

ТАМЕРОН (АМИНОДИГИРОФТАЛАЗИНДИОН НАТРИЯ) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

^{1,2}А. М. Ермаков*, ¹Е. А. Царькова, ²О. Н. Ермакова, ¹А. Н. Царьков

¹Институт инженерной физики, г. Серпухов, Россия

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино, Россия

Коронавирусная инфекция вызвала глобальную пандемию с высоким уровнем смертности среди населения разных стран. Препараты для неспецифической иммунотерапии этой инфекции на основе аминоксидогидрофталазиндиона натрия (в частности, Тамерон) для этой цели не рассматривались. Этот препарат обладает иммуномодуляторными свойствами, а его применение не сопровождается побочными эффектами. Тамерон может стать потенциальным комплексным препаратом для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 и его применение особенно актуально в условиях замкнутых помещений на кораблях и судах военного и гражданского флотов.

Ключевые слова: морская медицина, коронавирусная инфекция, Тамерон, аминоксидогидрофталазиндион натрия, неспецифическая иммунотерапия

Контакт: *Ермаков Артем Михайлович, ao_ermakovy@rambler.ru*

© Ermakov A.M., Tzar'kova E.A., Ermakova O.N., Tzar'kov A.N., 2020

TAMERON (SODIUM AMINODIGYRPHTHALAZINEDIONE) AS A POTENTIAL COMPLEX DRUG FOR THE TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

^{1,2}Artem M. Ermakov*, ¹Elena A. Tzar'kova, ²Olga N. Ermakova, ¹Alexey N. Tzar'kov

¹Institute of Engineering Physics, Serpukhov, Russia

²Institute of Theoretical and Experimental Biophysics Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

Coronavirus infection has caused a global pandemic with high mortality rates among the population of different countries. Drugs for non-specific immunotherapy of this infection based on sodium aminodihydrophthalazinedione (in particular, Tameron) were not considered for this purpose. It has immunomodulatory properties, and its use is not accompanied by side effects. Tameron can become a potential complex drug for the treatment of coronavirus infection COVID-19 and its use is especially important in confined spaces on ships and vessels of the military and civilian fleets.

Key words: marine medicine, coronavirus infection, Tameron, sodium aminodihydrophthalazinedione, nonspecific immunotherapy

Contact: *Ermakov Artem Mikhailovich, ao_ermakovy@rambler.ru*

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ермаков А.М., Царькова Е.А., Ермакова О.Н., Царьков А.Н. Тамерон (аминоксидогидрофталазиндион натрия) как потенциальный комплексный препарат для терапии коронавирусной инфекции COVID-19 // *Морская медицина*. 2020. Т. 6, № 3. С. 67–75, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-3-67-75>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Ermakov A.M., Tzar'kova E.A., Ermakova O.N., Tzar'kov A.N. Tameron (sodium aminodihydrophthalazinedione) as a potent IAL complex drug for the treatment of coronavirus infection COVID-19 // *Marine medicine*. 2020. Vol. 6, No. 3. P. 67–75, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-3-67-75>.

Особенности коронавирусной инфекции COVID-19. Тяжелая пандемия острого респираторного синдрома, вызванная коронавирусом 2

(SARS-CoV-2), связана с высокими показателями заболеваемости и смертности во всем мире [1, с. 1767–1768]. Два предыдущих коронавируса

уже ранее привлекали к себе всеобщее внимание, вызывая потенциально смертельные эпидемические вспышки: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [2, с. 270–273].

SARS-CoV-2 заражает клетки легких после передачи от человека к человеку, даже если заболевание протекает бессимптомно [3, с. 475–481]. Патогенез COVID-19 зависит от взаимодействия вируса с иммунной системой [4, с. 102–108]. Тропизм коронавируса определяется преимущественно взаимодействием между вирусными белками (спайк-белок, S-белок) и рецепторами клеток человека, в частности рецептора ACE2, гомологичного ангиотензин-превращающему ферменту (ACE) [5, с. 422]. ACE2 представляет собой металлопептидазу, которая служит рецептором SARS-CoV и обеспечивает его проникновение в клетку. Этот рецептор в большей степени экспрессируется на апикальной поверхности поляризованного эпителия верхних дыхательных путей, а также эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта [6, с. 450–454; 7, с. 875–879]. Экспрессия ACE2 положительно коррелирует с уровнем дифференцировки эпителия. Недифференцированные клетки, экспрессирующие низкие уровни ACE2, плохо инфицируются SARS-CoV, тогда как на поверхности дифференцированных клеток рецептор представлен в большом количестве, и эти клетки инфицируются [8, с. 8]. ACE2-рецептор обнаруживается в основном в сердце, почках и тканях яичка у человека [9, с. 1–9]. Интересно, что дисбаланс экспрессии ACE/ACE2 является важным параметром при некоторых заболеваниях, включая поражения легких, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом [10, с. 112–116; 11, с. 14614–14621]. Спайковый белок коронавируса, помимо ACE2, может распознавать широкий спектр других молекул клеточной поверхности в дополнение к рецепторам-мишеням, тем самым увеличивая вероятность прикрепления и проникновения коронавируса в клетки [12, с. 11709–11726].

Развитие заболевания COVID-19 происходит в два этапа. В фазе вирусной инфекции проникновение вируса в клетки происходит в различных органах через специфические рецепторы [13, с. 1–9]. Первоначально имеющиеся симптомы являются конституциональными, такими как лихорадка, миалгия и респираторные симп-

томы, включая боль в горле, кашель и одышку [14, с. 1574–1581]. Развиваемый в этом случае врожденный иммунный ответ опосредуется секрецией интерферона- α (ИФН- α) и характеризуется повышенными уровнями интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка и нейтрофилов, что сопровождается снижением количества лимфоцитов. Вирус может препятствовать выработке интерферонов и передаче сигналов на другие иммунные каскады, а нарушение регуляции на уровне реакции на интерферон I типа является частью патогенеза тяжело протекающей коронавирусной инфекции [15, с. 515–516].

Начальная фаза вирусной инфекции сопровождается гиперактивацией иммунного ответа, включающей множественные цитокины и иммунные клетки, которые вызывают иммуноопосредованное повреждение пораженных органов [15, с. 515–516]. У некоторых пациентов заболевание прогрессирует до тяжелой формы, которая чаще всего проявляется как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), вызванный так называемым «цитокиновым штормом». Он сопровождается дыхательной недостаточностью, острым повреждением миокарда, сердечной дисфункцией, шоком и полиорганной недостаточностью [3, с. 475–481]. Тяжелая форма заболевания связана с повышением уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли- α), лимфопенией (в виде CD4+ и CD8+ Т-клеток) и снижением экспрессии ИФН- γ в CD4+ Т-клетках [16, с. e2107]. Связывание вируса с toll-подобным рецептором способствует расщеплению про-ИЛ-1 β каспазой-1, за которым следует активация воспаления и повышение уровня ИЛ-1 β , которое вызывает воспаление легких, лихорадку и фиброз [17, с. 1].

Адаптивный иммунный ответ на SARS-CoV-2 преимущественно представляет собой ответ по типу Th1, который опосредован цитотоксическими Т-клетками (ответственными за уничтожение инфицированных вирусом клеток), и гуморальный ответ, включающий выработку антител для нейтрализации вируса и в конечном итоге защиту от заболевания [18, с. 671–680]. Активация клеток Th1 связана с более высокими уровнями активности Т-клеток и нейтрализации антител, что приводит к выздоровлению, тогда как ответ по типу Th2 может быть связан со смертельным течением заболеванием [19, с. 1620].

Лечение COVID-19 основано на прямой терапии с помощью существующих противовирус-

ных препаратов, направленных на работу ферментных систем РНК вирусов и противовоспалительных препаратов, тормозящих развитие гиперреакции иммунной системы (цитокинового шторма). В настоящее время проводятся исследования ингибиторов РНК полимеразы вируса — фавипиравира (в России зарегистрирован как авифавир, коронавир) и ремдесивира, статистические данные по их применению в клинической практике демонстрируют обнадеживающие результаты значимого сокращения времени течения болезни [20, с. 107512; 21, с. 101615]. Из второй группы препаратов сейчас активно исследуется гидроксихлорохин, который проявляет неспецифический противовоспалительный эффект на уровне цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-22 [22, с. 1667–1670]. Также показано, что, действуя на рецептор ACE2, он предотвращает эндоцитоз вируса за счет ингибирования взаимодействия рецептора со спайк-протеином [23, с. 105938]. Однако, несмотря на такую перспективность, применение гидроксихлорохина связано развитием побочных эффектов, в частности кардиотоксичностью и ретинопатией [24, с. 1897]. Тоцилизумаб — еще один потенциальный кандидат, который представляет собой моноклональное антитело против ИЛ-6 [25, с. 198–205]. В настоящее время используется для лечения различного рода артритов и в терапии синдрома высвобождения цитокинов, а при инфекции COVID-19 он успешно подавляет развитие цитокинового шторма, особенно в комбинации с противовоспалительным кортикостероидом — метилпреднизолоном [26, с. 814–818]. Помимо перечисленных препаратов, в качестве средств для лечения коронавирусной инфекции используется конвалесцентная плазма переболевших и, конечно же, ведутся разработки вакцин [27, с. 1–11]. Активно применяется комбинация методов терапии, которая сочетает противовирусные препараты и ингибиторы развития цитокинового шторма [28, с. 1–7].

Итак, в настоящее время пока нет высокоэффективного специфического средства для лечения коронавирусной инфекции, и поэтому актуально применение давно известных препаратов для неспецифической иммунотерапии. Таким средством может стать препарат на основе аминоксидигидрофталазиндиона натрия. Его применение может быть особенно актуальным в условиях замкнутых помещений на кораблях и судах военного и гражданского флотов для профилактики и лечения коронавирусной ин-

фекции у работников морского и речного флота, в том числе и в Военно-Морском Флоте.

Аминоксидигидрофталазиндион натрия и его классическое применение в качестве лекарственного препарата. Аминоксидигидрофталазиндион натрия (натриевая соль люминола) в качестве лекарственного средства известен с 1997 г. (РУ 97/91/3 от 31.03.1997 г.). Он изготавливается под торговыми марками Тамерит и Галавит. В настоящее время проходит регистрацию в МЗ РФ новая форма аминоксидигидрофталазиндиона натрия, для внутримышечного введения в виде лиофилизата под торговой маркой Тамерон. Препарат разработан и производится из полученной оригинальным методом активной фармацевтической субстанции препарата МОУ «Институт инженерной физики» в г. Серпухове [29, с. 1–12; 30, с. 111–115; 31, с. 82–86; 32, с. 21].

На основе исследований, проведенных М.Т. Абидовым и соавт. (препарату и его действию отведен целый выпуск журнала «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2000 г.), описываемое показание к применению препарата сводится к широкому спектру воздействия на иммунную систему [33, с. 1–104]. В частности указывается, что это вещество способно регулировать активность иммунных клеток — моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров, ответственных за разные типы иммунитета. Было показано, что он нормализует фагоцитарную активность моноцитарно-макрофагальной системы, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток. При этом препарат повышает устойчивость организма и снижает тяжесть течения болезни, вызванной вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. Как было установлено, аминоксидигидрофталазиндион натрия нормализует процесс антителообразования и регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ) клетками. В работах Абидова и соавт. показано, что в случае воспалительной реакции препарат может обратимо (на 6–8 ч) ингибировать избыточный синтез TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов гиперактивированными макрофагами. Впервые было показано, что аминоксидигидрофталазиндион натрия способен подавлять генерацию АФК и проявлять антиоксидантную активность [33, с. 24]. В ходе доклинических, клинических испытаний было установлено, что препарат хорошо переносится,

не оказывает алергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. В МОУ ИИФ также были проведены комплексные исследования активной фармацевтической субстанции — аминоксидрофталазиндиона натрия и препарата Тамерон, которые показали его активное иммуноотропное действие [34, с. 18].

Дальнейшие работы зарубежных исследователей, по изучению аминоксидрофталазиндиона натрия продемонстрировали более детальные механизмы его активности, которые позволяют рассматривать препарат на его основе Тамерон как потенциальное средство для лечения коронавирусной инфекции.

Аминоксидрофталазиндион натрия, воздействие на фазу репликации вируса. Вирусы для манипулирования работой систем клетки хозяина используют несколько стратегий для выживания, включая модуляцию внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса. Дисбаланс окислительно-восстановительного потенциала в насыщенной оксидантами среде является ключевым событием при вирусных инфекциях [35, с. 392]. Многие вирусы индуцируют окислительный стресс, который обусловлен чрезмерной выработкой активных форм кислорода (АФК) и снижением уровня восстановленного глутатиона — основного внутриклеточного антиоксиданта, и такие условия способствуют репликации вируса [36, с. 4084].

Было показано, что действие препарата обусловлено его антиоксидантными эффектами и способностью активировать систему антиоксидантной защиты на уровне экспрессии генов путем стабилизации транскрипционного фактора Nrf2 [37, с. 150–158; 38, с. 262–270]. Этот транскрипционный фактор интересен тем, что он взаимодействует с промоторными участками ARE на геномной ДНК (ARE, antioxidant response element), что приводит к активации транскрипции генов различных антиоксидантных систем (глутатионпероксидазы, НАДФ-Н хинон-редуктазы и др.). Помимо этого, Nrf2 взаимодействует и с промоторным участком XRE (xenobiotic response element), что сопровождается активацией экспрессии ферментов метаболизма ксенобиотиков [39, с. 201–216]. Как было установлено позднее, этот транскрипционный фактор активируется при поражении клеток и другими вирусами (вирусы гепатита, гриппа и ВИЧ), при этом Nrf2 является важным звеном внутриклеточ-

ной противовирусной активности, подавляющим репликацию вируса на уровне регуляции редокс состояния клеток [36, с. 4084].

Стоит отметить, что стабилизация и активность транскрипционного фактора Nrf2 обеспечивает сохранение жизнеспособности астроцитов, микроглии и собственно нейронов при различных дисфункциональных состояниях [40, с. 888–905]. В исследованиях аминоксидрофталазиндиона натрия на модели зараженных вирусом лейкоза Молони культивируемых астроцитов показано, что вирусное поражение клеток сопровождается развитием окислительного стресса, а присутствие препарата активирует транскрипционный фактор Nrf2 и регулируемые им гены [41, с. 11926–11938]. Это способствует выживанию клеток и замедляет нейродегенеративные процессы у инфицированных вирусом животных [42, с. 3273–3284; 43, с. 780–788]. Недавно на примере крыс, у которых был модельно вызван нейрогенный стресс перметрином, продемонстрировано, что применение аминоксидрофталазиндиона натрия приводит к восстановлению окислительно-восстановительного баланса клеток нервной ткани. Это уменьшает нейровоспалительные реакции и стимулирует нейрогенез в гиппокампе [44, с. 101389].

Репликация и формирование новых вирусных частиц коронавируса в клетке сопровождается развитием окислительно-восстановительного дисбаланса, что является одним из факторов, способствующих репродукции вируса. Так же как и в случае с другими вирусными инфекциями, активация транскрипционного фактора Nrf2 при коронавирусной инфекции значительно уменьшает цитопатичность вируса, и этот транскрипционный фактор может служить одной из мишеней действия фармпрепаратов, которые будут облегчать течение инфекции и минимизировать осложнения [45, с. 134–138]. Учитывая описанные выше молекулярные механизмы активности аминоксидрофталазиндиона натрия его применение (в случае коронавирусной инфекции) позволит нормализовать окислительно-восстановительный потенциал зараженных клеток и таким образом препятствовать репликации вируса и развитию цитопатических эффектов.

В последнее время появилось достаточно много исследований нейрогенного течения заболевания COVID-19, где описываются наблюдаемые эффекты поражения центральной

(симптомы, схожие с интракраниальной инфекцией, менингиты, энцефалопатии) и периферической нервной системы (в большинстве случаев — аносмия) [46, с. e8790]. Так как аминоксидрофталазиндион натрия проявляет протекторные и антиоксидантные эффекты и на уровне клеток нервной ткани, можно предположить, что применение препарата будет обеспечивать нейропротекторный эффект и снижать уровень побочных эффектов и их тяжесть, связанных с поражением нервной системы человека COVID-19.

Аминодигидрофталазиндион натрия и цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции. Как уже было сказано, процесс поражения коронавирусом клеток человеческого организма сопровождается генерацией активных форм кислорода и азота, что сопровождается большим выбросом цитокинов («цитокиновый шторм»), массивному иммунному ответу в организме и обширному повреждению тканей. Параллельно поражение тканей вирусом COVID-19 приводит к снижению продукции интерферона и этот процесс способствует усилению цитопатических эффектов, повышению чувствительности к микробным угрозам [47, с. 1–31]. Одновременно может наблюдаться снижение количества лимфоцитов в крови, в частности, Т-лимфоцитов. В модельных экспериментах обнаружено, что уменьшение количества лимфоцитов в крови может быть связано с заражением Т-клеток вирусом SARS-CoV-2, причем проникновение вируса в эти клетки происходит путем активного неспецифического эндцитоза вирусных частиц, который никак не связан с белком ACE2 [48, с. 1–3]. Эти явления снижают способность иммунной системы противостоять инфекции, что может приводить к обострению заболевания [49, с. 507–513]. Развиваемая цитокиновая реакция может быть успешно подавлена применением аминоксидрофталазиндиона натрия, который за счет действия на экспрессию генов антиоксидантной защиты значительно снижает уровень генерации АФК. Известно, что генерация АФК при различного рода инфекционных заболеваниях и патогенезе может являться причиной последующей продукции провоспалительных цитокинов [50, с. 877–902]. Очевидно, что антиоксидантная активность Тамерона и является причиной его способности снижать уровень синтеза провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и подавлять гиперовоспалительные процессы.

В ходе исследований биологической активности аминоксидрофталазиндина натрия на примере модели мышей, зараженных Т-тропным цитопатическим ретровирусом, было обнаружено, что этот препарат препятствует репликации вируса, стабилизирует цитоскелет тимоцитов. Это значительно уменьшает апоптоз и гибель тимоцитов в ходе заражения вирусом [37, с. 150–158]. На основании этих данных можно утверждать, что аминоксидрофталазиндион натрия будет способствовать сохранению тимоцитов и в случае их поражения коронавирусом.

Помимо опосредованной активации моноцитарно-макрофагальной системы цитокиновыми сигналами, при инфекции COVID-19 вирус способен поражать макрофаги. Показано, что он эндцитируется макрофагами, которые в большом количестве привлекаются высвобождаемыми хемоаттрактантами альвеолярными эпителиальными клетками. Проникший в макрофаги вирус активирует воспалительные гены и системы продукции активных форм кислорода и перекисного окисления фосфолипидов, что приводит к глобальному окислительному стрессу в области альвеол и их окружения [51, с. 1–8]. Предполагается, что активация окислительного стресса макрофагов вирусом, посредством генерации окисленных фосфолипидов и их воздействия на продукцию тканевого фактора CD142 (или фактора коагуляции III) в эндотелиоцитах капилляров может способствовать одному из ключевых патологических процессов при инфекции COVID-19 — тромбообразованию в тканях легких [52, с. 819–835]. Именно поэтому применение препарата Тамерон на основе аминоксидрофталазиндиона натрия позволяет напрямую купировать окислительный стресс, развиваемый макрофагами при коронавирусной инфекции, поможет предотвратить массивное тромбообразование и сохранить альвеолы легкого от разрушения.

Заключение. Применение препарата Тамерон, основой которого является полученная новым способом активная фармацевтическая субстанция — аминоксидрофталазиндион натрия, при профилактике и лечении острых вирусных инфекций может снижать окислительный стресс в клетках и тканях. Таким образом, препарат ингибирует развитие цитокинового шторма и гиперреакцию иммунной системы, препятствует размножению вируса, способствует сохранению альвеолярных клеток и других клеток организма, в том числе

и иммунных (в частности, моноцитов и Т-клеток), а также активирует иммунный ответ на уровне Т-клеток, которые уничтожают клетки организма, зараженные вирусом. Тамерон может себя успешно зарекомендовать и при лечении нейрогенных патологических процессов, связанных с коронавирусной инфекцией. Стоит отметить, что применение Та-

мерона возможно и в комплексной терапии — совместно с другими иммуномодуляторными и специфическими противовирусными препаратами. В настоящее время МОУ «Институт инженерной физики» готовит дизайн клинических испытаний возможности применения препарата Тамерон для лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

Литература/References

- Omer S.B., Malani P., Del Rio C. The COVID-19 pandemic in the US: a clinical Update // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 18. P. 1767–1768. doi: 10.1001/jama.2020.5788.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol. 579, No. 7798. P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, No. 5. P. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Version 2 // *J. Pharm. Anal.* 2020. Vol. 10, No. 2. P. 102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- Ni W., Yang X., Yang D., Bao J., Li R., Xiao Y., Hou C., Wang H., Liu J., Yang D., Xu Y., Cao Z., Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, No. 1. P. 422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
- Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature*. 2003. Vol. 426, No. 6965. P. 450–454. doi: 10.1038/nature02145.
- Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11, No. 8. P. 875–879. doi: 10.1038/nm1267.
- Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral. Sci.* 2020. Vol. 12, No. 1. P. 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., Donovan M., Woolf B., Robison K., Jeyaseelan R., Breitbart R.E., Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9 // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87, No. 5. P. E1–9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1
- Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., Crackower M.A., Fukamizu A., Hui C.C., Hein L., Uhlig S., Slutsky A.S., Jiang C., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature*. 2005. Vol. 436, No. 7047. P. 112–116. doi: 10.1038/nature03712.
- Jia H.P., Look D.C., Shi L., Hickey M., Pewe L., Netland J., Farzan M., Wohlford-Lenane C., Perlman S., McCray P.B.Jr. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia // *J. Virol.* 2005. Vol. 79, No. 23. P. 14614–14621. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005. PMID: 16282461; PMCID: PMC1287568.
- Chu H., Chan C.M., Zhang X., Wang Y., Yuan S., Zhou J., Au-Yeung R.K., Sze K.H., Yang D., Shuai H., Hou Y., Li C., Zhao X., Poon V.K., Leung S.P., Yeung M.L., Yan J., Lu G., Jin D.Y., Gao G.F., Chan J.F., Yuen K.Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus and bat coronavirus HKU9 both can utilize GRP78 for attachment onto host cells // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol. 293, No. 30. P. 11709–11726. doi: 10.1074/jbc.RA118.001897.
- Promptchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38. P. 1–9.
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline Characteristics and outcomes of 1591 patients infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 16. P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394

15. Chen Y., Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response // *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol. 20, No. 5. P. 515–516. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30235-8.
16. Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS // *Rev. Med. Virol.* 2020. Vol. 30, No. 3. P. e2107. doi 10.1002/rmv.2107.
17. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies // *J. Biol. Regul. Homeost Agents.* 2020. Vol. 34, No. 2. P. 1. doi: 10.23812/CONTI-E.
18. Grifoni A., Sidney J., Zhang Y., Scheuermann R.H., Peters B., Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2 // *Cell Host Microbe.* 2020. Vol. 27, No. 4. P. 671–680. e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.002.
19. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., Guo L., Guo R., Chen T., Hu J., Xiang Z., Mu Z., Chen X., Chen J., Hu K., Jin Q., Wang J., Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Version 2 // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
20. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life threatening RNA virus infections // *Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 209. P. 107512.
21. Al-Tawfiq J.A., Al-Homoud A.H., Memish Z.A. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19 // *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. P. 101615.
22. Zhou D., Dai S.M., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. The Journal of antimicrobial chemotherapy // *J. Antimicrob. Chemother.* 2020. dkaa114. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.
23. Devaux C.A., Rolain J.M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55. P. 105938.
24. Kalil A.C. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics // *JAMA.* 2020. Vol. 323. P. 1897. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>.
25. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A., Baraf H., Malamet R.L., Teng L.L., Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. P. 198–205. doi: 10.1136/ard.2010.148700.
26. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. P. 814–818. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>.
27. Hegerova L., Gooley T., Sweerus K.A., Maree C.L., Bailey N., Bailey M., Dunleavy V., Patel K., Alcorn K., Haley N.R. et al. Use of Convalescent Plasma in Hospitalized Patients with Covid-19 — Case Series // *Blood.* 2020. doi: blood.202006964.
28. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study // *Engineering (Beijing).* 2020. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007.
29. Патент № 2673452 Российская Федерация, МПК А61К 31/502 (2006.01), С07D 237/32 (2006.01). Способ получения активной фармацевтической субстанции, представляющей собой аминокислотодигидрофтализиндион натрия: 2017129096: заявл. 15.08.2017: опубл. 27.11.2018 / Царьков А.Н., Смуров С.В., Презент М.А., Вольский В.С., Седова И.В., Краснова Ю.В., Чистякова А.В. 12 с. [Patent No. 2673452 Russian Federation, IPC A61K 31/502 (2006.01), C07D 237/32 (2006.01). *The method of obtaining an active pharmaceutical substance, which is sodium aminodihydrophthalazinedione*: 2017129096: App. 08/15/2017: publ. 27.11.2018 / Tsarkov A.N., Smurov S.V., Present M.A., Volsky V.S., Sedova I.V., Krasnova Yu.V., Chistyakova A.V. 12 p. (In Russ.)].
30. Царьков А.Н., Царькова Е.А. Инновационный препарат «ТАМЕРОН» // Известия Института инженерной физики, 2019. №4(54). С. 111–115 [Tzar'kov A.N., Tzar'kova E.A. Innovative drug «TAMERON». *Izvestiya Instituta inzhenernoy fiziki*, 2019, No. 4 (54), pp. 111–115 (In Russ.)].
31. Царьков А.Н., Краснова Ю.В., Царькова Е.А. Технология производства иммуотропного инновационного препарата «ТАМЕРОН» // Известия Института инженерной физики. 2020. № 2 (56). С. 82–86 [Tzar'kov A.N., Krasnova Yu.V., Tzar'kova E.A. Production technology of the immunotropic innovative drug «TAMERON». *Izvestiya Instituta inzhenernoy fiziki*, 2020, No. 2 (56), pp. 82–86 (In Russ.)].
32. Маевский Е.И., Царьков А.Н., Ермаков А.М., Богданова Л.А., Царькова Е.А. Иммуотропные препараты в разработках МОУ «Институт инженерной физики» // Труды Четвертой научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология». 2018 [Maevsky E.I., Tzar'kov A.N., Ermakov A.M., Bogdanova L.A., Tzar'kova E.A. Immunotropic drugs in the development of the Institute of Engineering Physics. *Proceedings of the Fourth Scientific and Practical School-Conference «Allergology and Clinical Immunology»*, 2018 (In Russ.)].

33. *Направленная иммунокоррекция: проблемы и перспективы* / под ред. М.Т. Абидова (Приложение 3 к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2000 г.). М.: Изд-во РАМН, 2000. 104 с. [*Targeted Immunocorrection: Problems and Prospects* / Ed. M.T. Abidov (Appendix 3 to the journal «Bulletin of Experimental Biology and Medicine» for 2000). Moscow: Publishing house of the Russian Academy of Medical Sciences, 2000. 104 p. (In Russ.)].
34. Маевский Е.И., Царьков А.Н., Царькова Е.А. Влияние препаратов люминола натрия и сукцината аммония на иммунную систему // *Труды Пятой научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология»*. 2019 [Maevsky E.I., Tzar'kov A.N., Tzar'kova E.A. The effect of sodium luminol and ammonium succinate preparations on the immune system. *Proceedings of the Fifth Scientific and Practical School-Conference «Allergology and Clinical Immunology»*, 2019 (In Russ.)].
35. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch, B., Ivanov A.V. Redox biology of respiratory viral infections // *Viruses*. 2018. Vol. 10. P. 392.
36. Checconi P., De Angelis M., Marcocci M.E., Fraternali A., Magnani, M., Palamara A.T., Nencioni L. Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 4084.
37. Scofield V.L., Yan M., Kuang X., Kim S.J., Wong P.K. The drug monosodium luminol (GVT) preserves crypt-villus epithelial organization and allows survival of intestinal T cells in mice infected with the ts1 retrovirus // *Immunol. Lett.* 2009. Vol. 122, No. 2. P. 150–158. doi: 10.1016/j.imlet.2008.12.012.
38. Lau A., Villeneuve N.F., Sun Z., Wong P.K., Zhang D.D. Dual roles of Nrf2 in cancer // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 58, No. 5–6. P. 262–270. doi: 10.1016/j.phrs.2008.09.003.
39. Dhakshinamoorthy S., Long D.J. 2nd, Jaiswal A.K. Antioxidant regulation of genes encoding enzymes that detoxify xenobiotics and carcinogens // *Curr. Top Cell Regul.* 2000. Vol. 36. P. 201–216. doi: 10.1016/s0070-2137(01)80009-1.
40. Ghosh N., Ghosh R., Mandal S.C. Antioxidant protection: A promising therapeutic intervention in neurodegenerative disease // *Free Radic Res.* 2011. Vol. 45, No. 8. P. 888–905. doi: 10.3109/10715762.2011.574290.
41. Qiang W., Cahill J.M., Liu J., Kuang X., Liu N., Scofield V.L., Voorhees J.R., Reid A.J., Yan M., Lynn W.S., Wong P.K. Activation of transcription factor Nrf-2 and its downstream targets in response to moloney murine leukemia virus ts1-induced thiol depletion and oxidative stress in astrocytes // *J. Virol.* 2004. Vol. 78(21). P. 11926–11938. doi: 10.1128/JVI.78.21.11926-11938.2004.
42. Qiang W., Kuang X., Liu J., Liu N., Scofield V.L., Reid A.J., Jiang Y., Stoica G., Lynn W.S., Wong P.K. Astrocytes survive chronic infection and cytopathic effects of the ts1 mutant of the retrovirus Moloney murine leukemia virus by upregulation of antioxidant defenses // *J. Virol.* 2006. Vol. 80, No. 7. P. 3273–3284. doi: 10.1128/JVI.80.7.3273-3284.2006.
43. Reddy P.V., Lungu G., Kuang X., Stoica G., Wong P.K. Neuroprotective effects of the drug GVT (monosodium luminol) are mediated by the stabilization of Nrf2 in astrocytes // *Neurochem Int.* 2010. Vol. 56, No. 6–7. P. 780–788. doi: 10.1016/j.neuint.2010.02.017.
44. Shetty A.K., Attaluri S., Kodali M., Shuai B., Shetty G.A., Upadhy D., Hattiangady B., Madhu L.N., Upadhy R., Bates A., Rao X. Monosodium luminol reinstates redox homeostasis, improves cognition, mood and neurogenesis, and alleviates neuro- and systemic inflammation in a model of Gulf War Illness // *Redox Biol.* 2020. Vol. 28. P. 101389. doi: 10.1016/j.redox.2019.101389.
45. Hassan S.M., Jawad M.J., Ahjel S.W., Singh R.B., Singh J., Awad S.M., Hadi N.R. The Nrf2 Activator (DMF) and Covid-19: Is there a Possible Role? // *Med. Arch.* 2020. Vol. 74, No. 2. P. 134–138. doi: 10.5455/medarh.2020.74.134-138.
46. Azim D., Nasim S., Kumar S., Hussain A., Patel S. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review // *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 6. P. e8790. doi: 10.7759/cureus.8790.
47. Hadjadj J. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Preprint at. medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.19.20068015.
48. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., Zhang R., Jiang S., Lu L. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion // *Cell Mol. Immunol.* 2020. P. 1–3. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9.
49. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
50. Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandez M.S., Xu Q., Griendling K.K. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling // *Circ. Res.* 2018. Vol. 122, No. 6. P. 877–902. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401.
51. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. P. 1–8. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
52. Von Brühl M.L., Stark K., Steinhart A., Chandraratne S., Konrad I., Lorenz M., Khandoga A., Tirniceriu A., Coletti R., Köllnberger M., Byrne R.A., Laitinen I., Walch A., Brill A., Pfeiler S., Manukyan D., Braun S., Lange P., Riegger J.,

Ware J., Eckart A., Haidari S., Rudelius M., Schulz C., Ehtler K., Brinkmann V., Schwaiger M., Preissner K.T., Wagner D.D., Mackman N., Engelmann B., Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo* // *J. Exp. Med.* 2012. Vol. 209, No. 4. P. 819–835. doi: 10.1084/jem.20112322.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 10.08.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — *А.М.Ермаков, А.Н.Царьков*. Вклад в сбор данных — *А.М.Ермаков, Е.А.Царькова, О.Н.Ермакова*. Вклад в анализ данных и выводы — *А.М.Ермаков, Е.А.Царькова, О.Н.Ермакова*. Вклад в подготовку рукописи — *А.М.Ермаков, А.Н.Царьков*.

Сведения об авторах:

Ермаков Артем Михайлович — кандидат биологических наук, заместитель начальника отдела контроля качества фармацевтической службы качества Межрегионального общественного учреждения «Институт инженерной физики»; 142210, Московская обл., г. Серпухов, Б. Ударный пер., д. 1а; старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Московская обл., г. Пущино, Институтская ул., д. 3; e-mail: ao_ermakov@rambler.ru; ORCID: 0000–0001–7810–0675; SPIN 2696–1971;

Царькова Елена Александровна — помощник Президента Межрегионального общественного учреждения «Институт инженерной физики»; 142210, Московская обл., г. Серпухов, Б. Ударный пер., д. 1а; e-mail: info@iifmail.ru;

Ермакова Ольга Николаевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: beoluchi@yandex.ru; ORCID: 0000–0001–5830–7441; SPIN 9668–9635;

Царьков Алексей Николаевич — заслуженный деятель науки РФ, доктор технических наук, профессор, Президент — Председатель Правления Межрегионального общественного учреждения «Институт инженерной физики»; 142210, Московская обл., г. Серпухов, Большой Ударный пер., д. 1а; e-mail: info@iifmail.ru.