



## Новая коронавирусная инфекция

Е. И. ВЕСЕЛОВА, А. Е. РУССКИХ, Г. Д. КАМИНСКИЙ, О. В. ЛОВАЧЕВА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализировано 59 источников литературы, в которых отражены известные на данный момент аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболевания COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** заболевание COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, этиология, патогенез, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Веселова Е. И., Русских А. Е., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Новая коронавирусная инфекция // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>

## Novel coronavirus infection

E. I. VESELOVA, A. E. RUSSKIKH, G. D. KAMINSKIY, O. V. LOVACHEVA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the review of 59 publications describing the aspects of etiology, pathogenesis, diagnostics, and treatment of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 coronavirus.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment

**For citations:** Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 6-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>

Для корреспонденции:

Веселова Елена Игоревна  
E-mail: drveselovae@mail.ru

Correspondence:

Elena I. Veselova  
Email: drveselovae@mail.ru

### Этиология и патогенез

Новый вирус SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом и относится к семейству коронавирусов. Жизненный цикл вируса протекает без стадии синтеза ДНК, репликация генетического материала происходит при помощи фермента РНК-зависимой РНК-полимеразы. На основе молекулярного анализа есть предположение, что новый коронавирус, поражающий человека, произошел от коронавируса летучих мышей в результате пассивации в промежуточных хозяевах [31].

Генетически коронавирусы классифицируются на четыре основных рода. Коронавирусы, которые могут заражать человека, относятся к двум родам: альфа-коронавирусы (HCoV-NL63 и HCoV-229E) и бета-коронавирусы (HCoV-OC43, HCoV-NKU1, коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), коронавирус с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV) и новый коронавирус SARS-CoV-2) [45].

Геном коронавирусов включает в себя в среднем 6-11 открытых рамок считывания (ОРС) – участков РНК, кодирующих белки. Геном SARS-CoV-2 имеет 14 ОРС, кодирующих 27 белков [45]. Дополнительные ОРС могут служить матрицей для синтеза большего числа вспомогательных белков, которые модулируют вирусную репликацию и иммунный ответ хозяина. Модификация РНК может также способствовать вирусному выживанию и иммунному

уклонению в инфицированных тканях, поскольку известно, что иммунная система менее чувствительна к РНК с нуклеозидной модификацией [22]. Новый коронавирус наиболее близок к SARS-CoV и к SARS-подобным коронавирусам у летучих мышей. При этом ряд исследователей допускают, что штаммы SARS-CoV-2 могут приобретать новые признаки, такие как вирулентность и невосприимчивость к лекарственным препаратам, непосредственно от других штаммов возбудителя при одновременном их попадании в клетку, в этом случае адаптивность SARS-CoV-2 к иммунной системе человека может значительно усиливаться [27, 51].

Филогенетический анализ 160 полных геномов SARS-CoV-2 выявил три центральных варианта коронавируса – А, В и С, отличающихся аминокислотными изменениями. Типы А и С часто встречаются за пределами Восточной Азии, у европейцев и американцев. Тип В является наиболее распространенным в Восточной Азии, но его предковый геном, по-видимому, не распространился за пределы Восточной Азии по иммунологической или экологической причине [15].

На уровне аминокислотных последовательностей SARS-CoV-2 похож на SARS-CoV, но его поверхностный гликопротеин (S) имеет четыре новых вставки, которых нет у SARS-CoV. При этом последовательность кодирования этих вставок сохраняется у всех изученных изолятов нового возбудителя, что свидетельствует о важности приобретения этих

вставок для повышения выживаемости и инфекционности возбудителя [28]. Два из шести неструктурных белков NS7b и NS8, влияющих на передачу сигналов иммунного ответа, также общие, но имеют неодинаковое строение [13]. Есть различия и в количестве вспомогательных белков, некоторые из них у SARS-CoV-2 имеют иное число аминокислот [45].

Предполагаемым рецептором для вируса в организме человека является ангиотензинпревращающий рецептор II типа (ACE2) [38]. Этот рецептор экспрессируется на поверхности небольшой популяции альвеолярных клеток типа II [58]. Количество рецепторов ACE2 в легких невелико и может колебаться в зависимости от генетической предрасположенности, сопутствующих заболеваний и приема определенных препаратов. Помимо легких, экспрессия ACE2 имеет место в эпителиальных клетках пищевода, холангиоцитах печени в клетках кишечника, эпителии проксимальных канальцев почек, сердце [4, 14, 29], что может быть связано с возможностью вируса поражать различные органы.

Поступление коронавируса в клетки зависит от связывания его с клеточными рецепторами человека и от презентации S-белка протеазами клетки хозяина. SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для входа, а сериновую протеазу TMPRSS2 – для презентации S-белка. Учитывая слабую экспрессию ACE2 в легком (основной орган-мишень коронавируса), есть предположение, что возможно существование корецепторов, облегчающих инфекцию SARS-CoV-2. Хорошо известно, что РНК-содержащие вирусы, как правило, имеют несколько рецепторов. Например, SARS-CoV имеет рецепторы ACE2, CD209 (специфичный для дендритных клеток ICAM-3-захватывающий неинтегрин 1), CLEC4G (C-type lectin domain family 4 member G) и CLEC4M (C-type lectin domain family 4 member M) [29].

Есть геномные и эволюционные свидетельства возникновения коронавируса (названного коронавирусом панголина), обнаруженного у мертвых малайских панголинов. Коронавирус панголина на 91,02 и 90,55% идентичен SARS-CoV-2 и коронавирусу летучих мышей (BatCoV RaTG13) соответственно на уровне всего генома. Пять ключевых аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии с человеческим ACE2, полностью совпадают у коронавируса панголина и SARS-CoV-2 [54]. Однако вставка из четырех аминокислотных остатков (–PRRA–), обнаруженная в составе S-белка, есть только у SARS-CoV-2. Биоинформационный анализ показал, что, благодаря этой аминокислотной вставке, S-белок SARS-CoV-2 демонстрирует уникальное расщепление фурина (–RRAR–), в отличие от SARS-CoV и всех других SARS-подобных коронавирусов. Фурин – это протеаза, повсеместно экспрессирующаяся в различных органах и тканях, включая головной мозг, легкие, желудочно-кишеч-

ный тракт, печень, поджелудочную железу и репродуктивные ткани. С участком расщепления фурина на белке S, вероятно, SARS-CoV-2 приобретает способность заражать органы или ткани, нечувствительные к другим коронавирусам, что приводит к системному поражению у человека и дает возможность передачи инфекции разнообразными путями. Это подтверждается данными о присутствии вируса SARS-CoV-2 в локусах, нехарактерных для других коронавирусов, например, таких как слизистая глаз [41].

Основным органом, который поражается при течении COVID-19, являются легкие. Существуют разные мнения по поводу патогенеза поражения легких. Часть исследователей считает, что ведущим в патогенезе является воздействие вируса на газообмен в легких путем связывания с порфирином. Транспорт кислорода к тканям и углекислого газа к легким осуществляется за счет гемоглобина. Гем состоит из иона железа и белка порфирина. В исследовании показано, что белок, кодируемый геном ORC8, и поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 могут связываться с порфирином. В то время как белки, кодируемые генами ORC1, ORC3 и ORC10, могут оказывать влияние на 1-бета-цепочку гемоглобина. Под воздействием вируса нарушается способность гемоглобина транспортировать кислород и углекислый газ, в связи с чем на фоне измененного газообмена развивается острое поражение легких [43].

Другая часть исследователей придерживается мнения, что в основе патогенеза COVID-19 лежит реакция иммунной системы человека. При заражении клетки вирусом SARS-CoV-2 РНК вируса реплицируется с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Полученное потомство вирионов выходит из зараженной клетки почкованием, приобретая новые оболочки за счет мембраны клетки хозяина. То есть SARS-CoV-2 заражает и захватывает клетки хозяина, но, в отличие от безоболочечных вирусов, не лизирует клетки и прямого повреждающего действия на инфицированные клетки не оказывает. А поражение легких связано с иммунной системой человека, которая атакует и убивает инфицированные вирусом клетки [3].

Исследование влияния вируса на иммунную систему показало, что общее количество Т-клеток снижается при течении инфекции. При этом Т-клетки от пациентов с COVID-19 имеют по сравнению со здоровыми людьми значительно более высокие уровни экспрессии маркеров PD-1 (мембранного белка, играющего роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток) и Tim-3 (трансмембранного протеина, являющегося специфическим маркером для Т-хелперов I типа и некоторых Т-цитотоксических лимфоцитов) [1, 10]. Известно, что увеличение экспрессии PD-1 приводит к стимуляции апоптоза (запрограммированной смерти клеток) антигенспецифичных Т-лимфоцитов в

## Диагностика

лимфатических узлах, в то время как апоптоз регуляторных (ограничительных) Т-лимфоцитов, напротив, снижается. Повышенная экспрессия Tim-3 снижает активность Т-лимфоцитов, стимулируя апоптоз Т-хелперов I типа. При течении инфекции увеличение экспрессии PD-1 и Tim-3 на поверхности Т-клеток наблюдается по мере прогрессии от продромальной стадии до стадии клинических проявлений. По-видимому, важными факторами патогенеза COVID-19 являются снижение активности и истощение Т-клеток [10].

Также важным в патогенезе COVID-19 является динамика содержания цитокинов. В исследованиях было показано, что в сыворотке крови при течении COVID-19 отмечается повышение концентрации интерлейкина-1-бета, что может свидетельствовать об активации процесса пироптоза, программируемой гибели клеток как защитного механизма врожденного иммунитета, ограничивающей размножение внутриклеточных патогенов [49]. Хотя у пациентов с COVID-19 отмечались и лейкопения, и лимфопения, преимущественно снижалось количество лимфоцитов. Таким образом, воздействие на лимфоцитарное звено происходит путем активации механизмов как врожденного, так и специфического иммунитета [55].

Исследования показали, что у больных с тяжелым течением COVID-19, находящихся в отделении интенсивной терапии, наблюдается повышение уровня цитокинов (интерлейкинов 2, 7, 10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферон- $\gamma$ -индуцибельного белка, моноцитарного хемоаттрактантного белка, макрофагального воспалительного белка-1, фактора некроза опухоли) более значительное, чем у пациентов с менее тяжелым течением заболевания. В другом исследовании отмечалось значительное повышение уровня интерлейкина-6 у невыживших пациентов по сравнению с выжившими [55].

Кроме того, одним из ключевых моментов патогенеза COVID-19 является воздействие на систему свертывания крови. На момент поступления в стационар у невыживших пациентов определялись значимо более высокие уровни D-димера и продуктов распада фибрина, более длительное протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время по сравнению с выжившими пациентами ( $p < 0,05$ ). У 71,4% погибших и 0,6% выживших пациентов изменения в системе гомеостаза соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [37]. В 8 из 10 летальных случаев в легких обнаруживались фибриновые тромбы в мелких легочных артериолах в зонах как поврежденной, так и более сохраненной легочной паренхимы. Эндотелиальный отек и большое количество легочных мегакариоцитов в легочных капиллярах являлись также показателями активации коагуляционного каскада [11].

Диагностика новой коронавирусной инфекции основана на структуре возбудителя и патогенезе заболевания.

Основным методом этиологической диагностики заболевания является исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) биологического материала (мазки из зева и носа, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, кал, кровь, отделяемое из глаз). ПЦР – золотой стандарт диагностики инфекционного агента, праймеры, необходимые для ПЦР-диагностики, были достаточно быстро получены после расшифровки последовательности генома РНК коронавируса [34]. При использовании метода ПЦР для детекции генетического материала SARS-CoV-2 идет выявление разных генов возбудителя: гена, кодирующего нуклеокапсидный белок N и некоторых генов ORF1, кодирующих неструктурные белки вируса [52]. При ПЦР-диагностике одновременно тестируется несколько праймеров, что значительно повышает чувствительность и специфичность исследования, однако это увеличивает длительность получения результатов и требует хорошо оснащенной лаборатории [34].

В условиях пандемии необходимо проведение исследований по месту оказания медицинской помощи. Разработаны тесты для детекции РНК вируса с использованием одноразовых замкнутых картриджей и методы на основе аналога полимеразной реакции – LAMP (loop-mediated isothermal amplification) петлевой изотермической амплификации, не требующей наличия амплификатора в лаборатории, что ускоряет получение результатов и удешевляет обследование [34].

Уровень вирусной нагрузки значительно отличается в разном диагностическом материале. В исследовании показано, что на первой неделе от момента начала заболевания количество РНК SARS-CoV-2 в диагностическом материале может колебаться от  $10^2$  до  $10^{11}$  [26]. Максимальная концентрация вируса в диагностическом материале из дыхательных путей отмечается с 3-4-го до 5-6-го дня заболевания, в большем количестве РНК вируса обнаруживается в мазке из носа, чем в мазке из зева. У части пациентов вирус может определяться в кале. Во время заболевания количество РНК SARS-CoV-2 статистически значимо было выше в мокроте, чем в мазках из зева. У 80 пациентов с COVID-19 медиана вирусной нагрузки по мазку из зева и мокроты составила  $7,99 \times 10^4$  и  $7,52 \times 10^5$  соответственно. На фоне лечения вирусная нагрузка в биологическом материале снижается, при этом в мокроте может обнаруживаться возбудитель даже при отрицательном результате мазка из зева/носа. Описаны случаи положительного результата по мокроте при двух отрицательных результатах мазка из зева. Учитывая частое отсутствие мокроты у пациентов при выздоровлении, исследовали индуцированную

мокроту с положительным результатом [19, 23, 26, 42, 59]. Возможно выявление РНК вируса в крови. Так, в когорте из 57 пациентов у 6 анализ методом ПЦР был положительным, во всех 6 случаях отмечалось тяжелое течение заболевания, корреляция была значимой ( $p = 0,0001$ ). Обследование пациентов с бессимптомными случаями или с незначительными клиническими проявлениями показало у них сопоставимый уровень вирусной нагрузки [8, 42]. Однозначного мнения о сроках выделения вируса в окружающую среду нет, в среднем период положительного результата методом ПЦР на SARS-CoV-2 составлял 7-14 дней, однако описаны случаи, когда после выписки из стационара на 5-13-й день был положительный результат [23]. Ретроспективный анализ данных 301 случая COVID-19 показал, что при наличии клинических проявлений заболевания средний период выделения РНК составлял 16 дней, а стойкая негативация биологического материала наступала в среднем к 20-му дню. При этом у пациентов от 65 лет и старше период выделения вируса в окружающую среду был дольше: 22 дня против 19 дней у пациентов младше 65 лет ( $p = 0,015$ ) [46].

Таким образом, ПЦР-диагностика является методом, позволяющим не только установить диагноз, но и оценить динамику заболевания, решить вопрос о выздоровлении пациента. Эффективность ПЦР-диагностики зависит от сроков забора и вида диагностического материала [19, 26, 56, 59].

Помимо обнаружения генетического материала вируса, есть возможность определять антитела к возбудителю. Серологическая диагностика позволяет уточнить диагноз при поздних сроках обследования (после 5-7 сут заболевания). Исследование динамики антител классов А, М и G к SARS-CoV-2 методом ИФА показало, что медиана времени обнаружения антител IgM и IgA составила 5 дней, в то время как IgG обнаружены в среднем на 14-й день после появления симптомов, причем частота выявления антител составила 85,4; 92,7; 77,9% соответственно. В подтвержденных и вероятных случаях положительные результаты обнаружения IgM-антител составили 75,6 и 93,1% соответственно [18]. В другом исследовании при анализе 55 случаев заболевания медиана времени сероконверсии для суммарных антител, IgM, IgG к SARS-CoV-2 – 11, 12 и 14-й дни соответственно. Антитела появлялись к концу первой недели с момента начала заболевания с дальнейшим значительным нарастанием титра к 15-му дню болезни, тогда как частота обнаружения РНК SARS-CoV-2 в диагностическом материале снижалась: с 66,7% (58/87) в образцах, собранных до 7-го дня, до 45,5% (25/55) – в образцах, собранных с 15-го по 39-й день [56].

Подтверждение диагноза было более эффективным при комплексном обследовании, включающем ПЦР и серологическую диагностику после 5-го дня от момента появления симптомов. Комбинирование выявления РНК и антител значительно улучши-

ло чувствительность диагностики для COVID-19 ( $p < 0,001$ ) даже в раннюю фазу заболевания ( $p = 0,007$ ) [18, 56].

Перспективным методом диагностики является обнаружение белков вируса в биологическом материале. В настоящее время разрабатываются тесты на основе применения моноклональных антител, которые позволят определять антигены вируса, уже синтезированы моноклональные антитела к нуклеокапсидному белку и поверхностному гликопротеину [34].

В обязательный диагностический алгоритм COVID-19 входит компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), позволяющая выявить типичные изменения в легких даже при отрицательных результатах лабораторной диагностики [21].

Ретроспективный анализ результатов КТ ОГК 101 пациента с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, показал, что типичными проявлениями были: затемнения по типу матового стекла (86,1%) или комбинация этих затемнений с консолидацией (64,4%), расширение сосудов в очаге поражения (71,3%) и тракционные бронхоэктазы (52,5%). Изменения в легких чаще имели периферическое распределение (87,1%) и были двусторонними (82,2%), мультифокальными (54,5%) с преобладающей локализацией в нижних отделах легких (54,5%) [57].

Динамика изменений КТ ОГК анализировалась у 21 пациента без тяжелых респираторных нарушений и потребности в дополнительном кислороде. Максимальное поражение легких отмечалось примерно через 10 дней от момента появления начальных симптомов ( $p < 0,001$ ). Выявлены 4 стадии изменений на КТ ОГК: 1-я стадия (0-4 дня) – затемнение по типу матового стекла; 2-я стадия (5-8 дней) – увеличение площади поражения при сохранении характера поражения; 3-я стадия (9-13 дней) – консолидация; 4-я стадия ( $\geq 14$  дней) – постепенное разрешение консолидации [25].

При ведении пациентов с COVID-19 также важен мониторинг различных лабораторных показателей для определения тяжести течения заболевания, тактики ведения пациента и эффективности проводимого лечения. Повышение уровня С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и уровня лактатдегидрогеназы имело значительную положительную корреляцию с тяжестью пневмонии, выявленной на КТ [47]. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, повышение уровня Д-димера и лимфоцитопения коррелировали с тяжелым течением заболевания, снижение количества CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, особенно у пациентов старше 65 лет и/или с сопутствующими заболеваниями, требовало лечения в палатах интенсивной терапии. При этом имелась обратная корреляция между количеством Т-клеток и концентрацией IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  в крови, причем у пациентов в период выздоровления наблюдалось снижение concentra-

ций IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  на фоне восстановления количества Т-клеток [37, 55].

### Лечение COVID-19

#### *Этиотропное воздействие*

COVID-19 является заболеванием, развитие которого обусловлено новым вирусным патогеном SARS-CoV-2. Препаратов для лечения заболевания с доказанной эффективностью пока нет. Однако на основании структуры вируса и имеющихся данных по патогенезу заболевания предложены группы препаратов, которые могут быть эффективными для лечения.

*Первая группа* – это препараты, которые могут препятствовать проникновению вируса в клетку. К ней относятся противомалярийные препараты хлорохин, гидроксихлорохин, обладающие умеренным иммуносупрессивным действием. Исследования, проведенные на культуре клеток, показали, что хлорохин и гидроксихлорохин блокируют слияние вируса с клеткой. На моделях с разными концентрациями препаратов в легочной жидкости было установлено, что гидроксихлорохин обладает большей способностью ингибировать SARS-CoV-2 *in vitro*, чем хлорохин [9, 50].

Применение хлорохина показало свою эффективность у пациентов с COVID-19 [40]. Есть данные, что применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, также эффективно. Практически у всех пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания отмечалось клиническое улучшение с быстрым снижением вирусной нагрузки в носоглотке: на 7-й день она была отрицательной у 83% пациентов, а на 8-й – у 93%. Анализы на вирусные культуры из респираторных проб пациентов на 5-й день были отрицательными у 97,5% пациентов. Пациенты могли быть быстро выписаны из стационара со средней продолжительностью пребывания на койке в течение 5 дней [16, 17].

Есть предположение, что растворимый ACE2 (rACE2) препятствует проникновению вируса в клетку. rACE2, являясь внеклеточной областью рецептора ACE2, может связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и предотвращать заражение вирусом клеток легких. Комбинация rACE2 с циклодестрином, веществом, используемым для повышения гидрофильности препарата, позволит улучшить растворимость rACE2 в воде и применять его в виде ингаляций, глазных капель, капель в нос [36].

Также предложен препарат барицитиниб, селективный и обратимый ингибитор янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2), который, блокируя регулятор эндоцитоза AT2-ассоциированную протеинкиназу 1 (AAK1), препятствует проникновению SARS-CoV-2 в клетки легких [30, 35].

Основываясь на данных, что SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для проникновения в клетку

и сериновую протеазу TMPRSS2 для презентирования своего поверхностного гликопротеина, был проведен эксперимент на культуре человеческих клеток. Ингибитор TMPRSS2 камостата мезилат, одобренный для клинического использования при лечении некоторых видов рака в Японии, заблокировал проникновение вируса в клетку и теперь может рассматриваться как кандидатный препарат для лечения COVID-19. Можно блокировать проникновение SARS-CoV-2 в клетку хозяина при использовании сыворотки крови от пациентов, уже перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV, вирусом, схожим с SARS-CoV-2 [20]. Кроме того, есть данные о применении у небольшой группы пациентов плазмы реконвалесцентов COVID-19, эффективность пока оценить сложно ввиду малой выборки [33].

*Вторая группа* – препараты, препятствующие репликации вируса путем влияния на РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2: ремдесивир, фавипиравир, рибавирин, софосбувир.

Ремдесивир – экспериментальный препарат, разработанный для лечения геморрагической лихорадки Эбола и представляющий собой монофосфоромидатное нуклеозидное пролекарство, которое в организме метаболизируется в свою фармакологически активную форму. Фавипиравир – противовирусный препарат широкого спектра действия, изначально разработанный как лекарство против гриппа. Препараты нарушают работу РНК-зависимой РНК-полимеразы, тем самым препятствуя репликации вируса. Исследования на культуре клеток показали, что большую эффективность продемонстрировал ремдесивир [40]. Ранее эффективность ремдесивира против другого коронавируса этого же рода MERS-CoV продемонстрирована на модели макаки-резуса [44]. Опубликованы клинические случаи эффективного применения ремдесивира лечения пациентов в Китае и США [7].

Результаты компьютерного моделирования свидетельствуют о влиянии на РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2 двух препаратов, применяемых для лечения вирусного гепатита С: софосбувира и рибавирина. В эксперименте на культуре клеток продемонстрировано влияние рибавирина на SARS-CoV-2 [12].

*Третья группа* – препараты, воздействующие на белки вируса: ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (лопинавир, бустированный риновирусом, нелфинавир), пептидомиметические  $\alpha$ -кетоамиды.

На основе компьютерного моделирования действия ингибиторов протеазы ВИЧ против SARS-CoV-2 связаны с воздействием на основную протеазу SARS-CoV-2. В эксперименте на культуре клеток нелфинавир при более низких концентрациях, чем лопинавир, подавлял репликацию SARS-CoV-2 [48]. Применение у пациентов лопинавира/ритонавира однозначных результатов не

демонстрирует: при легком и среднетяжелом течении заболевания отмечался положительный клинический эффект (описано 135 случаев в Китае, все с положительной динамикой), однако назначение пациентам с тяжелым течением значимого эффекта не дало [6, 39].

Пептидомиметические  $\alpha$ -кетоамиды, производные убенимекса, препарата для комбинированной терапии острого нелимфоцитарного лейкоза у взрослых, могут также блокировать основную протеазу Nsp5 коронавируса SARS-CoV и SARS-CoV-2 [53].

В источниках литературы описаны противовоспалительные препараты, которые могут влиять на SARS-CoV-2: инвермектин и нитазоксанид. Механизм действия препаратов не ясен. Однако применение их *in vitro* приводило к снижению вирусной нагрузки. В частности, через 2 ч после заражения SARS-CoV-2 применение инвермектина вызывало ~ 5000-кратное снижение вирусной РНК в течение 48 ч [5, 40].

Для лечения предлагается также использование дефероксамина мезилата, который, связывая ионы трехвалентного железа, по-видимому, может нарушать использование его в метаболизме SARS-CoV-2 [32].

#### *Воздействие на патогенез заболевания*

Когда иммунная система чрезмерно активируется в попытке уничтожить вирус, ключевым фактором лечения пациентов может быть применение препаратов, ингибирующих избыточный выброс цитокинов. Применение тоцилизумаба (ингибитор ИЛ-6) или анакинры (антагонист рецепторов ИЛ-1) может быть эффективным. Основная проблема в том, что биологические агенты, нацеленные

на провоспалительные цитокины, могут ингибировать только определенный воспалительный фактор и могут быть не очень эффективны в подавлении цитокинового шторма при COVID-19. Согласно данным литературы, у пациентов с тяжелым течением заболевания обычно наблюдается резкое ухудшение через 1-2 нед. после первых симптомов болезни, и быстрое начало противовоспалительной терапии в этот чрезвычайно короткий промежуток времени, вероятно, приведет к благоприятному ответу на лечение [55].

В исследованиях приведены данные о высокой эффективности ранней антикоагулянтной терапии препаратами низкомолекулярного гепарина и введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при тяжелом и критическом течении заболевания. ВВИГ и антикоагулянтная терапия должны быть назначены как можно раньше при значительном снижении количества Т- и В-лимфоцитов и повышении уровня интерлейкина-6, Д-димера [24, 55].

Изучается эффективность применения сурфактанта KL4 для лечения респираторного дистресс-синдрома. Вирус SARS-CoV-2, заражая клетки, несущие на своей поверхности рецептор ACE2 и производящие легочный сурфактант, может приводить к снижению уровня функционального сурфактанта. Доклинические и клинические данные показывают, что заместительная терапия сурфактантами имеет потенциал для улучшения функции легких, оксигенации, комплаентности легких и уменьшения легочного воспаления [2].

По препаратам, предлагаемым для лечения COVID-19, проводятся многочисленные клинические исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А. Новые рычаги опухолевого сопротивления: Lag-3, Tim-3, TIGIT. 2019. <https://medach.pro/post/1831>.
2. Электронный ресурс. – <http://windtreex.investorroom.com/2020-03-24-Windtree-to-Pursue-Clinical-Study-of-Lung-Injury-Treatment-in-COVID-19-Patients-with-its-KL4-Surfactant-Therapy>.
3. Abdulmir A. S., Hafidh R. R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children // *Electron. J. Gen. Med.* – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. em202.
4. Benetti E. et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. – medRxiv. 03.04.2020.
5. Caly L., Druce J.D., Catton M. G., Jans D. A., Wagstaff K. M. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro // *Antiviral Research.* – 2020.
6. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // *New Engl. J. Med.* – 2020.
7. Cao Y. C., Deng Q. X., Dai S. X. Remdesivir for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Causing COVID-19: An Evaluation of the Evidence // *Travel. Med. Infect. Dis.* – 2020. – Apr 2; 101647.

#### REFERENCES

1. Arseniev A. *Novye ryuchagi opukholevogo soprotivleniya: Lag-3, Tim-3, TIGIT.* [New tools for tumor suppression: Lag-3, Tim-3, TIGIT]. 2019. <https://medach.pro/post/1831>.
2. (Epub.), <http://windtreex.investorroom.com/2020-03-24-Windtree-to-Pursue-Clinical-Study-of-Lung-Injury-Treatment-in-COVID-19-Patients-with-its-KL4-Surfactant-Therapy>.
3. Abdulmir A.S., Hafidh R.R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 Infections among healthy adults, elderly and children. *Electron. J. Gen. Med.*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. em202.
4. Benetti E. et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. medRxiv, 03.04.2020.
5. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 2020.
6. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *New Engl. J. Med.*, 2020.
7. Cao Y.C., Deng Q.X., Dai S.X. Remdesivir for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Causing COVID-19: An Evaluation of the Evidence. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2020, Apr 2; 101647.

8. Chen W, Lan Y, Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV Viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity // *Emerg. Microbes. Infect.* - 2020. - Vol. 9, № 1. - P. 469-473.
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 // *J. Crit. Care.* - 03.2020.
10. Diao B, Wang C., Tan Y., Chen X. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020.
11. Dolnikoff M., Duarte-Neto A. N., de Almeida Monteiro R. A., Ferraz da Silva L. F. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14844>.
12. Elfiky A. A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19 // *Life Sci.* - 2020.
13. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV // *Infect. Genet. Evol.* - 2020.
14. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet.* - 11.03.2020.
15. Forster P, Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. - *PNAS* 08.04.2020.
16. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19. 2020. <https://www.dailykos.com/stories/2020/3/24/1930716/-Gautret-et-al-2020-Hydroxychloroquine-and-azithromycin-as-a-treatment-of-COVID-19>.
17. Gautret P, Lagier J. C., Parola P, Hoang V. T. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study // *Travel. Med. Infect. Dis.* - 2020. - Apr 11:101663.
18. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M. Profiling early humoral response to diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* - 2020. - 21.03.2020. pii: ciaa310.
19. Han H., Luo Q., Mo F., Long L., Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients // *Lancet Infect. Dis.* - 12.03.2020. pii: S1473-3099(20)30174-2.
20. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. - *Cell*. 2020.
21. Huang P. et al. Use of Chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 Novel Coronavirus but high clinical suspicion // *Radiology.* - 12.02.2020.
22. Kim D., Lee J. Y., Yang J. S., Kim J. W., Kim V. N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. - *bioRxiv*. 15.03.2020.
23. Lan L., Xu D., Ye G., Xia C et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19 // *JAMA.* - 27.02.20.
24. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection - a review of immune changes in patients with viral pneumonia // *Emerg. Microbes Infect.* - 2020. - Mar 20. - P. 1-14.
25. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S. et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia // *Radiology.* - 2020.
26. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L. M., Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples // *Lancet.* - 24.02.2020.
27. Paraskevis D. et al. Full-genome evolutionary analysis of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event // *Infect. Genet. Evol.* - 28.01.2020.
28. Pradhan P. et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. - *bioRxiv*. 30.01.2020.
29. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 18.03.2020.
30. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // *Lancet.* - Vol. 395(10223). - 2020.
31. Salata C., Calistri A., Parolin C., Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases // *Pathog. Dis.* - 2019. Dec. - Vol. 77, № 9.
32. Shakiba Y. Application of desferal to treat COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333550?cond=COVID-19&draw=2&rank=1>.
33. Shen C. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma // *JAMA.* - 2020.
8. Chen W, Lan Y, Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV Viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 469-473.
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care*, 03.2020.
10. Diao B, Wang C., Tan Y., Chen X. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020.
11. Dolnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., Ferraz da Silva L.F. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14844>.
12. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.*, 2020.
13. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infect. Genet. Evol.*, 2020.
14. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet*, 11.03.2020.
15. Forster P, Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *PNAS*, 08.04.2020.
16. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19. 2020. <https://www.dailykos.com/stories/2020/3/24/1930716/-Gautret-et-al-2020-Hydroxychloroquine-and-azithromycin-as-a-treatment-of-COVID-19>.
17. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2020, Apr 11:101663.
18. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M. Profiling early humoral response to diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.*, 2020, 21.03.2020. pii: ciaa310.
19. Han H., Luo Q., Mo F., Long L., Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *Lancet Infect. Dis.*, 12.03.2020. pii: S1473-3099(20)30174-2.
20. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020.
21. Huang P. et al. Use of Chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 Novel Coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*, 12.02.2020.
22. Kim D., Lee J.Y., Yang J.S., Kim J.W., Kim V.N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *bioRxiv*, 15.03.2020.
23. Lan L., Xu D., Ye G., Xia C et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA*, 27.02.20.
24. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection - a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Mar 20, pp. 1-14.
25. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S. et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*, 2020.
26. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L. M., Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet*, 24.02.2020.
27. Paraskevis D. et al. Full-genome evolutionary analysis of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect. Genet. Evol.*, 28.01.2020.
28. Pradhan P. et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. *bioRxiv*, 30.01.2020.
29. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 18.03.2020.
30. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, vol. 395(10223), 2020.
31. Salata C., Calistri A., Parolin C., Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog. Dis.*, 2019, Dec., vol. 77, no. 9.
32. Shakiba Y. Application of desferal to treat COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333550?cond=COVID-19&draw=2&rank=1>.
33. Shen C. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*, 2020.

34. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic // *Nat. Biotechnol.* - 2020. - Mar 23.
35. Stebbing J. et al. COVID-19: Combining antiviral and anti-inflammatory treatments // *Lancet Infect. Dis.* - 2020.
36. Sun P, Lu X., Xu C., Wang Y., Sun W., Xi J. CD-sACE2 inclusion compounds: an effective treatment for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) // *J. Med. Virol.* - 31.03.2020.
37. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 4. - P. 844-847.
38. Veljkovic V., Vergara-Alert J., Segalés J., Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the Novel Coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000 Research*. 31.01.2020.
39. Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast chongqing // *J. Med. Virol.* - 21.03.2020.
40. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Research*. - 04.02.2020.
41. Wang Q, Qiu Y, Li J.Y., Zhou Z.J. et al. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility // *Virol. Sin.* - 2020 Mar 20.
42. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens // *JAMA*. - 11.03.2020.
43. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. - *ChemRxiv*. 13.04.2020.
44. Wit E., Feldmann F., Cronin J., Jordan R. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection // *PNAS*. - 24.03.2020. - Vol. 117, № 12. - P. 6771-6776.
45. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X. et al. Genome composition and divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) originating in China // *Cell. Host. Microbe*. - 07.02.20.
46. Xiao A. T., Tong Y. X., Gao C., Zhu L. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: a descriptive study // *J. Clin. Virol.* - 2020. - Apr 11.
47. Xiong Y. et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes // *Invest. Radiol.* - 2020. - *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2020.
48. Yamamoto N., Matsuyama S., Hoshino T., Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. - *bioRxiv*. 2020.
49. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection // *SSRN*: <https://ssrn.com/abstract=3527420>, 29.01.2020.
50. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Clin. Infect. Dis.* - 2020.
51. Yi H. 2019 novel coronavirus is undergoing active recombination // *Clin. Infect. Dis.* - 2020.
52. Yu F., Yan L., Wang N., Yang S. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients // *Clin. Infect. Dis.* - 28.03.2020, pii: ciaa345.
53. Zhang L., Lin D., Kusov Y., Nian Y. et al. Alpha-ketoamides as broad-spectrum inhibitors of coronavirus and enterovirus replication Structure-based design, synthesis, and activity assessment // *J. Med. Chem.* - 11.02.2020.
54. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak // *Curr. Biol.* - 13.03.2020.
55. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // *Clin. Immunology*. - 2020. - P. 108393.
56. Zhao J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. - 2020.
57. Zhao W., Zhong Z., Xie, Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study.
34. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat. Biotechnol.*, 2020, Mar 23.
35. Stebbing J. et al. COVID-19: Combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect. Dis.*, 2020.
36. Sun P, Lu X., Xu C., Wang Y., Sun W., Xi J. CD-sACE2 inclusion compounds: an effective treatment for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *J. Med. Virol.*, 31.03.2020.
37. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847.
38. Veljkovic V., Vergara-Alert J., Segalés J., Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the Novel Coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000 Research*, 31.01.2020.
39. Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast chongqing. *J. Med. Virol.*, 21.03.2020.
40. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 04.02.2020.
41. Wang Q, Qiu Y, Li J.Y., Zhou Z.J. et al. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. *Virol. Sin.*, 20.03.2020.
42. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 11.03.2020.
43. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*, 13.04.2020.
44. Wit E., Feldmann F., Cronin J., Jordan R. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS*, 24.03.2020. vol. 117, no. 12, pp. 6771-6776.
45. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X. et al. Genome composition and divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell. Host. Microbe*, 07.02.20.
46. Xiao A.T., Tong Y.X., Gao C., Zhu L. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: a descriptive study. *J. Clin. Virol.*, 2020, Apr 11.
47. Xiong Y. et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest. Radiol.*, 2020, *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2020.
48. Yamamoto N., Matsuyama S., Hoshino T., Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. *bioRxiv*, 2020.
49. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN*: <https://ssrn.com/abstract=3527420>, 29.01.2020.
50. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.*, 2020.
51. Yi H. 2019 novel coronavirus is undergoing active recombination. *Clin. Infect. Dis.*, 2020.
52. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 28.03.2020, pii: ciaa345.
53. Zhang L, Lin D, Kusov Y, Nian Y. et al. Alpha-ketoamides as broad-spectrum inhibitors of coronavirus and enterovirus replication Structure-based design, synthesis, and activity assessment. *J. Med. Chem.*, 11.02.2020.
54. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr. Biol.*, 13.03.2020.
55. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin. Immunology*, 2020, pp. 108393.
56. Zhao J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. 2020.
57. Zhao W, Zhong Z, Xie, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study.



58. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. – bioRxiv. 26.01.2020.
59. Zou L., M. Sc. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients // *New Engl. J. Med.* – 20.02.20.
58. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv*, 26.01.2020.
59. Zou L., M. Sc. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New Engl. J. Med.*, 20.02.20.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.  
Тел.: 8 (495) 688-41-85.

**Веселова Елена Игоревна**

научный сотрудник отдела инфекционной патологии.  
ORCID 0000-0003-4339-126X  
E-mail: drveselovae@mail.ru

**Русских Анастасия Евгеньевна**

научный сотрудник.  
E-mail: ana-lobach@yandex.ru

**Ловачева Ольга Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник.  
ORCID 0000-0002-3091-4677  
E-mail olga.lovacheva@yandex.ru

**Каминский Григорий Дмитриевич**

доктор медицинских наук,  
руководитель отдела инфекционной патологии.  
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

доктор медицинских наук, первый заместитель директора.  
ORCID 0000-0001-6596-9777  
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
ORCID 0000-0002-0637-7955  
E-mail: nmrc@nmrc.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center  
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,  
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,  
Moscow, 127473  
Phone: +7 (495) 688-41-85.

**Elena I. Veselova**

Researcher of Infectious Pathology Department.  
ORCID 0000-0003-4339-126X  
Email: drveselovae@mail.ru

**Anastasia E. Russkikh**

Researcher.  
Email: ana-lobach@yandex.ru

**Olga V. Lovacheva**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Head Researcher.  
ORCID 0000-0002-3091-4677  
Email: olga.lovacheva@yandex.ru

**Grigoriy D. Kaminskiy**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Infectious Pathology Department.  
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

**Anastasiya G. Samoylova**

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director.  
ORCID 0000-0001-6596-9777  
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
ORCID 0000-0002-0637-7955  
Email: nmrc@nmrc.ru

Поступила 18.04.2020

Submitted as of 18.04.2020