российские специалисты из ФМБА, разработав первый препарат этиотропного действия «Мир-19» и получив на него патент [112]. Препарат основан на использовании микро-РНК, блокирующих РНК-полимеразный сайт вируса, и применяется интраназально или ингаляционно. Он прекращает репликацию SARS-CoV-2, а также тяжелые осложнения болезни – пневмониты и ОРДС. Аббревиатура МИР расшифровывается как малая интерферирующая РНК, а цифра 19 взята от названия болезни COVID-19 [112].

9.4. Плазма крови переболевших

Идея использования плазмы выздоровевших пациентов на заболевших людях с той же этиологией не нова, но, тем не менее, оказалась очень актуальной в условиях пандемии COVID-19. Например, такой подход уже использовался в 2002 году в борьбе против

атипичной пневмонии. Переливание плазмы реконвалесцентов после COVID-19 заболевшим пациентам впервые начали применять в Китае. Метод привлекателен тем, что вместе с плазмой крови пациент получает антитела к вирусу, которые нейтрализуют вирус и активируют иммунную систему больного [113].

Особенно это важно пациентам с тяжелым течением COVID-19, поскольку реально спасало им жизни. Вместе с тем в этом вопросе не все так однозначно в плане как разработки регламентирующей документации, так и эффективности метода. Пока еще не закончена разработка правил заготовки «антиковидной» плазмы, протоколов ее применения, определений показаний и противопоказаний. Клиническое использование антиковидной плазмы в нашей стране должно осуществляться в соответствии с действующим постановлением Правительства и приказом Минздрава по клиническому использованию донорской крови и ее компонентов.

Исследования по оценке эффективности применения антиковидной плазмы проводили специалисты Федерального медико-биологического агентства (ФМБА), НИИ пульмонологии ФМБА, Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН и Центра крови ФМБА. Их результаты были опубликованы в виде препринта в научном журнале «Клиническая практика» [114]. Врачи сделали вывод, что плазма крови переболевших COVID-19 не является панацеей, но может быть эффективна для увеличения выживаемости пациентов, которым не требуется искусственная вентиляция легких. Безопасность этого метода лечения авторы все признали ограниченной [114].

Похожие результаты получили в конце мая 2020 года нью-йоркские врачи, которые сравнили состояние 39 пациентов, имевших тяжелое течение COVID-19 и получавших плазму, с пациентами, которых лечили другими методами. Ученые предупреждают, что лечение плазмой может не стать панацеей даже в том случае, если будет доказана эффективность этого метода. Потому что, во-первых, может не хватить доноров. Объем забираемой плазмы в зависимости от веса донора составляет от 690 до 880 миллилитров – этого достаточно для одного или двух пациентов. Во-вторых, группа крови донора должна соответствовать крови реципиента. В-третьих, процедура переливания плазмы также сопряжена со множеством рисков для здоровья пациента. В кровь реципиента, например, могут по-

пасть патогенные микроорганизмы, способные вызвать острое повреждение легких, либо же организм может не адаптироваться к вводимому в его организм объему крови. В обоих случаях существует риск осложнений, вплоть до летального исхода [114].

Таким образом, антиковидная плазма наиболее эффективна, если процедуру ее введения провести в самом начале ухудшения состояния инфицированного, она также может снизить смертность среди тяжелых и среднетяжелых больных COVID-19, которые дышат самостоятельно, но не может спасти пациентов на ИВЛ.

10. Основы сложившейся терапии COVID-19

Пока специфических препаратов от коронавирусов нет (исключая разве что очень дорогие коктейли из моноклональных антител) или они еще официально не прошли все полагающиеся испытания, лечение больных COVID-19 состоит в поддерживающей терапии, назначаемой по состоянию пациента. Перечень лекарственных препаратов, обладающих этиотропным, то есть прямым противовирусным действием, очень невелик. Это ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы – фавиправир (арепливир), ингибиторы нейраминидазы – озельтамивир, занамивир (эффективны против гриппа А и В); ингибиторы слияния липидной оболочки вируса и клеточных мембран – умифеновир (эффективны против вирусов гриппа А и В); ингибиторы М2-каналов – римантадин, амантадин, орвирем (эффективны против гриппа А). В схему терапии кроме указанных ингибиторов рекомендовано включать интраназальные формы ИФН- α , индукторы ИФН и умифеновир. Кислород и аппараты ИВЛ безоговорочно используются по всему миру для лечения тяжелых случаев, рекомендован и прием статинов [115].

Приведем некоторые положения по лечению коронавирусной инфекции, изложенные в восьмой версии рекомендаций Минздрава РФ [116].

Этиотропная терапия

Из схем лечения исключены препараты: лопинавир/ритонавир, хлорохин, мефлохин. Гидроксихлорохин оставлен в лечении пациентов с легким и среднетяжелым течением при назначении в первые пять дней заболевания (табл. 10). Он может использоваться исключительно «на основе оценки баланса пользы и риска для конкретного пациента», для профилактики тяжёлых форм инфекции

при низком риске изменений интервала QT – показателя поляризации и деполяризации миокарда.

Для лечения COVID-19 могут быть использованы: фавипиравир, гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином или без него, препараты интерферона-альфа, ремдесивир, умифеновир. Учитывая сходство клинической картины COVID-19 и ОРВИ, до подтверждения диагноза по-прежнему не только можно, но и нужно использовать интраназальные формы ИФН-альфа, индукторы интерферона, противовирусные препараты с широким спектром действия. Беременным разрешается только рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$.

Патогенетическая терапия

Зависит от тяжести пульмональных изменений или градации картины компьютерной томографии (КТ) лёгких в сочетании с двумя дополнительными признаками из пятёрки: сатурация с одышкой, С-реактивный белок (СРБ), температура, лейкоциты и абсолютное число лимфоцитов. Глюкокортикоиды назначаются пациентам с признаками цитокинового шторма.

Возможны различные схемы их введения:

- метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 12 часов;
- метилпреднизолон 120 мг внутривенно каждые 8 часов;
- дексаметазон в дозе 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения.

Глюкокортикоиды используются в сочетании с терапией низкомолекулярными гепаринами. Ингибиторы интерлейкина-6 оставлены в терапии COVID-19. Тоцилизумаб и сарилумаб по-прежнему рекомендуются вводить с целью подавления цитокинового шторма. Применение комбинации системных кортикостероидов (таких как дексаметазон) с тоцилизумабом снижает смертность примерно на одну треть для пациентов, нуждающихся просто в кислороде, и примерно в половину у тех, кому не обойтись без ИВЛ [115]. В числе важных таргетных препаратов рекомендован для использования канакинумаб – ингибитор интерлейкина-1 бета (табл. 12).

При среднетяжелых пневмониях (до 50% поражения) или КТ1 с двумя клиническими признаками, помимо разрешенных в прошлых версиях рекомендаций барицитиниба, тофацитиниба и нетакимаба, разрешено применение левелимаба и олокизумаба. При площади пневмонита от 50% и КТ1-2 с более выраженными проявлениями дают олокизумаб, левелимаб/сарилумаб. При КТ1-4 с более 50% поражения или «белыми лёгкими» и тяжёлой клинике применяют иммунодепрессанты

тоцилизумаб/сарилумаб или канакинумаб, а при их отсутствии – однократно эскалационная доза левелимаба. Минздрав предупреждает о повышении риска вторичной бактериальной инфекции на фоне приема генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Антибактериальная терапия большинству пациентов не требуется, но не исключается при бактериальной инфекции вне стационара или по истечении первых двух суток госпитализации. При этом нужен тест на прокальцитонин, который дает возможность обнаружить или исключить факт бактериального заражения или же вовремя его диагностировать, чтобы подобрать соответствующее лечение.

Таблица 12
Рекомендации Минздрава по лечению коронавирусной инфекции (версия №8) [115; 116]

Форма заболевания и схема лечения		Назначаемые препараты
Легкая	1	Гидроксихлорохин (возможно в комбинации с ИФН-альфа)
	2	ИФН-альфа + умифеновир
Среднетяжелая	1	Фавипиравир +/- барицитиниб или тофацитиниб
	2	Гидроксихлорохин + азитромицин +/- барицитиниб или тофацитиниб
	3	Фавипиравир +/- олокизумаб или левелимаб
	4	Гидроксихлорохин + азитромицин +/- олокизумаб или левелимаб
Тяжелая	1	Фавипиравир +/- тоцилизумаб или сарилумаб
Цитокиновый шторм	1	Метилпреднизолон + тоцилизумаб (сарилумаб)
	2	Дексаметазон + тоцилизумаб (сарилумаб)
	3	Метилпреднизолон + канакинумаб
	4	Дексаметазон + канакинумаб
	5	Метилпреднизолон или дексаметазон (при наличии противопоказаний к применению генно-инженерных биологических препаратов)
	6	Тоцилизумаб / сарилумаб / канакинумаб (при наличии противопоказаний к применению глюкокортикоидов)

Всем госпитализированным пациентам с диагнозом COVID-19 требуются низкомолекулярный или нефракционированный гепарин, поскольку он снижает риски тромбозомболических осложнений и геморагий [115; 117].

Патогенетическая терапия по «здравому смыслу»

Заслуживает внимания опыт одной из московских больниц при лечении пациентов с диагнозом COVID-19, где приняли решение отказаться от применения противовирусных препаратов [118]. Лечащие врачи взяли на вооружение проверенный многовековой практикой медицины тезис о том, что «надо лечить не болезнь, а больного». Им руководствовались еще Авиценна и Гиппократ, а значительно позже – и знаменитый выпускник Московского университета М.Я. Мудров. В этом есть здравый смысл и логика. Во-первых, такие опасные и тяжелые вирусные инфекции, как полиомиелит, корь, вирусный энцефалит, противовирусными препаратами не лечат. Во-вторых, все усилия должны быть направлены на лечение людей, а не на уничтожение возбудителя болезни. Да, причина заболевания – вирус, но укрощать его лучше защитными силами всего организма, который способен это сделать в процессе излечения. В-третьих, COVID-19 – это не болезнь органов дыхания, а системное заболевание [118]. Скорее, это болезнь кровообращения: сердечно-сосудистой системы и системы свертывания крови. Поэтому все усилия врачей направлялись на лечение острого воспалительного заболевания, сопровождавшегося поражением кровеносных сосудов и васкулитом. А васкулит – это всегда тромбоз и нарушение перфузии органов. Значит, нужна противовоспалительная и антикоагулянтная терапия [117; 118]. Для этого врачи данной больницы практически сразу же стали использовать сильные противовоспалительные средства – глюкокортикостероиды или стероидные гормоны. Прежде всего, это преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон, которые купировали системное воспаление и были способны предотвращать развитие цитокинового шторма. Сами авторы полагают, что они не изобретали ничего нового, не придумали новое лекарство или технологию, а просто решили рационально подойти к вопросу борьбы с воспалением. Вместо неэффективной этиотропной они использовали патогенетическую терапию, направленную на восстановление нарушенных в результате болезни физиологических процессов и механизмов [117; 118].

Специфическая профилактика

Лучший способ защитить себя от заражения COVID-19 является специфическая вакцинная профилактика, которая включена в рекомендации Минздрава. Вакцинация проводится у взрослых 18–60+ лет

вакциной «Гам-КОВИД-Вак» / «Спúтник V». С 2021 года стали использовать еще две российских вакцины – «ЭпиВакКорона» и «Кови-Вак» (табл. 9), а вскоре станут прививать и «облегченным» вариантом вакцины – «Спúтник Лайт».

Определен и круг лиц, которые подлежат приоритетной вакцинации: работники медицинских и образовательных организаций, общественного транспорта, торговли, предприятий общественного питания, сотрудники полиции, органов социальной защиты и организаций, работа которых связана с непосредственным контактом с большим количеством людей.

Приоритетной вакцинации также подлежат обучающиеся в организациях среднего и высшего профессионального образования и лица, подлежащие призыву на военную службу. Иммунная система как мышцы – нужно тренировать: привитым от пневмококка, гриппа и гепатита людям коронавирус оказался менее опасен.

Медикаментозная профилактика COVID-19

В восьмой версии рекомендаций в профилактических схемах оставлен гидроксихлорохин. Его применение рекомендовано при непосредственном контакте с больным COVID-19. В этой ситуации также допустимо использование интраназального рекомбинантного интерферона-альфа или умифеновира.

Рекомендованы дотации витаминов А, С, D, E, витаминов группы В, цинка, селена, железа и омега-3-ПНЖК в качестве нутрициальной поддержки в период пандемии COVID-19. Оценка нутрициального статуса пациентов с диагнозом COVID-19 может существенно повысить безопасность применения тех или иных подходов к фармакотерапии вирусных инфекций [116; 118].

В плане профилактики заболевания и поддержания резистентности организма заслуживает внимания мнение японского ученого диетолога г-жи Т. Кумранги о роли витамина В6 в снижении риска развития тяжелой формы COVID-19 [119]. Ее девиз: «Еда – это наша первая медицина, а кухня – наша первая аптека», и с этим трудно не согласиться. Известно, что витамин В6 оказывает защитное воздействие против нескольких хронических заболеваний, включая болезни сердца и диабет. Дефицит витамина В6, напротив, приводит к снижению функции иммунной системы и повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям. COVID-19, перевозбуждая иммунную систему, может приводить к цитокиновому шторму, увеличивая окислительный стресс и вызывая сильное воспаление в легких. Свертывание крови или тромбоз также известны как один из аспектов серьезных случаев COVID-19. Этим деструктивным явлениям данной болезни, по мнению ученой, может противостоять витамин В6 [119].

11. Мутации SARS-CoV-2 и опасные последствия

Мутация представляет собой молекулярно-биологический процесс, когда в процессе вирусной репликации происходят «сбивки» на этапах транскрипции и трансляции, т.е. во время «перезаписи» генетического кода с РНК вируса на ДНК клетки. Такие ошибки в ДНК приводят к формированию измененных генов, кодирующих белки вируса, вследствие чего появляются такие новые вирусы-мутанты с измененными свойствами собственных белков [120].

Главные мутации коронавируса происходят в гене гликопротеинового S-белка (D614G), RBD-домене (N501Y) и сайте расщепления фурином (P681H). Так, мутация в S-белке приводит к замене аспарагиновой аминокислоты на глицин. Американские исследователи экспериментально показали, что давно обсуждаемая мутация D614G в гене S-белка SARS-CoV-2 повышает его инфекционность, поэтому данный вариант вируса распространяется быстрее. Вирусный белок с такой мутацией также и более стабилен. Мутации в рецептор-связывающем домене (RBD-receptor binding domain) обладают более высоким сродством к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2) эпителиальных клеток человека, что позволяет коронавирусу лучше в них проникать [120].

Основные мутационные линии SARS-CoV-2 – британский, южноафриканский, бразильский, испанский, калифорнийский, румынский, сибирский и северо-западный [120]. С апреля линейка пополнилась индийским.

Быстрое распространение недавно появившегося варианта SARS-CoV-2, B.1.1.7, выявило необходимость лучшего понимания адаптивных иммунных ответов на этот вирус. Вариант B.1.1.7 SARS-CoV-2 вызывал мутации HLA-A2 + CD8 + Т-клеточного эпитопа, и это привело к нарушению клеточного иммунного ответа [121]. Некоторые ученые считают, что новые мутации появляются в результате гиперэволюционного давления, оказываемого самими вакцинами. Так, по мнению ученого В. Зайцева-Фридштанда, имеющиеся в распоряжении вакцины в основном эффективны для предотвращения тяжелых заболеваний и смертности [97]. Эти вакцины работают, запуская синтез антител IgG и IgM, но не антитела IgA, и это их серьезный недостаток. Антитела IgA находятся в эпителиальных тканях и предотвращают начальную инфекцию, тогда как антитела IgG и IgM патрулируют кровь и атакуют свободные вирионы,

уменьшая врожденный воспалительный иммунный ответ и подавляя дальнейшее распространение вируса по близлежащим тканям. Однако без уничтожения инфицированных клеток это просто означает, что вирус остается на месте, реплицируется и мутирует. В конце концов, происходит случайная мутация, которая позволяет вирусу SARS-CoV-2 уклоняться от антител IgG и IgM. Поскольку CD8 был основным механизмом, посредством которого разрушаются инфицированные клетки, уклонение SARS-CoV-2 от иммунитета к MHC-I и CD8 будет приводить к тому, что теперь такие клетки не будут разрушаться. В силу этого, видоизменяясь, вирус становится доминирующим штаммом.

В России на сегодня обнаружено около 1500 мутаций SARS-CoV-2, но ни одна из них не связана с изменением свойств вируса, в том числе по трансмиссивности и патогенности [122].

В конце марта 2021 года Минздрав Индии сообщил об обнаружении нового штамма коронавируса, который имеет двойную мутацию. Эти мутации обеспечили ему возможность закрепляться на клетках, стать устойчивым к выработанным антителам как у переболевших, так и у привившихся людей [123; 124]. По данным на конец апреля 2021 года, в Индии регистрируется рекордная смертность от коронавируса – за три дня произошло более миллиона случаев заражения, и это самая смертоносная вспышка в мире [125]. В Нью-Дели массово возводятся самодельные погребальные костры в попытках поскорее сжечь тела умерших.

12. Методы тестирования на COVID-19 и контроля иммунного ответа

Полимеразная цепная реакция (ПЦР), или ПЦР-диагностика, – основной тест для определения наличия COVID-19 в организме пациента. Факт заболевания устанавливается на основе выявления вирусной РНК. Для анализа берут мазок из носо- или/и ротоглотки, но в пробах из носоглотки шанс выявить вирус значительно выше. Тест может сработать через 2–3 дня после заражения. При отрицательном результате повторный ПЦР-тест малоэффективен: он показывает другой результат лишь в 2% случаев. Есть разные виды теста: с обратной транскрипцией, в реальном времени и др., которые выбираются в зависимости от возможностей скрининговой лаборатории. Вирус можно обнаружить сразу после заражения, даже если у пациента еще нет проявлений болезни.

Диагностика методом ПЦР не позволяет различить живой и мёртвый вирус. Поэтому примерно в течение 28 дней после выздоровления ПЦР-тесты могут давать ложноположительный результат (в одном из исследований такие результаты были у 11% выздоровевших). При необходимости выяснить, присутствует ли живой вирус в организме после выздоровления пациента, проводят культивирование проб из носоглотки на культурах клеток, но это опасно и сложно.

Аналогично другим вирусным инфекциям, коронавирус стимулирует **гуморальный** и **клеточный** иммунный ответ. Если гуморальный иммунный ответ формируется присутствующими в плазме крови антителами, то клеточный иммунный ответ – соответственно клетками иммунной системы [126; 127]. После вторжения вируса в организм в крови больного начинают появляться сначала иммуноглобулин класса М (IgM), позднее – иммуноглобулин класса G (IgG), после чего активируется иммунитет и клетки иммунной системы атакуют собственные клетки, зараженные вирусом. Для получения ответа на вопрос, инфицирован ли пациент в данный момент, подвергнулся ли человек воздействию вируса и развился ли у него иммунный ответ, необходимо провести тесты на выявление антител (Ig G, Ig M, Ig A) [126; 127]. В основе таких тестов лежат методы иммуноферментного анализа (ИФА), иммунохроматографии (ИХА) и их аналогов.

ИХА-тест определяет наличие антител к коронавирусу в сыворотке, плазме или цельной крови. Работает по принципу глюкометра – для исследования нужна всего капля крови из пальца. Оценка занимает в среднем около 20 минут. Тест помогает выявить заболевшего на ранней стадии, а также человека, который уже переболел коронавирусной инфекцией. Точность результата составляет 92%. Положительный результат такого теста требует для его подтверждения обязательной проверки методом ПЦР.

ИФА-тест определяет наличие и количество антител класса IgM (острая фаза течения инфекции) и антител класса IgG (устойчивый иммунитет к инфекции). Для исследований берут кровь из вены, но уже разработаны тесты, которым достаточно образцов слюны. Тесты позволяют узнать о том, болел ли человек COVID-19 раньше, выздоровел ли он или еще нет. У большинства переболевших антитела IgG сохраняются в течение 3 месяцев после первых симптомов не только в крови, но и в слюне. Проводить тест есть смысл только спустя

9–14 дней после появления симптомов COVID-19, так как антитела появляются в организме лишь через ~1–3 недели с момента возникновения симптомов. Особенности проявления теста заключаются в том, что, во-первых, у детей в возрасте 5–9 лет и у пожилых людей старше 65 лет довольно низкая вероятность обнаружения антител к коронавирусу. Во-вторых, какой уровень IgG и IgM обозначает наличие инфекции, а какой выздоровление от неё, зависит от чувствительности теста, точности его выполнения. Тест полуколичественный, проводится всего лишь за 15 минут, но имеет большую погрешность в результатах [128; 129]. Несмотря на то, что регистрация результатов проводится в количественных показателях, все существующие иммунохимические тесты на антитела к SARS-CoV-2 являются скорее качественными (т. е. интерпретируются как «положительный» или «отрицательный»), даже если результат пропорционален количеству выявляемого анализа [130–132]. Основная причина – отсутствие стандартизованных антител к различным антигенам.

Клеточный иммунитет формируется за счет Т-лимфоцитов (обозначаемых аббревиатурой CD и цифрой – CD-3, CD-4, CD-8, CD-16 и др.). Основные задачи Т-клеточного звена: опознать антиген и передать информацию о нем другим звеньям иммунной системы, чтобы затем не только уничтожить антиген, но и запомнить его. Поэтому Т-клеточный иммунитет в защите от SARS-CoV-2 играет решающую роль. Т-лимфоциты хранят информацию о ранее выявленных иммунной системой в организме антигенах и формируют долговременный иммунитет к перенесенным инфекционным заболеваниям. Из разных стран поступают сообщения о том, что Т-клетки, специфичные к SARS-CoV-2, есть даже у людей, которые перенесли инфекцию бессимптомно и не выработали антитела.

Изучение Т-клеточного ответа к инфекциям – достаточно трудоемкий процесс и чаще удел специализированных научно-исследовательских лабораторий, поскольку требуется культивирование различных пулов Т-лимфоцитов.

Часто фиксируется и смешанный тип иммунного ответа на SARS-CoV-2 – т.н. перекрёстный иммунитет. Переболевшие сезонными коронавирусами, вызывающими простуду, могут, например, иметь более устойчивый иммунитет к SARS-CoV-2. Рассмотрим особенности перекрёстного иммунитета.

Антительный иммунитет. У 62% детей 6–16 лет и у 5% взрослых, не болевших COVID-19, обнаружен перекрёстный антительный иммунитет к SARS-CoV-2. Возможно, это ещё одно объяснение, почему дети намного легче переносят COVID-19.

Клеточный иммунитет. Примерно 20–50% человек (по другим данным, 40–60%) могут иметь Т-клеточную память, которая позволяет быстрее распознавать и формировать иммунный ответ к SARS-CoV-2 [132–134].

Другие тесты. CRISPR-тестирование SHERLOCK – один из самых новых методов выявления коронавируса, предложенный учёными из Гарварда и Московского технологического института (МТИ). Точность тестов достигает 100%. SHERLOCK (Specific High Enzymatic Reporter unLOCKing) может выявлять патогены в пробах и проводить генотипирование, предоставляя возможность получать быстрый и точный ответ на вопрос. Набор Sherlock™ CRISPR SARS-CoV-2 – первый диагностический тест на основе EUA CRISPR, предназначенный для качественного обнаружения нуклеиновых кислот из SARS-CoV-2. Этот набор обеспечивает специфическое и чувствительное обнаружение коронавируса в образцах верхних дыхательных путей и бронхоальвеолярного лаважа (промывания) у лиц с подозрением на COVID-19 [135].

Анализ состоит из двух этапов. Вначале целевую геномную РНК SARS-CoV-2 обратно транскрибируют в ДНК, а затем амплифицируют ДНК-полимеразой. На втором этапе транскрибируют амплифицированную ДНК для активации коллатеральной активности расщепления комплекса CRISPR, запрограммированного на последовательность целевой РНК. Расщепление репортеров нуклеиновых кислот приводит к флуоресценции, которая обнаруживается стандартным считывателем пластин. Конечно же, мы изложили лишь принцип данного метода тестирования SARS-CoV-2 в расчете на то, что заинтересованные лица более подробное его описание найдут в доступных источниках по этому профилю.

Следует помнить, что SARS-CoV-2 – высококонтагиозен, а значит, все отбираемые для исследования биоматериалы потенциально опасны и могут вызывать заражение [137; 138]. Поэтому при работе с ними должны строго соблюдаться требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)» [124, 131–133, 136].

Россия должна быть готова в течение четырех дней разработать тест-системы для новых опасных заболеваний. Об этом заявил президент РФ В.В. Путин в Послании к Федеральному Собранию 21 апреля 2021 года [139]. Глава Роспотребнадзора Анна Попова информировала общественность о разработке тест-системы, которая умеет отличать уже привычный вирус от вируса с новыми мутациями, и кожного теста для оценки иммунитета к COVID-19.

13. Надежды и сомнения в победе над коронавирусом

Как бы нам ни хотелось верить в обратное, но коронавирус продолжает шагать по планете. Можно ли будет в скором времени уничтожить SARS-CoV-2, как это было сделано с оспой? Очень хотелось бы в это верить, особенно после всех тех бед мирового масштаба, которые SARS-CoV-2 оставил нам за какие-то полтора года своей «оккупации». Мы имеем дело с многофакторным эпидемическим процессом, который развивается по своим законам. Сейчас в мире наблюдается спуск со второй волны пандемии, начавшейся осенью 2020 года, с вероятностью нового подъема COVID-19 весной 2021 года, если только прослойка людей с коллективным иммунитетом не остановит распространение инфекции. По данным Университета Джонса Хопкинса на 3 мая, в мире выявили 152497194 случая COVID-19. Больше всех из них – в США (32,4 миллиона), Индии (19,6 миллиона) и Бразилии (14,8 миллиона) [19]. При этом уже вылечились от коронавируса 89289843 человека по всему миру. Скончались 3199014 человек, из них 577000 тысяч – в США, 407,6 тысячи – в Бразилии и 217,2 тысячи – в Мексике. Но далеко не все инфекционисты сходятся во мнении, что в нынешнем году наступит конец пандемии, как и в полной победе над коронавирусом [140]. И на то есть серьезные основания.

Во-первых, приобретённая после первого знакомства с коронавирусом устойчивость отнюдь не гарантирует защиту при встрече с новыми штаммами, способными преодолевать иммунный барьер. Так, по результатам клинических исследований вакцины Novavax в ЮАР, в группе плацебо люди с антителами и с отсутствием антител заболевали модифицированным штаммом SARS-CoV-2 с одинаковой частотой – 3,9%. Более того, средне-тяжелые и тяжелые случаи COVID-19 регистрировались также одинаково в обеих группах – 2,3% и 2,4% соответ-

ственно. Когда в Южной Африке в ноябре 2020 года новый штамм коронавируса стал доминирующим, вакцина Oxford-AstraZeneca не предоставляла существенной защиты от болезни, оценка ее эффективности – около 10% [141]. Бразилия была названа страной-«лабораторией» по выведению новых штаммов коронавируса [19]. Там для этого сложились почти идеальные условия – высокий уровень инфицирования (болеют даже молодые люди) и отсутствие должного санитарного контроля. Еще трагичнее обстановка в Индии, где регистрируется рекордная смертность от коронавируса [125].

Во-вторых, обычно требуется около шести лет, чтобы разработать вакцину, которую можно было бы считать достаточно безопасной. Согласно изданию *Business Insider*, «разработка, тестирование и одобрение вакцины для общественного использования часто занимают годы, а иногда даже десятилетия». Повсеместное же применение вакцин, разработанных в экстремально короткие сроки, – около года, прототипов вакцин без всесторонней проверки на безвредность, как полагают некоторые специалисты, не только неэффективно, но и опасно [141]. Например, в ряде стран пожилые люди умерли, получив уколы такими вакцинами. В той же Европе вакцина от коронавируса Oxford-AstraZeneca, разработанная британско-шведской компанией AstraZeneca и Оксфордским университетом, дала заметные побочные эффекты в виде тромбозов, включая и летальные исходы, из-за чего дальнейшее ее применение было резко ограничено [142].

В-третьих, невозможно разработать такой протокол вакцинации, который остановил бы распространение мутирующего коронавируса. Математические модели диссиминации коронавируса показывают, что при коэффициенте на уровне $R_t=0,9$ распространение нового штамма приведет к увеличению R_t как минимум на 0,5. А это значит, что мер, сдерживающих эпидемию на указанном уровне, будет недостаточно. Это сильно осложнит ситуацию и создаст условия для диссиминации более заразного британского или другого штамма, если только не будут предприниматься дополнительные противоэпидемиологические меры. В начале апреля 2021 года в одной из клиник немецкого города Галле забили тревогу по поводу распространения коронавируса медицинским работником, который был привит американской вакциной Pfizer [143]. После двух инъекций он чувствовал себя хорошо и никаких симптомов болезни не ощущал. Да и все экспресс-тесты на коронавирус были отрицательными. Когда медикам наконец-то удалось обнаружить источник распространения SARS-

CoV-2, они очень удивились. Теперь в немецкой прессе этого сотрудника называют не иначе как суперраспространитель. Или вспоминают «эффект тифозной Мэри», когда кухарка из США в начале XX века заразила тифом около полусотни человек. При этом она также выглядела абсолютно здоровой. Кроме того, появились естественные сомнения в эффективности Pfizer и безопасности такой вакцинации в принципе.

В-четвертых, остаются еще «белые пятна» в изучении как строения самого коронавируса, так и тонких механизмов его попадания в клетки. Например, мы хорошо усвоили, что «дверной ручкой» для входа SARS-CoV-2 в клетку является белок рецептора ACE2. Однако было также установлено, что коронавирусной инвазии помогают, по крайней мере, еще три белка. Это нейропилин-1 (NRP1) [144], ACE2 и AXL (фермент тирозин-протеинкиназы) [145–147]. Кроме того, обнаруженные на коронавирусе гликаны, как недавно было показано, действуют как щит, прикрывающий спайковый S-белок от иммуннокомпетентных клеток человека, что дает возможность вирусу уклоняться от прямого действия иммунной системы [148].

В-пятых, новые мутации коронавируса, по мнению некоторых ученых, происходят в результате прививок. Новые мутации могут происходить за счет контактов вируса с привитыми людьми, которые способны пробивать «щит антител». Все применяемые в настоящее время вакцины в основном эффективны для предотвращения тяжелых заболеваний и смертности [97]. Они запускают синтез антител IgG и IgM, но не IgA, и это, как полагают, является их серьезным недостатком. Антитела IgA находятся в эпителиальных тканях и предотвращают начальную инфекцию, тогда как антитела IgG и IgM атакуют свободные вирионы в крови, подавляя дальнейшее распространение вируса по близлежащим тканям. Вирус, будучи не уничтоженным в инфицированных клетках, продолжает реплицироваться и мутировать – любая случайная мутация позволяет вирусу уклоняться от антител IgG и IgM. Поскольку CD8 был основным механизмом, посредством которого разрушаются инфицированные клетки, уклонение вируса от иммунитета к MHC-I и CD8 будет приводить к тому, что теперь такие клетки будут оставаться целыми и нести в себе вирус. В силу этого видоизмененный вирус становится доминирующим штаммом. Наблюдаемое увеличение потенциала распространения на фоне признаков снижения вирулентности, вероятно, является основной формой адаптации нового коронавируса к человеческой популяции и, по-видимому, будет продолжаться в дальнейшем в виде интеграции SARS-CoV-2 в структуру сезонных возбудителей ОРВИ [88; 149].

В-шестых, коронавирус постоянно будет выявляться в организме людей, так как он с нами «живет» уже сотни лет. Пример – вирус герпеса, который тоже с нами живет постоянно, как и стрептококки, стафилококки и прочие микробы индигенной флоры [150]. В отличие от оспы, у которой не обнаружен природный очаг, таковым у коронавируса, помимо летучих мышей, могут стать и кошки, и собаки, и норки, и другие звери, да и мы с вами [151]. Очень современной в этой связи была инициатива о создании вакцины от коронавируса для домашних животных – «Карнивак-Ков». Она была разработана подведомственным Россельхознадзору ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ») и в марте 2021 года прошла регистрацию в РФ. На сегодня это единственный в мире профилактический препарат от COVID-19 для животных [152].

Поэтому далеко не беспочвенными остаются мнения некоторых специалистов о том, что коронавирус, как оспу, победить не получится [149]. Однако оптимизма все же больше, особенно после фактически зарегистрированной тенденции к снижению заболеваний COVID-19 в результате начавшейся вакцинации почти сразу после наступления 2021 года. Результаты, надеемся, не заставят себя ждать. Однако, чтобы нормализовать ситуацию, нам нужно провакцинировать как минимум 70% населения, преодолев сопротивление ковид-диссидентов, сомневающихся или просто некомпетентных граждан [153]. Если оперативно не увеличить охват вакцинацией, вирус получит пространство для распространения, циркуляции и последующей мутации. В этом случае новые варианты COVID-19, против которых существующие препараты неэффективны, проникнут и в те страны, где охват вакцинацией высок.

Вместе с тем темпы вакцинации остаются невысокими (табл. 10) [95]. И это в стране, где имеются три зарегистрированных вакцины, одна из которых («Спутник V») наиболее востребована во всем мире. Сообщалось и о выходе в оборот четвертой отечественной вакцины из Центра им. Гамалеи – «Спутник Лайт», содержащей только аденовирус 26-го типа и не требующей введения второй дозы препарата. Трудно не согласиться, что нигде в мире (кроме разве что Израиля) таких благоприятных условий в отношении линейки вакцин и доступности иммунизации против COVID-19 не имеется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление нового патогенного вируса атипичной пневмонии – коронавируса SARS-CoV-2 – в Китае в конце 2019 года и его быстрое распространение по миру создали глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, которая продолжает оставаться сложной уже почти полтора года. SARS-CoV-2 – вирус необычный и загадочный буквально по всему: строению, контагиозности, патогенности и подавлению иммунитета. Заражение им может приводить к тяжёлой пневмонии, ОРДС, сепсису, полиорганной недостаточности, острому поражению почек, сердца. Кроме того, перенесенная коронавирусная инфекция сказывается на работе всех органов и систем человека. Особенно часто осложнения наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом, гипертонией, заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой системы, заболеваниями почек и печени. В группу риска также входят люди старше 65 лет, онкологические больные, курильщики и люди с избыточным весом.

Тем не менее с этим тяжёлым заболеванием медики научились бороться, применяя в основном комбинацию патогенетической и симптоматической терапии, что позволило спасти и тяжелобольных пациентов (см. гл. 9, 10). Такая комбинаторная терапия призвана помочь организму быстрее выздороветь, но цели «убить» SARS-CoV-2 она не преследует.

К сожалению, эффективного лекарства против COVID-19 до сих пор в мире нет, за исключением, пожалуй, очень дорогой терапии моноклональными антителами, доступной лишь немногим. Перечень лекарственных препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, очень невелик, да и те были разработаны против ОРВИ. Это ингибиторы нейраминидазы – озельтамивир, занамивир; ингибиторы слияния липидной оболочки вируса и клеточных мембран – умифеновир; ингибиторы M2-каналов – римантадин и др. У препарата ремдесивир, предназначенного останавливать репликацию вирусов и первоначально созданного для лечения лихорадки Эбола, в процессе испытаний на пациентах с диагнозом COVID-19 обнаружился ряд побочных эффектов. Это дыхательная недостаточность, низкий уровень альбумина, калия, изменение формулы крови и пожелтение кожи. Совместное применение гидроксихлорохина с азитромицином приводило к увеличению частоты неблагоприятных исходов, проявляющихся в повышении вдвое риска сердечно-сосудистой смерти с более частыми жалобами пациентов на ангинозные боли и сердечную недостаточность – на 16% и 22% соответственно [61].

Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, как показал накопившийся клинический опыт, должны получать патогенетическую и поддерживающую симптоматическую терапию, направленную на восстановление нарушенных в результате болезни физиологических процессов и механизмов. Она включает назначение глюкокортикостероидов (ГКС), ингибиторов интерлейкинов (тоцилизумаб, канакинумаб) и антикоагулянтов. ГКС способны предупреждать высвобождение цитокинов – веществ, отвечающих за развитие бурной и опасной для жизни воспалительной реакции организма. ГКС могут быть полезны в лечении тяжелых форм COVID-19 для предотвращения необратимого повреждения тканей и неконтролируемой полиорганной недостаточности. Дополнительное применение дексаметазона может снижать смертность у пациентов с тяжёлыми осложнениями, нуждающихся в кислородной или искусственной вентиляции лёгких. В новой 11 версии методических рекомендаций Минздрава для пациентов, находящихся на стационарном лечении, добавлено применение иммуноглобулина человека против COVID-19, но из списка препаратов исключен гидроксихлорохин [154].

SARS-CoV-2 «умеет» уклоняться от иммунной системы хозяина, препятствует своевременному и полноценному запуску механизмов защиты. Показано, что в целом иммунный ответ при COVID-19 развивается преимущественно по клеточному типу [155]. Продукция цитокинов, генерируемая антигенпрезентирующими клетками, обуславливает общую адаптивную реакцию, а активация цитотоксических Т-клеток приводит к элиминации вируса из организма. Далее следует гуморальный иммунный ответ организма, который приводит к образованию вируснейтрализующих антител. Он обеспечивает защиту от инфекции в дальнейшем и формирует клеточную память, которая поможет впоследствии защищаться от коронавируса при последующих контактах с ним, даже если это будут и новые его штаммы. Однако одним из самых грозных осложнений COVID-19 является цитокиновый шторм, при котором собственный иммунитет начинает пожирать свои же клетки, что часто заканчивается летальным исходом. Для борьбы с цитокиновым штормом врачи применяют противовоспалительные препараты, которые хоть и умиряют воспаление, но одновременно подавляют и работу иммунной системы, тем самым провоцируя размножение других патогенов. Какой же выход? Скорее всего, как показывает опыт ведения коронавирусных больных, на фоне базисной патогенетической терапии следует назначать препараты/индукторы интерферонов, поскольку

роль иммунитета при этой инфекции основная. Они помогут устранить дефект в работе иммунной системы и запустить адекватный иммунный ответ.

Переливание плазмы крови от перенесших COVID-19 заболевшим в качестве метода лечения впервые начали применять в Китае. Метод привлекателен тем, что вместе с плазмой крови пациент получает антитела к вирусу, которые его нейтрализуют и одновременно активируют иммунную систему больного. Однако метод имеет ограничения, которые связаны с необходимостью учета группы крови реципиентов и опасностью микробной контаминации донорских биоматериалов в процессе их отбора, хранения и применения.

Не такими уж бесполезными могут быть и некоторые антибиотики из группы макролидов. Например, кларитромицин и азитромицин, как показала группа испанских ученых из Университета Валенсии и Национального центра биотехнологии (CSIC), способны предотвращать проникновение вируса *in vitro*, дезактивируя хорошо известный спайковый белок SARS-CoV-2 [68].

Лучшим способом защитить себя сегодня от заражения COVID-19, как показывает накапливаемый опыт, является вакцинация. Во всем мире сейчас в разработке находятся около 80 вакцин [71]. Одни из них создают по традиционной технологии – вирус убивают или ослабляют до состояния невозможности вызвать болезнь, но оставив способность взаимодействовать с иммунной системой организма. Другие – это прививки, в которых используются имитирующие вирус безвредные его фрагменты. Третьи – используют безвредные риновирусы с вектором носителя информации о фрагменте возбудителя, чтобы с помощью клетки хозяина производить белки коронавируса, на которые формируется иммунный ответ. И четвертый подход, при котором используются генно-инженерные РНК или ДНК вируса для создания белка, который вызывает у организма иммунный ответ.

Одобрение и утверждение на выпуск и применение на сегодня прошли пока лишь одиннадцать из числа наиболее распространенных типов вакцин (табл. 9). Это генные, векторные, пептидные и, конечно же, классические вакцины на основе ослабленного или убитого возбудителя. В нашей стране за это короткое время были разработаны, испытаны, выпущены для реализации и сейчас находятся в обороте три вакцины – «Спутник V», «ЭпиВакКорона» и «КовиВак». Заявлено о выпуске однокомпонентной вакцины – «Спутник Лайт».

Ожидается выход в свет еще и пятой российской вакцины от коронавируса, направленной на формирование клеточного иммунитета, который существенно более длителен, чем гуморальный [90; 154].

Наряду с обычными инъекционными препаратами разрабатывается несколько интраназальных вакцин (в том числе в питерском Институте экспериментальной медицины). Такие вакцины в первую очередь защищают слизистые – «входные ворота» инфекции. Также, помимо IgG, стимулируют еще и выработку IgA, которые играют заметную роль в противодействии возбудителям респираторных и кишечных заболеваний [71].

Предложено несколько вариантов препаратов с ингибитором протеазы TMPRSS2, без которой коронавирус не способен проникнуть в клетку хозяина. Создан и опробован препарат Лактиферрина, действующее вещество которого, садясь на ACE2-рецепторы, блокирует взаимодействие коронавируса с клетками и последующую его диффузию внутрь клеток (рис. 5).

Еще одним ноу-хау в направлении создания барьеров коронавирусу могут быть препараты, созданные с применением методов нанотехнологий. Одним из них являются наноспонги (табл. 10). Состоят они из биоразлагаемых наночастиц полимера, покрытых фрагментами клеточной мембраны легких, чтобы перехватывать SARS-CoV-2. Распространение COVID-19 у человека предложено останавливать спреем, в состав которого входят липопептиды и ДМСО. Уникальная способность липопептидов заключается в способности на клеточном уровне блокировать слияние вируса COVID-19 с клеточной мембраной и предотвращать последующее им инфицирование [109].

Препарат «Мир-19», созданный российскими специалистами, действующее начало которого основано на использовании микро-РНК, после аэрозольного применения прекращает репликацию SARS-CoV-2 и тяжелые осложнения болезни – пневмониты и ОРДС [112].

Коронавирус, как мы теперь знаем, проникает через эпителиоциты не только дыхательной, но и пищеварительной системы, однако вакцин для приема *per os* еще нет, хотя для этого имеются все предпосылки. Поэтому, возможно, в один прекрасный день будем принимать таблетированную форму вакцины с кишечным аденовирусом или даже кисломолочный продукт на основе лактобацилл, продуцирующих S-белок коронавируса.

Можно ли окончательно победить новый коронавирус, как это было сделано со вспышкой оспы 1959–1960 годов с помощью одной лишь вакцины? У оспы, в отличие от коронавируса, не обнаружены

природные очаги, что обеспечило ее успешную ликвидацию буквально за месяц в результате отлаженной работы всей противоэпидемиологической системы бывшего СССР. Природным очагом коронавируса, помимо летучих мышей, могут стать и кошки, и собаки, и норки. Все же оптимизма после зафиксированной тенденции к снижению заболеваний COVID-19 в результате начавшейся вакцинации в 2021 году, да и выпуска вакцины для животных явно прибавилось. Разумеется, чтобы нормализовать ситуацию, нужно провакцинировать 70% населения, преодолеть сопротивление ковид-диссидентов и сомневающихся граждан [153]. Ведь основным предназначением вакцин было и остается не предотвращение заболевания, а существенное облегчение его течения. Особенно важно это для людей групп риска, для которых не будет преувеличением призыв: «Если хочешь жить – вакцинируйся». Однако темпы вакцинации в России остаются еще довольно низкими (7,8% по сравнению с 62% в Израиле), и далеко не все вакцины эффективны, что создает опасность появления новых штаммов коронавируса [82; 91–94].

Вместе с тем все эти вопросы решаемы, а значит, и возможность взять ситуацию под контроль вполне реальна. Показательный тому пример – достижение Израилем коллективного рубежа иммунитета в конце апреля 2021 года. Число новых заражений коронавирусом в этой стране упало ниже отметки в 200 случаев за день, а доля положительных тестов на COVID-19 сократилась к рекордно низкой 0,3% [95]. Это ли не доказательство в пользу необходимости прививаться от SARS-CoV-2? Поэтому жизненно важной задачей планетарного масштаба для контроля COVID-19 является увеличение темпов и охвата вакцинацией не менее 60% населения, чтобы не было возможности для распространения, циркуляции и мутации SARS-CoV-2.

Хочется надеяться, что взятые на вооружение новые знания о коварном возбудителе, дополненные новыми подходами по его лечению и профилактике, а в повседневной жизни – поддержание личной гигиены с выполнением всех требований санитарии и разъяснительная работа непременно поспособствуют нашему выходу из нынешней пандемии. Также надеемся, что накопившийся «ковидный» опыт поможет человечеству подготовиться и к встрече с доселе неизвестными еще патогенами, чтобы предотвратить возможные людские потери в будущих противостояниях. Где бессилён ум, там поможет время.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Society for Microbial Ecology Journal. URL: <https://hightech.fm/2018/07/31/virus-2>

2. Camarillo-Guerrero L.F., Almeida A., Rangel-Pineros G., Finn R.D., Lawley T.D. Massive expansion of human gut bacteriophage diversity // *Cell*, 18 February 2021.V.184 (4), P. 1098-1109.e9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.029>

3. Сколько вирусов в нашей ДНК [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nkj.ru/news/28438/>

4. URL: <https://econet.ru/articles/71731-virusy-sostavnaya-chast-genoma-cheloveka-k-sozhaleniyu-eto-tak>

5. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020 www.thelancet.com Published online January 24, 2020. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

6. Бугоркова С.А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. 2020 / С.А. Бугоркова [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111717>

7. A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. URL: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirectorgeneral-s-state-ment-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirectorgeneral-s-state-ment-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))

8. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., et al. Characterization of spike glycoprotein of SARSCoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. PMID: 32221306.

9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. / SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651.

10. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun; 53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003. Epub 2020. May 11. PMID: 32446778.

11. Suttle C.A. Viruses in the sea // *Nature*, vol. 437, no. 7057, pp. 356–361, Sep. 2005.

12. URL: <https://бмэ.орг/index.php/ВИРУСЫ>
13. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Последний_универсальный_общий_предок
14. Кунин Е. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. – М, 2014.
15. Laura D. Kramer, PhD, Wadsworth Center, NYSDOH. Справочник MSD. – Типы вирусных заболеваний.
16. Wu K. Our Genome’s Viral Graveyard. How viral DNA has shaped human evolution. Jun 22, 2018. URL: <https://medium.com/hhmi-science-media/our-genomes-viral-graveyard-e9f3850b4825>
17. Camarillo-Guerrero L.F., Almeida A., Rangel-Pineros G., Finn R.D., Lawley T.D. Massive expansion of human gut bacteriophage diversity // Cell, 18 February 2021.V.184 (4), P. 1098-1109.e9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.029>
18. Part human, part virus: The body's intimate relationship with viral DNA. URL: <https://www.sott.net/article/335174-Part-human-part-virus-The-bodys-intimate-relationship-with-viral-DNA>
19. URL: https://lenta.ru/news/2021/05/03/brasil/?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&nw=1620152282000
20. URL: <https://infotables.ru/meditsina/1197-tablitsa-koronavirusa>
21. URL: <https://koronavirustoday.ru/info/koronavirus-tablicza-postranam-mira-na-segodnya/>
22. Стасевич К. Жизнь и устройство коронавирусов / К. Стасевич // Наука и жизнь. – 2020. – №4. – С. 8–13.
23. Извозчикова Н.В. Коронавирусы: SARS-CoV-2 (COVID-19) / Н.В. Извозчикова [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://foodandhealth.ru/bolezni/koronavirusy-covid-19/>
24. Якутенко И. Вирус, который сломал планету. Почему SARS-CoV-2 такой особенный и что нам с ним делать / И. Якутенко. – 2020.
25. Щелканов М.Ю. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов. – М.: ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ.
26. Bar-On Y.M., Flamholz A., Phillips R., and Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) // Epidemiology and Global Health Microbiology and Infectious Disease. Mar 31, 2020. – 15 p. URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.57309>

27. URL: <https://versia.ru/kakimi-lekarstvami-pobezhdayut-covid-19-v-raznyx-stranax>

28. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).

29. Wu F., Zhao S., Yu B., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265–269 (2020).

30. Jaimes J.A., André N.M., Chappie J.S., Millet J.K., Whittaker G.R. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop // *Journal of Molecular Biology*, 2020, V. 432, Issue 10, 1 May. P. 3309–3325.

31. Yan R., Zhang Y., Li Y., Lu Xia, Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science* 27 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6485, pp. 1444–1448. doi: 10.1126/science.abb2762.

32. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*, 2020. 181, 1–10. Elsevier Inc. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

33. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 181(2), 281–292.e6 (2020).

34. URL: https://www.enzolifesciences.com/science-center/tech-notes/2020/april/covid-19-infographic/?utm_source=2020-05-Charakterization-generic&utm_medium=email&utm_campaign=COVID19

35. Shang J., Wan Y., Luo Ch., et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. May 2020. 117(21):202003138. doi: 10.1073/pnas.2003138117

36. Bestle D., Heindl M.R., Limbu H. et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation and spread of SARS-CoV-2 in human airway epithelial cells and provide promising drug targets. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.042085> (2020).

37. Yuan M., Wu M.C., Zhu X., et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* 10.1126/science.abb7269 (2020).

38. URL: <https://vseglisty.ru/gastrit/inkubacionnyj-period-korona-virusa-skolko-u-celoveka.html>

39. URL: <https://www.s-vfu.ru/universitet/rukovodstvo-i-struktura/vspomogatelnye-podrazdeleniya/nauchnaya-biblioteka/Коронавирус.pdf>

40. URL: <http://zdravotvet.ru/citokinovyj-shtorm-pri-koronaviruse/>

41. Hennig K. Coronavirus-Update: Antikörpertests kommen bald, NDR Info – Das Coronavirus-Update mit Christian Drosten, 2020. URL: <https://www.ndr.de/nachrichten/info/21-Coronavirus-Update-Antikoerpertests-kommen-bald,podcastcoronavirus156.html>
42. URL: <https://www.rbc.ru/society/06/02/2020/5e3b83e59a794781c6fa5243>
43. URL: https://life.ru/p/1361835?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com
44. URL: <https://ria.ru/20201208/lekarstvo-1588127920.html>
45. URL: https://news.ru/health/uchyonye-dokazali-svoystvo-chagi-ubivat-vse-izvestnye-virusy/?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com
46. URL: <http://www.oka.fm/new/read/social/V-Rossii-nachali-ispytyvat-lekarstvo-ot-koronavirusa/>
47. URL: <http://www.oka.fm/new/read/social/Uchenye-nazvali-dva-effektivnyh-produkta-dlya-lecheniya/>
48. Калмантаев Т.А. Бактериоциноподобное вещество *Bacillus circulans* и способ его получения / Т.А. Калмантаев, Г.Т. Садикова, В.В. Перельгин, В.Д. Похиленко // Вестник Томского государственного университета. Серия: Биология. – 2012. – № 2 (18). – С. 52–65.
49. Храмов В.М. Антимикробный комплекс пептидной природы *Enterococcus mundtii* PPHS-5/13 / В.М. Храмов, Т.А. Калмантаев, Г.Т. Садикова, В.В. Перельгин, В.Д. Похиленко // Вестник Томского государственного университета. Серия: Биология. – 2015. – № 1 (29). – С. 37–55.
50. Похиленко В.Д. Антимикробные свойства пептидной субстанции *Bacillus Subtilis* ПСФ-19 / В.Д. Похиленко, В.В. Перельгин, Т.А. Калмантаев, К.В. Детушев, И.А. Чукина // Интерактивная наука. – 2019. – № 9 (43). – С. 22–26.
51. Imad al Kassaa. Antiviral Probiotics: A New Concept in Medical Sciences 17.19 Lebanese University, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-49688-7_1 from book *New Insights on Antiviral Probiotics* (p. 1–46).
52. Бегунова А.В. Молочнокислые и пропионовокислые бактерии: формирование сообщества для получения функциональных продуктов с бифидогенными и гипотензивными свойствами / А.В. Бегунова, И.В. Рожкова, Е.А. Зверева, О.А. Глазунова, Т.В. Фёдорова // Прикладная биохимия и микробиология. – 2019. – Т. 55. – № 6. – С. 566–577.

53. URL: https://mirvracha.ru/article/melatonin_vozmojno_polezen_pri_covid_19

54. López-Medina E., López P., Hurtado I.C., et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults with Mild COVID-19A Randomized Clinical Trial // JAMA. Published online March 4, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071.

55. Ученые выяснили роль аспирина в профилактике COVID-19 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ria.ru/20210311/aspirin-1600730661.html>

56. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Nauchnyi-jurnal-udalil-publikaciju-o-polze-vitamina-D-pri-COVID-19.html>

57. Благутина В.В. Витамин D, или Загорать опять полезно / В.В. Благутина // Химия и жизнь. – 2013. – № 10.

58. Коронавирус и COVID-19: суть из 500+ научных материалов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://vk.com/@eugenes_notes-covid-19-situaciya-seichas-i-samye-poleznye-ssylki

59. URL: https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5ffe20679a79479efd581630?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop

60. URL: <https://cardioweb.ru/news/item/2133-kombinatsiya-gidroksikhlorokhina-i-azitromitsina-mozhet-uvlechivat-chislo-serdechno-sosudistykh-oslozhenij>

61. Lane J.C.E., et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid widespread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study // medRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.20054551v1.

62. URL: <http://www.oka.fm/new/read/social/Smertelno-opasnye-tabletki-prodolzhayut-poluchat-sotni/>

63. URL: <https://mosmedpreparaty.ru/articles/19949>

64. Шишкова В.Н. Возможности современных препаратов в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа / В.Н. Шишкова // РМЖ. – 2016. – №6. – С. 395–400.

65. Aartjan J.W., Velthuis T., Sjoebrod H.E. Zn²⁺ Inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. J Med Virol. 2020; 92: 479-90.

66. Joyce E., Fabre A., Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013; 2(1): 77-83.

67. Morgan N.D., Shatel S.V., Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013; 19(5): 10.

68. URL: <https://med-heal.ru/archives/30575>

69. URL: https://aif.ru/health/coronavirus/ekspert_v_rossii_mogut_lechit_bolnyh_koronavirusom_po_primeru_trapa

70. Громов А.А. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии / А.А. Громов, М.В. Кручинина, А.В. Рабко // ПМЖ. – 2020. – №9. – С. 2–6.

71. Calina D., Docea A., Petrakis D., Egorov A., Ishmukhametov A., et. al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review) // *Int J Mol Med*. – 2020.

72. URL: <https://mosmedpreparaty.ru/articles/19949>

73. How the Novavax Vaccine for COVID-19, A Protein Subunit Vaccine, Works. Fancy Comma, LLC (24 July 2020).

74. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial | Novavax Inc. – IR Site. ir.novavax.com.

75. Novavax Soars After Upbeat Results From Covid Vaccine Trial, Bloomberg.com.

76. University of Oxford. A Phase 2/3 Study to Determine the Efficacy, Safety and Immunogenicity of the Candidate Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccine ChAdOx1 nCoV-19. clinicaltrials.gov, 2020-12-08. № NCT04400838.

77. Sadoff J., Gars M.Le., Shukarev G., Heerwegh D., Truyers C. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (англ.) // *medRxiv*. – 2020-09-25. – P. 2020.09.23.20199604. doi:10.1101/2020.09.23.20199604.

78. How Does China’s CoronaVac Vaccine for COVID-19 Work? (англ.). Fancy Comma, LLC (22 July 2020). Дата обращения: 30 сентября 2020.

79. Состав вакцины ЭпиВакКорона [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://promdevelop.ru/industry/vaktsiny-ot-koronavirusa/>

80. URL: <https://realnoevremya.ru/articles/199971-obzor-suschestvuyuschih-v-mire-vakcin-ot-koronavirusa>

81. URL: https://ria.ru/20210311/vaktsina-1600792510.html?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop

82. URL: <https://www.facebook.com/SimonMats>

83. URL: <https://tass.ru/obschestvo/10749489>
84. URL: <https://www.fontanka.ru/2021/02/20/69776789/>
85. Топ-20 вопросов о вакцине ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» // Роспотребнадзор. 27 января 2021 года.
86. Рыжиков А.Б. Патент RU-2738081. Пептидные иммуногены и вакцинная композиция против коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием пептидных иммуногенов (дата регистрации: 7 декабря 2020 года) / А.Б. Рыжиков [и др.]
87. Что ждать от «ЭпиВакКороны». Все о пептидной вакцине против COVID-19 // РИА «Новости». – 22 января 2021 года.
88. Watanabe Y. et al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike // Science. 2020. V. 369. Iss. 6501. P. 330–333.
89. URL: <https://стопкоронавирус.рф/news/20210329-1943.html>
90. URL: <https://rg.ru/2020/12/30/vakcina-fmba-ot-covid-19-nacelena-na-sozдание-kletochnogo-immuniteta.html>
91. URL: <https://gogov.ru/covid-v-stats/russia/21-03-30>
92. URL: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats;>
93. URL: https://www.newsru.co.il/health/03mar2021/vac_il_111.html
94. URL: <https://gogov.ru/covid-v-stats/izrael>
95. URL: <https://news.tut.by/world/726599.html>
96. URL: <https://tass.ru/obschestvo/10973849>
97. URL: https://mirvracha.ru/forum/latest/pomogut_li_vaktsiny
98. URL: <https://spid.center/ru/articles/2829/>
99. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-for-emergency-use>
100. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/FDA-odobrilo-monoklonalnye-antitela-ot-Regeneron-dlya-lecheniya-COVID-19.html>
101. Hoffmann M. et al. / SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // Cell 181, 1–10, April 16, 2020).
102. URL: <https://iz.ru/987502/anna-urmantceva-mariia-nediuk/COVID-19-perspektiva-shipy-koronavirusa-pomogli-naiti-effektivnoe-lekarstvo-ot-nego>
103. Baker, E.N., Baker, H.M. Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin (2005) Cell. Mol. Life Sci., 62, 2531–2539.
104. Van der Strate B.W., Beljaars L., Molema G., Harmsen M.C., Meijer D.K. Antiviral activities of lactoferrin. (2001) Antiviral. Res., 52(3), 225–239.

105. Serrano G., Kochergina I., Albors A. et al. Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19. *Int J Res Health Sci.* 2020; 8(1): 8P15. URL: <http://ijrhs.org/article/2020/8/1/105530ijrhs813>.

106. Похиленко В.Д. Как микробиом легких борется с бактериальной и вирусной инфекцией: монография / В.Д. Похиленко. – Чебоксары: ЦНС «Интерактивная наука», 2020.

107. URL: <https://www.pharmatutor.org/articles/mini-review-nanosponge-drug-delivery-system>

108. URL: <https://riafan.ru/1380863-avstraliiskie-uchenyje-sozdali-sprei-dlya-borby-s-prostudoi-i-koronavirusom>

109. URL: <https://www.interfax.ru/world/750489>

110. De Vries R.D., Schmitz K.S., Bovier F.T., Predella C., Khao J., et al. Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct-contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets // *Science*, Feb 2021:17. eabf4896. DOI: 10.1126/science.abf4896.

111. URL: <https://www.labroots.com/trending/chemistry-and-physics/19940/using-materials-science-fight-sars-cov-2>

112. URL: <https://www.kp.ru/daily/27263.5/4396384/>

113. URL: <https://www.rbc.ru/society/22/05/2020/5ec4e65a9a794785407d3b59>

114. URL: <https://yandex.ru/turbo/medportal.ru/s/mednovosti/anti-kovidnaya-plazma-krovi-ne-pomogaet-patsientam-na-ivl-vyvody-rossijskih-vrachey/>

115. URL: https://mirvracha.ru/news/ofitsialnye_izmeneniya_v_terapii_covid19-08-02-2021

116. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-izmenil-rekomendacii-po-lecheniu-COVID-19.html>

117. URL: <https://www.invitro.ru/library/bolezni/koronavirus/26207/>

118. URL: <https://stoppanika.ru/blog/59-simon-teimurazovich-glavnye-vragi-covid-19-voda-mylo-i-zdravyyi-smysl.html>

119. URL: <https://www.labroots.com/trending/coronavirus/19934/vitamin-b6-reduce-risk-severe-covid-19>

120. URL: <https://yandex.ru/turbo/medportal.ru/s/mednovosti/mutatcii-koronavirusa-v-svete-tretiey-volny-pandemii-infektsii/>

121. Xiao Ch., Mao L., Wang Zh., Zhu G., et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 caused HLA-A2+ CD8+ T cell epitope mutations for impaired cellular immune response // *bioRxiv*, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.28.437363>.

122. URL: <https://ria.ru/20201222/mutatsiya-1590427767.html>

123. URL: https://aif.ru/health/coronavirus/chto_za_indiyskiy_shtamm_koronavirusa_s_dvoynoy_mutaciey

124. URL: https://yandex.ru/news/story/VOZ_soobshhila_ob_ustojchivosti_indijskogo_shtamma_koronavirusa_kantitelam-https://www.kp.ru/online/news/4274562/

125. URL: https://pikabu.ru/story/koshmar_v_indii_za_tri_dnya_million_novyikh_sluchaev_zarazheniya_kovidom_8164638

126. Prevost et al. Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike. bioRxiv preprint, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.140244> June 8.

127. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020).

128. Bastos L. et al., Diagnostic accuracy of serological tests for *COVID-19*: systematic review and meta-analysis // *BMJ*, 2020; 370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>.

129. Deekset J. et al., Antibody tests for identification of current and past infection with SARSCoV-2 // *PMID*, 2020 Jun 25; 6(6). doi: 10.1002/14651858.CD013652.

130. URL: <https://medvestnik.ru/chronicles/Testy-na-antitela.html>

131. Временное руководство по лабораторной диагностике COVID-19 в условиях пандемии: методические рекомендации. № 89. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.

132. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

133. Временное руководство по лабораторной диагностике COVID-19 в условиях пандемии. МР №89. – М., 2020.

134. URL: https://vk.com/@eugenes_notes-covid-19-situaciya-sei-chas-i-samyepoleznye-ssylki

135. URL: <https://sherlock.bio/crispr-sars-cov-2/>

136. Временное руководство по лабораторной диагностике COVID-19 в условиях пандемии. МР №89. – М., 2020.

137. Tan W. et al., Viral kinetics and antibody responses inpatients with COVID-19 // *medRxiv*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.

138. Gudbjartsson D. et al., Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland, *PMID*, 2020 Oct 29;383(18):1724-1734. doi: 10.1056/NEJMoa2026116.

139. URL: <https://www.rbc.ru/society/21/04/2021/607ff4c89a79470ee22dc2>)
140. URL: <https://www.mk.ru/social/2021/02/12/koronavirus-nacelilsya-v-beskonechnost-rano-rasslabilis-s-pandemiy.html>)
141. URL: https://mirvracha.ru/forum/latest/pochemu_nevozmozhno_razrabotat_effektivnyuyu_zashchitu_ot_koronavirusa
142. URL: <https://www.rmj.ru/news/v-velikobritanii-soobshchili-o-25-novykh-sluchayakh-tromboza-sredi-privitykh-vaktsinoy-astrazeneca/>
143. URL: <https://www.vesti.ru/article/2546780>
144. James L. Daly, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection // Science, 2020: eabd3072. doi: 10.1126/science.abd3072.
145. URL: <https://spbdnevnik.ru/news/2021-01-21/kitayskie-ucheny-nashli-esche-odin-put-v-legkie-dlya-koronavirusa.иCD147>
146. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., Lian J.-Qi, Zhang Z. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
147. Shi J. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2 // PMID, 2020. PMID: PMC7164390. doi: 10.1126/science.abb7015.
148. Dynamic model of SARS-CoV-2 spike protein reveals potential new vaccine targets PLOS, 2021, April 1. URL: www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210401151311.htm
149. URL: <https://svpressa.ru/health/article/281968/>
150. URL: <https://kdl.ru/patient/blog/otkuda-berutsya-chastoboleyuschie-ili-chto-nuzhno-znati-o-gerpes-virusah>
151. URL: <https://realnoevremya.ru/articles/185422-kakie-zhivotnye-podverzheny-koronavirusu-i-mogut-zarazit>
152. URL: <https://ria.ru/20210401/vaktsina-1603787202.html>
153. URL: <https://rg.ru/2020/12/30/chtoby-ostanovit-epidemiuzashchitu-dolzhny-poluchit-70-naseleniia.html>
154. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/05/07/16568-minzdrav-rossii-vypustil-novuyu-versiyu-metodrekomentatsiy-pokoronavirusu>
155. Бугоркова С.А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. 2020 / С.А. Бугоркова [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111717>

Научное издание

Похиленко Виктор Данилович
Перелыгин Владимир Владимирович

SARS-COV-2 И КАК ОСТАНОВИТЬ

Монография

Чебоксары, 2021 г.

Ответственный редактор *В.Д. Похиленко*
Компьютерная верстка *Д.И. Ларионова*
Корректорская правка *Л.С. Миронова*
Дизайн обложки *Н.В. Фирсова*

Подписано в печать 18.05.2021 г.

Дата выхода издания в свет 24.05.2021 г.

Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 5,115. Заказ 1035. Тираж 500 экз.

Издательский дом «Среда»
428005, Чебоксары, Гражданская, 75, офис 12
+7 (8352) 655-731
info@phsreda.com
https://phsreda.com

Отпечатано в ООО «Типография «Перфектум»
428000, Чебоксары, ул. К. Маркса, 52