

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ COVID-19

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-13-22

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНУЮ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2

Д. А. Еникеева^{1,*}, Н. Г. Бондарчук¹

Представлены данные о процессе репродукции SARS-CoV-2 и рассмотрены возможные мишени для фармакологических веществ. Изложены сведения об ингибиторах РНК-полимеразы, главной протеазы и ингибиторах прикрепления и пенетрации коронавируса. Приведены данные о механизме действия противовирусных препаратов, их безопасности и эффективности при COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; РНК-полимераза; ремдесивир; молнупиравир; фавипиравир; паксловид; МИР-19; нафамостат; моноклональные антитела; S-белок.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, создала необходимость разработки и внедрения в широкую медицинскую практику эффективных средств борьбы с этой инфекцией. Вакцины способствуют уменьшению числа зараженных, а также значительно ослабляют риск госпитализации и снижают смертность пациентов, которые, как правило, переносят заболевание в более легкой форме. Однако, несмотря на успехи вакцинации, создание противовирусных лекарственных средств (ЛС) направленного действия, способных предотвратить развитие тяжелых форм заболевания, облегчить симптоматику и ускорить выздоровление больных COVID-19, является неотложной задачей, которую начали решать с самого начала пандемии [2, 5]. Были предложены ЛС, созданные ранее для лечения других вирусных инфекций. Эффективность таких ЛС при COVID-19 основывалась на общности процесса репликации вирусного генома и наличия сходной мишени (РНК-полимеразы) у РНК-содержащих вирусов. В настоящее время цикл репродукции SARS-CoV-2 хорошо известен и выявлены новые возможные мишени для противовирусной терапии

1. Структура и процесс репродукции SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 содержит однонитевую (+)РНК, заключенную в белковый капсид и образующую с ним так называемый нуклеокапсид. Снаружи вирус окружен липидной оболочкой, от которой отходят многочисленные шиповидные отростки, напоминающие

лучи и создающие впечатление солнечной короны. Геном SARS-CoV-2 содержит более 29 000 нуклеотидных оснований и кодирует синтез 29 вирусных белков, в том числе 4 основных структурных белка (рис. 1): N (белок нуклеокапсида), М (мембранный белок), Е (белок оболочки), S (спайковый белок) [17].

N-белок нуклеокапсида связан с вирусным геномом и вовлечен в процессы репликации и транскрипции вирусной РНК, мембранный гликопротеин М, обладающий протеазной активностью, и трансмембранный белок Е липидной оболочки участвуют в сборке вириона и его высвобождении из клетки хозяина [7, 23, 34].

S-белок — гликопротеин, представляющий собой гомотример, состоящий из 3 цепей (А, В и С), встроенных в оболочку вируса, обеспечивает прикрепление вируса к клетке хозяина, связываясь через специфический рецептор-связывающий домен (РСД) со своим рецептором на поверхности этих клеток [17, 34, 58]. Как установлено, роль такого рецептора для SARS-CoV-2 выполняет ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), который в организме человека превращает ангиотензин II (вазоконстриктор и провоспалительный фактор) в ангиотензин 1-7, обладающий противовоспалительным и сосудорасширяющим действием, в том числе, благодаря высвобождению NO [3]. Этот мембранный фермент обнаружен в клетках многих органов, включая легочные альвеолы, кишечник, почки, печень, выявлен в эндотелиальных клетках сосудов, а также в слизистой оболочке носовой и ротовой полости, которые являются входными воротами инфекции [17, 57, 60]. Считается, что повышенный уровень этого фермента, в том числе в дыхательных путях, может быть причиной более высокой контагиозности вируса и более выраженной реакции пациента на заражение [42, 60]. Аффинитет РСД S-белка SARS-CoV-2 к АПФ2 выше, чем у некоторых других

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4;

e-mail: mma-pharm@mail.ru

* e-mail: dilara_enikeeva@mail.ru

коронавирусов, например у SARS-CoV [17], что компенсируется меньшей доступностью РСД SARS-CoV-2 для АПФ2 в сравнении с SARS-CoV [30, 49]. Обнаружено, что связыванию вируса с АПФ2 содействует гепаран сульфат [17].

Вирус может проникать в клетку путем эндоцитоза и путем слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной [17, 31, 57]. Для проникновения в клетку вирусу необходимы клеточные протеазы, такие как трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (transmembrane protease, serine 2 – TMPRSS2), обнаруженная в большом количестве в дыхательных путях [17, 25], пропротеиновая конвертаза фурина [27, 49, 58] и рН-зависимые лизосомальные цистеиновые протеазы, ответственные за эндосомальный путь проникновения вируса — катепсин L (CTSL) или катепсин В (CTSB) [17, 49]. Под влиянием этих протеаз происходит расщепление S-белка на S₁- и S₂- субъединицы [25]. S₁ связывается с АПФ2, что приводит к изменению конформации S₂ и слиянию вирусной и клеточной мембран, в процессе протеолитической активации S₂ участвует TMPRSS2 [17, 58, 65]. Способ проникновения вируса зависит от типа клеток и определяется протеазами, которые в них доминируют [9, 25, 26, 31]. Как показано, проникновение вируса в клетки дыхательных путей осуществляется в основном с помощью TMPRSS2, в то время как роль цистеиновых протеаз в этом отношении незначительна [11, 48]. S-белок SARS-CoV-2, в отличие от SARS-CoV, имеет специальный участок, расщепляемый фурином на S₁- и S₂-субъединицы [49, 65]. Как считают авторы, процесс расщепления S-белка фурином, называемый преактивацией, способствует более эффективному проникновению вируса в клетки человека (в особенности в клетки с низким содержанием TMPRSS2 и катепсина) и распространению инфекции. Рассматривается также роль S-белка в развитии цитокинового шторма, что связывают с его способностью вызывать высвобождение провоспалительных медиаторов эпителиальными клетками и макрофагами [33]. S-белок и ферменты, которые его расщепляют, могут служить мишенями для противовирусных ЛС.

После пенетрации вируса и высвобождения вирусной геномной РНК в цитоплазму происходит ее трансляция с образованием 2 длинных полипротеинов (pp1a и pp1ab), которые под влиянием вирусных протеаз подвергаются протеолизу с образованием 16 неструктурных белков (nsr 1 – 16), включающих в том числе 2 цистеиновые протеазы [57], такие как химотрипсин-подобная (главная, или основная, Mpro) протеаза (nsr5) и папаин-подобная протеаза. Неструктурные белки – РНК-зависимая РНК полимераз (РЗРП, nsr12) и ее кофакторы (nsr 7 и 8) входят в состав репликационно-транскрипционного комплекса, также как другие белки, обладающие геликазной (nsr 13), метилтрансферазной (nsr 16 и C-терминальный домен nsr 14) и экзонуклеазной (N-терминальный домен nsr 14) активностью. Экзонуклеазная активность nsr 14 имеет большое значение для восстановления правильной по-

следовательности нуклеотидов в вирусном геноме, которая может быть нарушена под воздействием различных факторов, в том числе противовирусных средств [10, 17, 36, 57]. Некоторые из неструктурных белков, а именно РЗРП и главная протеаза (Mpro) служат мишенями для противовирусных ЛС направленного действия.

Конечным результатом репликации и транскрипции является образование геномной (+)РНК и субгеномных (+)РНК, которые кодируют синтез структурных белков, необходимых для сборки вириона. В процессе сборки в цитоплазме клетки с участием структурного N-белка и геномной (+)РНК образуется нуклеокапсид. Затем в эндоплазматическом ретикулуме — промежуточном компартменте Гольджи при участии других структурных белков формируются вирусные частицы, которые высвобождаются из клетки путем экзоцитоза [10, 17].

2. Ингибиторы репликации вирусного генома

Ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы

Этот фермент выполняет основную функцию в репликационно-транскрипционном комплексе, встраивая нуклеотиды в растущую цепь РНК. Активный центр фермента включает два остатка аспартата, доступных для свободных нуклеотидов, проникающие через нуклеотидный канал, и является консервативным участком (не подверженным мутациям), что делает его привлекательной мишенью для противовирусных ЛС [55, 59]. В этой группе одним из первых ЛС, созданных ранее для лечения других вирусных инфекций, является ремдесивир.

Ремдесивир был разработан в 2009 г. для лечения гепатита С и поражений дыхательной системы, вызванных респираторным синцитиальным вирусом, но оказался малоэффективным. В 2013 – 2016 гг. изучали эффективность этого ЛС в отношении вируса Эбола, и по результатам исследований он был использован во время эпидемии 2018 г. в Конго, но уступал по эффективности моноклональным антителам [21, 36, 56]. Изучение ремдесивира в отношении SARS-CoV-2 выявило его противовирусную активность в культуре эпителиальных клеток легких человека и в культуре клеток Vero E6. В экспериментах на мышах и макаках-резус была показана его активность в отношении коронавирусов SARS-CoV, MERS и SARS-CoV2 [45, 36].

Результаты клинических исследований препарата не были однозначны. По результатам проведенного мета-анализа нерандомизированных исследований (NRSI) было показано снижение смертности больных в среднем на 44 % на 28 день применения. По данным рандомизированных контролируемых исследований, проводимых NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Disease), ремдесивир на 5 дней сокращал сроки выздоровления и выписки из госпиталя больных со средней и тяжелой формами заболевания, но мало влиял на смертность. Однако эти данные не были

подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях, проводимых ВОЗ [36].

Механизм действия

Ремдесивир является аналогом аденозина и ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, действуя подобно всем нуклеозидным аналогам, которые подвергаются фосфорилированию для проявления противовирусной активности [39, 59]. Фосфорилирование происходит в 2 этапа. Сначала, вследствие гидролиза пролекарства ремдесивир-фосфорамидата, образуется монофосфат, который затем фосфорилируется клеточными киназами до активного соединения ремдесивир-трифосфата [21, 39]. Фосфорилированный ремдесивир встраивается в формирующуюся цепь РНК, конкурируя с природным нуклеотидом аденозинтрифосфатом (АТФ), и вызывает отсроченный обрыв (терминацию) цепи РНК после включения 3 природных нуклеотидов. В результате нарушается процесс репликации вируса [36, 56]. Вирусная экзонуклеаза nsp14 корректирует изменения в цепи РНК, удаляя встроенные в нее неправильные нуклеотидные аналоги. Однако задержка терминации после включения ремдесивир-трифосфата в цепь РНК частично устраняет действие экзонуклеазы из-за следующего включения в эту цепь природного АТФ, что способствует сохранению противовирусной эффективности ремдесивира [21, 56]. РНК-полимераза митохондрий человека, проявляя большее сродство к природному нуклеотиду (АТФ), менее чувствительна к действию ремдесивира [56].

Применение в медицинской практике

Хотя согласно условной рекомендации ВОЗ от 20 ноября 2020 г. предлагается воздержаться от применения ремдесивира из-за отсутствия доказательств повышения выживаемости госпитализированных пациентов, в ряде стран (США) препарат под названием “Веклери” был рекомендован к применению у взрослых и детей с 12 лет с массой тела более 40 кг [15, 40, 47].

Ремдесивир зарегистрирован в Российской Федерации в октябре 2020 г. и внесен в список ЛС, временно рекомендованных при COVID-19. Ремдесивир предназначен к применению только в условиях стационара, для внутривенного введения. Не установлена эффективность препарата у пациентов с тяжелой формой заболевания и потребностью в ИВЛ [36]. Отмечены следующие побочные эффекты: тошнота, диарея, повышение активности трансаминаз печени, а также артериальная гипотензия, рвота, тремор.

Фавипиравир был разработан в 2002 г. и в 2014 г. одобрен для лечения гриппа А и В, вызванного резистентными штаммами. Как ЛС при гриппе рекомендован в Японии. Поскольку фавипиравир оказывает неблагоприятное действие на плод (тератогенное действие), он предназначен только для ограниченного применения.

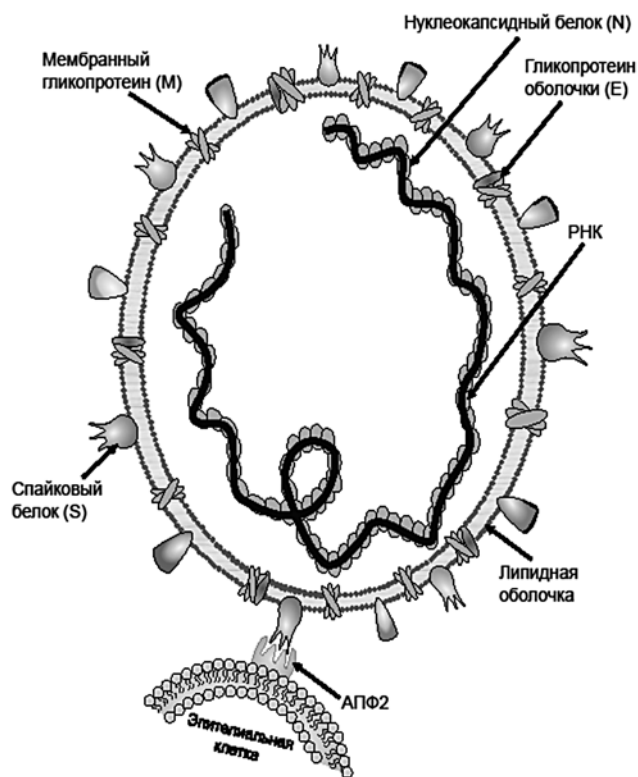


Рис. 1. Структура вируса SARS-CoV-2.

В экспериментах на культуре клеток была обнаружена активность фавипиравира в отношении других РНК-вирусов (вирус Эбола, риновирусы, респираторный синцитиальный вирус и некоторые другие), а на культуре клеток Vero E6 была продемонстрирована его значительная активность в отношении SARS-CoV-2 [17, 21].

Механизм действия

Фавипиравир является производным гуанина и метаболизируется с образованием активной формы — фавипиравир-рибофуранозил-5-трифосфата (ФР-5-ТФ) в 2 этапа: фосфорилирование под действием гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы человека и фосфорилирование до трифосфата (рис. 2).

В активной форме (ФР-5-ТФ) фавипиравир после двух последовательных включений в цепь РНК вызывает ее терминацию (см. рис. 2), нарушая репликацию вируса [23]. Также ФР-5-ТФ ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (РЗРП). При этом, как было установлено с помощью докинга, ФР-5-ТФ образует 5 водородных и 7 гидрофобных связей с аминокислотными остатками РЗРП, включая Arg553 и Asp760-Asp761 (около каталитического центра) [24, 36].

Существенным моментом в механизме действия фавипиравира считается его способность вызывать летальный мутагенез [23, 50]. По результатам исследований, проводимых ранее с вирусом гриппа А и позже с коронавирусом, известно, что фавипиравир вызывает мутации при копировании РНК. Это связано с тем, что

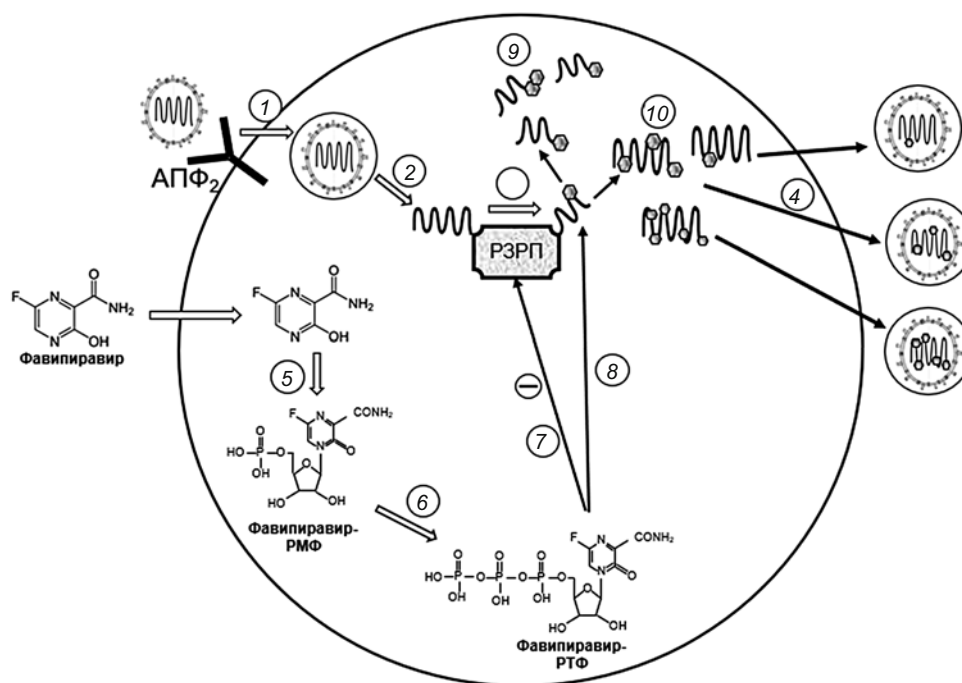


Рис. 2. Механизм действия фавипиравира ([23] с изменениями): 1 — пенетрация; 2 — депротенинизация; 3 — репликация; 4 — сборка и выход вириона; 5 — фосфорилирование; 6 — фосфорилирование; 7 — ингибирование РЗРП; 8 — встраивание фавипиравира в цепь РНК; 9 — терминация; 10 — летальный мутагенез. РМФ — рибофуранозил-5-монофосфат; РТФ — рибофуранозил-5-трифосфат; РЗРП — РНК-зависимая РНК-полимераза.

активированный фавипиравир может существовать в двух таутомерных формах (в виде более стабильного кето-таутомера и в енольной форме), одна из которых распознается РНК-полимеразой как производное гуанина, парного с цитозином, а другая — как производное аденина, создающего пару с урацилом. Мутагенное действие фавипиравира увеличивает количество мутаций, которые происходят естественным путем вследствие ошибок, допускаемых РНК-полимеразой вируса. При накоплении критического числа мутаций происходит гибель вируса. Опасность такого действия фавипиравира заключается в том, что при недостаточной его концентрации в средах организма возникающие мутанты не погибают, а размножаются, приобретая новые свойства, в том числе резистентность к препарату [64]. Это создает высокие требования к дозированию и контролю за применением данного ЛС.

Клиническая эффективность и применение в медицинской практике

Фавипиравир изучали в качестве противовирусного ЛС при COVID-19, начиная с февраля 2020 г. По результатам ряда клинических исследований с привлечением мета-анализа не были получены достоверные данные об эффективности этого препарата по критериям снижения смертности и применения ИВЛ у больных с тяжелой формой COVID-19, но препарат ускорял ослабление симптомов и клиническое выздоровление больных (по некоторым данным, с 9 до 4 дней) при заболевании средней тяжести. Фавипиравир был

зарегистрирован в КНР в феврале 2020 г. и позднее — в Индии для лечения COVID-19 [36].

В конце мая 2020 г. фавипиравир под торговым наименованием “Авифавир” был зарегистрирован в Российской Федерации. Клинические исследования, проведенные в 5 клиниках, продемонстрировали способность этого ЛС, назначаемого внутрь, препятствовать переходу COVID-19 в тяжелую форму. В октябре 2020 г. фавипиравир включен в перечень ЖНВЛП. В настоящее время фавипиравир производится в таблетированной форме под наименованиями “Авифавир”, “Арепливир”, “Коронавир”, “Ковидолек”, “Фавибирин”. Отечественный препарат для парентерального применения с действующим веществом фавипиравир (фармкомпания “Промомед”) был зарегистрирован 12 ноября 2021 г.

Побочные эффекты и противопоказания

Наиболее часто при применении фавипиравира встречаются нейтропения, повышение уровня мочевой кислоты, триглицеридов, активности трансаминаз печени, диарея [8]. Наиболее существенным недостатком является эмбриотоксическое и тератогенное действие [36]. Фавипиравир противопоказан при беременности и грудном вскармливании, при его применении должно быть исключено планирование беременности.

Молнупиравир был создан в США в 2014 г. с целью получения ЛС, эффективного при венесуэльском энцефалите лошадей. Соединение оказалось активным в отношении других РНК-вирусов, включая вирусы гриппа, вирус Эбола, коронавирусы, в том числе

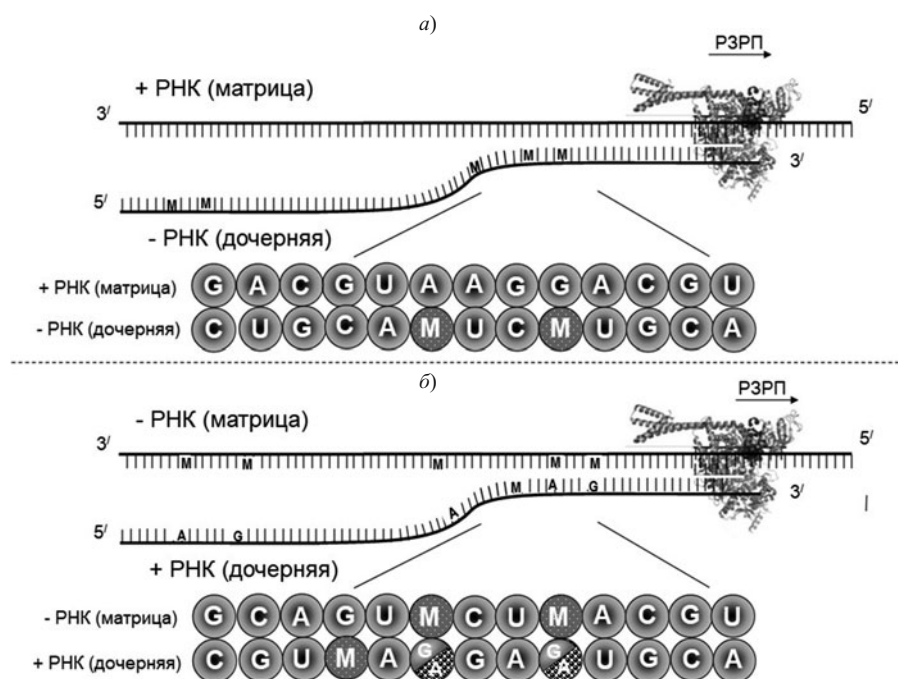


Рис. 3. Механизм мутагенного действия молнупиравира ([20] с изменениями):

включение активной формы молнупиравира в цепь дочерней геномной (-)РНК при копировании материнской (+)РНК (а); мутации, возникающие во вновь образованной копии геномной (+)РНК при использовании (-)РНК с включенным в нее молнупиравиром как матрицы (б). РЗРП — РНК-зависимая РНК-полимераза; G — гуанин; C — цитозин; A — аденин; U — урацил; M — молнупиравир.

SARS, MERS и SARS-CoV-2 [20]. Эффективность препарата при COVID-19 была показана в экспериментах на животных и продемонстрирована в клинических исследованиях, проведенных в Великобритании, и многоцентровых исследованиях, в том числе, в России [44].

Препарат предназначен для применения внутрь короткими курсами в течение 5 дней, и при таком режиме введения он снижал риск госпитализации и смерти больных при легком или средне-тяжелом течении заболевания на 30 – 50 %. Не обнаружен эффект при тяжелых формах COVID-19 [52]. В ноябре 2021 г. молнупиравир (Лагеврио) был одобрен в Великобритании для лечения подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 [38]. В начале февраля 2022 г. молнупиравир зарегистрирован в РФ под торговым наименованием “Эсперавир” (“Промомед Рус”) и в апреле — под наименованием “Ковипир” (АО “Фармсинтез”), а также введен в перечень ЖНВЛП.

Механизм действия

Молнупиравир представляет собой пролекарство — 5-изопропиловый эфир β-D-N⁴- гидроксцитидина (аналог цитидина), который гидролизуется в плазме крови под действием эстераз и затем фосфорилируется в клетках до активного соединения β-D-N⁴-гидроксцитидин-трифосфата (молнупиравир-трифосфата, МТФ), конкурирующего с цитидин-трифосфатом за включение в цепь РНК при участии РНК-полимеразы [8, 15]. Основным этапом в действии молнупиравира является то, что при копировании (-)РНК с включен-

ном в ее цепь МТФ в новую (+)РНК в качестве парных с цитозином оснований встраиваются или гуанин, или аденин (рис. 3).

Это объясняется наличием двух таутомерных форм молнупиравира, а именно amino-таутомера, который РНК-полимераза распознает как нуклеозид цитозина (цитидин), образующего пару с гуанином, и imino-таутомера, распознаваемого как нуклеозид урацила (уридин), парного с аденином. Это приводит к мутациям во вновь образованных копиях геномной (+)РНК [20, 28, 36]. При накоплении большого числа мутаций происходит гибель вируса. Мутации в цепи геномной (+)РНК позволяют также избежать восстановления ее нормальной нуклеотидной последовательности под действием экзонуклеазы, в результате чего препарат сохраняет свою противовирусную активность. Механизм мутагенеза, вызываемого молнупиравиром, характерен не только в отношении SARS-CoV-2, но и в отношении многих других РНК-вирусов, что предполагает широкий спектр действия этого препарата [28]. Опасность такого действия молнупиравира заключается в появлении мутантных жизнеспособных форм коронавируса (см. фавипиравир).

Из наиболее частых побочных эффектов молнупиравира отмечают диарею (3 %), тошноту (2 %), головокружение и головную боль (1 %). Препарат противопоказан при беременности и ее планировании [44, 50].

В качестве возможных средств против SARS-CoV-2 рассматриваются и другие противовирусные препараты, эффективные в отношении РНК-содержащих вирусов.

Рибавирин — одно из старейших противовирусных ЛС также рассматривался как потенциальное ЛС при COVID-19 в качестве монотерапии и в комбинации с другими противовирусными ЛС. В экспериментах с включением рибавирина во вновь образующуюся цепь РНК коронавируса было показано, что скорость такого включения значительно ниже, чем скорость включения в эту цепь природного нуклеотида ГТФ ($K_m = 136 \text{ мкМ}$ vs $1,5 \text{ мкМ}$) [36]. С этим отчасти может быть связан незначительный противовирусный эффект рибавирина в культуре клеток Vero и A 549 (экспрессирующих АТФ2) [56]. Эффективность препарата при COVID-19 по результатам клинических испытаний I и II фазы не доказана.

Риамилловир (триазавирин) — производное азолоазиннов — разработан в Институте органического синтеза Уральского отделения РАН и изучался в Уральском университете и Институте гриппа Минздрава России. Препарат был зарегистрирован в РФ как ЛС, эффективное при гриппе, и выпускается с 2014 г. уральским фармпредприятием “Медсинтез”. Триазавирин, являясь аналогом гуанина, ингибирует синтез вирусной РНК и репликацию вирусного генома. При изучении действия этого препарата на SARS-CoV-2 с применением докинга были получены данные о его способности связываться со структурными E- и S-белками и химотрипсин-подобной протеазой вируса, а также с АПФ2. Это позволило предположить, что триазавирин может ингибировать проникновение вируса в клетки [37].

В Российской Федерации был создан препарат **МИР-19** с оригинальным механизмом действия, направленного против гена, который кодирует РЗРП. Препарат содержит действующее вещество — малую интерферирующую РНК (мифРНК, siRNA — small interference RNA) и дендримерный пептид КК-46, способствующий проникновению мифРНК в клетки легких человека. Для стабилизации мифРНК в препарат включены замкнутые в кольцо нуклеиновые кислоты. При создании нового ЛС был использован механизм РНК-интерференции, открытый Э. Файером и К. Мелло в 1998 г.

Механизм действия

Как известно, мифРНК представляет собой короткую двуцепочечную РНК, которая распознает комплементарную ей вирусную мРНК, ответственную за синтез РЗРП. Каскад реакций, приводящих к поиску и разрушению комплементарной вирусной мРНК, запускается при связывании мифРНК с комплексом белков RISC (RNA-induced silencing complex), содержащим эндонуклеазу. В результате воздействия мифРНК происходит активация комплекса RISC, что вызывает деградацию вирусной мРНК и приводит к блокаде синтеза РЗРП [32]. Это эквивалентно подавлению экспрессии соответствующего гена.

Эффективность и безопасность препарата была показана в эксперименте на животных и в клинических

исследованиях I и II фаз. Преимуществом препарата является его высокая избирательность по отношению к вирусной РНК. Препарат зарегистрирован Минздравом РФ в конце декабря 2021 г. и предназначен для ингаляционного и интраназального введения больным при высоком риске развития тяжелых осложнений в условиях стационара [4]. Препарат включен во временные методические рекомендации для врачей при лечении COVID-19 [1].

Ингибиторы вирусных протеаз

Еще одной мишенью для противовирусных ЛС являются протеазы. Ингибиторы протеаз используются для лечения инфекций, вызванных ВИЧ и вирусом гепатита С. Некоторые ингибиторы аспартил-протеазы ВИЧ-1, а именно комбинированный препарат калетра, содержащий 2 соединения – лопинавир и ритонавир, в 2020 г. был исследован на предмет выявления его эффективности при COVID-19, которая оказалась весьма незначительной [18].

Перспективной мишенью могут служить протеазы SARS-CoV-2, особенно химотрипсин-подобная цистеиновая протеаза, называемая *главной протеазой* (ГП), так как она расщепляет длинный полипептид с образованием РЗРП и многих других неструктурных белков [62]. Исследования, проводимые в этой области, выявили ингибирующую ГП активность у некоторых известных ЛС, в том числе, у дипиридамола и вещества растительного происхождения байкалина.

Относительно недавно был разработан новый препарат **паксловид**, в состав которого в качестве активного компонента входит ингибитор ГП **нирматрелвир**, ранее известный под кодовым названием PF-07321332 (изучали ранее как ЛС, действующее на SARS-CoV), а также ритонавир, который замедляет метаболизм нирматрелвира ферментами комплекса цитохрома P-450.

Механизм действия

Нирматрелвир необратимо ингибирует ГП SARS-CoV-2, ковалентно связываясь через нитрильную группу с цистеином-145 в каталитическом центре фермента. Таким же образом он действует на протеазы других бета- и альфа-коронавирусов. Не обнаружено его ингибирующего действия на цистеиновые и сериновые протеазы человека, а также аспартил-протеазы человека и ВИЧ-1.

Противовирусная активность и клиническая эффективность

В культуре клеток, в том числе эпителиальных клеток бронхов человека нирматрелвир оказывал ингибирующее действие на репликацию SARS-CoV-2 и других коронавирусов. В экспериментах на мышах нирматрелвир также проявлял эффективность, снижая вирусную нагрузку в легких.

В ноябре 2021 г. было объявлено о положительных результатах II/III фаз клинических исследований нирматрелвира, принимаемого внутрь в сочетании с ритонавиром (комплексный препарат паксловид) у пациен-

тов с легким и умеренно тяжелым течением COVID-19 и факторами риска прогрессирования заболевания. Сообщалось о снижении частоты госпитализации и смертельных исходов на 85% и 89%, соответственно при приеме паксловида, если препарат назначался не позже, чем через 3 дня после возникновения первых симптомов COVID-19 [41]. Ритонавир является ингибитором СYP3A4, фермента, который метаболизирует нирматрелвир и, таким образом, ритонавир способствует повышению концентрации действующего соединения в крови. Среди побочных эффектов отмечают диарею и повышение артериального давления [40].

3. Ингибиторы прикрепления и пенетрации вируса

Одним из первых способов, который может предотвратить проникновение вируса в клетку и широко используется в клинической практике, является применение антител, нейтрализующих вирус.

Первоначально для лечения больных COVID-19 использовали плазму переболевших людей после их выздоровления, так называемую конвалесцентную плазму, содержащую нейтрализующие антитела. Эффективность такой терапии зависит от титра антител в плазме и повышается, если плазму начинают вводить при появлении первых симптомов заболевания [48].

В Российской Федерации зарегистрирован препарат, созданный на основе плазмы крови людей, переболевших COVID-19, “Ковид-глобулин”, который содержит выделенный из плазмы и очищенный иммуноглобулин G.

Наиболее широко разрабатываемым направлением является создание препаратов моноклональных антител.

Моноклональные антитела к SARS-CoV-2

Для лечения COVID-19 были созданы препараты моноклональных антител, в том числе бамланивимаб, который может применяться отдельно или в сочетании с этесевимабом, а также комбинированный препарат моноклональных антител под названием касиривимаб + имдевимаб [12]. Эти антитела связываются с 2 отдельными участками на рецептор-связывающем домене S-белка, что препятствует прикреплению вируса к своему рецептору (АПФ2) и слиянию вирусной и клеточной мембран. Кроме того, происходит опсонизация вирусных частиц и инфицированных клеток, что облегчает их захват фагоцитами.

Бамланивимаб разрешен в США для экстренного использования при состояниях легкой и средней тяжести с опасностью прогрессирования до тяжелой формы в ноябре 2020 г. В клинических исследованиях бамланивимаб в сочетании с этесевимабом более эффективно снижал частоту госпитализации и смертность больных в сравнении с монотерапией [63]. Касиривимаб + имдевимаб — комбинированный препарат моноклональных антител (коктейль антител). Эксперименты на макаках-резус и клинические исследования показали высокую эффективность этой комбинации по критериям предотвращения поражения легких

и снижения риска госпитализации и ИВЛ [12]. Препарат был разрешен FDA к применению в ноябре 2020 г. у амбулаторных пациентов, находящихся в группе риска развития тяжелой формы болезни, и рекомендован ВОЗ для лечения больных, у которых нет собственных антител [18]. Минздрав Российской Федерации в упрощенном порядке разрешил применение этого препарата в исключительных экстренных случаях [1].

Препараты моноклональных антител: сотровимаб, бектеловимаб, тиксагевимаб/цилгавимаб (коктейль антител для профилактического введения) и некоторые другие, произведенные различными фармкомпаниями, проходят клинические исследования и разрешены для экстренного использования в разных странах [43, 63]. Как было показано, сотровимаб (а также тиксагевимаб/цилгавимаб) сохраняет активность в отношении многих новых штаммов SARS-CoV-2, включая некоторые подвиды (BA.1 и BA.1.1) омикрона [15, 53], но проявляет низкую активность против подвида BA.2 [54]. Активность препарата в отношении нескольких штаммов коронавируса объясняют его способностью связываться с консервативным участком S-белка, содержащим гликан N343 [46].

По результатам рандомизированного клинического исследования, лечение этим препаратом пациентов из группы высокого риска снижало потребность в госпитализации и смертность по сравнению с плацебо [22]. В мае 2021 г. в США разрешено экстренное использование препарата, который в дальнейшем был рекомендован при заболеваниях легкой и средней степени тяжести для предотвращения госпитализации лиц из группы высокого риска. Сотровимаб получил разрешение на временное обращение в условиях пандемии в Российской Федерации (постановление Правительства РФ № 441 от 03.04.2020 г.). По результатам недавних исследований, проведенных в Сиднейском университете, сотровимаб вызвал мутации в рецептор-связывающем домене (PCD) S-белка дельта-штамма коронавируса, что сопровождалось развитием резистентности к препарату через 6–13 дней после начала применения у небольшого числа пациентов, у которых были выделены мутировавшие штаммы. Эффективность терапии сотровимабом у этих пациентов снижалась более чем в 100 раз [46].

Препараты моноклональных антител вводят внутривенно или подкожно, они рекомендовали при заболевании легкой и средней тяжести с риском прогрессирования заболевания и госпитализации. Эти препараты не предназначены для лечения тяжелых больных с потребностью в кислородной терапии и ИВЛ, так как могут ухудшить их состояние. Мутации в PCD S-белка приводят к развитию устойчивости коронавируса к препаратам моноклональных антител, в результате чего эффективность такой терапии резко снижается. Выяснено, что у подвида BA.2 штамма омикрон практически полностью отсутствует чувствительность к большинству препаратов моноклональных антител,

применяемых для лечения коронавирусной инфекции [15, 54].

С целью создания новых ЛС, препятствующих проникновению вируса в клетку, было обращено внимание на основную мишень бета-коронавирусов в организме человека, каковой для SARS-CoV-2 является мембранный фермент АПФ2, экстрацеллюлярный домен которого (эдАПФ2) тесно связывается с РСД S-белка. Для его замещения в качестве вирусной мишени был создан человеческий рекомбинантный растворимый рэдАПФ2 (своеобразная ловушка, decoy receptor), который эффективно связывает S-белок различных штаммов SARS-CoV-2 и других бета-коронавирусов. С помощью методов инженерии (произведены 3 мутации в структуре АПФ2) был значительно повышен аффинитет ($K_D < 1$ нМ) рэдАПФ2 к РСД S-белка [63].

В действии этого ЛС рассматривают несколько положительных факторов:

1. Связывание спайкового белка коронавируса с рэдАПФ2, обладающего к нему высоким аффинитетом, препятствует проникновению вируса в клетку.

2. Превращение ангиотензина II в ангиотензин 1-7 под действием рэдАПФ2 снижает уровень ангиотензина II и его отрицательное действие на сердце и сосуды, а также снижает высвобождение провоспалительных цитокинов и может предупредить развитие цитокинового шторма и повреждение органов, включая легкие, почки, сердце [63].

В экспериментах на трансгенных мышцах K18-hACE2, инфицированных различными штаммами SARS-CoV-2, включая омикрон, препарат рэдАПФ2-IgG₁ предупреждал повреждение легочных сосудов и развитие отека, а также повышал выживаемость мышей как при внутривенном [61], так и при ингаляционном введении [63].

Отечественный препарат, который нарушает проникновение вирусов в клетки человека, был разработан в 1970-е гг. во ВНИХФИ под наименованием “Арбидол” (в 2011 г. ему было присвоено международное непатентованное наименование (МНН) — “Умифеновир”). Арбидол обладает прямым противовирусным действием в отношении вирусов гриппа, препятствуя слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной [29]. В конце 2021 г. опубликованы результаты исследований взаимодействия арбидола с S-белком SARS-CoV-2, в результате чего происходит лизосомальная деградация этого белка и нарушается прикрепление вируса к клеткам человека [51].

Арбидол известен как ЛС для профилактики и лечения (на ранних стадиях) ОРВИ и гриппа [6]. В 2010 г. арбидол был включен в перечень ЖНВЛП как иммуномодулятор, а с 2011 г. — как противовирусное ЛС. Данные об эффективности арбидола при коронавирусной инфекции по результатам клинических испытаний, проведенных в КНР и Иране, противоречивы [16].

В качестве ЛС, препятствующих слиянию мембран клеток с оболочкой SARS-CoV-2, изучаются пептиды,

сконструированные на основе доменов HR1 и HR2 (heptad repeat domains) S₂-субъединицы спайкового белка. Во время слияния вирусной и клеточной мембран домен HR2 размещается в гидрофобных карманах, появляющихся на поверхности тримерного домена HR1 [31]. Успешным примером пептидного препарата, препятствующего проникновению вируса в клетку, является ЛС с анти-ВИЧ-активностью энфувиртид, который повторяет пептидную последовательность домена HR2 гликопротеина-41 (gp41) ВИЧ, ответственного за слияние оболочки вируса с клеточной мембраной. Такой же принцип – ингибирование пенетрации SARS-CoV-2 в клетки, взят за основу при создании пептидных препаратов, эффективных в отношении этого вируса [25, 31].

Еще один способ предупреждения проникновения вируса в клетку заключается в ингибировании клеточного фермента — трансмембранной сериновой протеазы типа 2 (TMPRSS2) [25]. Таким механизмом действия обладают камостата мезилат и нафамостата мезилат, ингибиторы сериновых протеаз, применяемые при остром панкреатите, а также при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови [26]. **Нафамостата мезилат** взаимодействует с Asp435 S₁-субъединицы вируса и серином каталитического центра TMPRSS2, вызывая образование реактивного комплекса, что нарушает действие этого фермента. Кроме того, по результатам исследований с применением докинга нафамостат с высоким аффинитетом связывался с белком нейрофилином-1, который по-видимому является еще одним рецептором для S-белка коронавируса [13].

Показано, что нафамостат эффективно подавляет слияние вирусной оболочки с мембранами эпителиальных клеток дыхательных путей и пенетрацию вируса в эти клетки в наномолярных концентрациях и в этом отношении приблизительно в 15 раз превышает активность камостата мезилата [25, 26]. В доклинических исследованиях нафамостата мезилат снижал смертность мышей, инфицированных SARS-CoV-2 [35].

Нафамостата мезилат изучается в Южной Корее и Японии под торговым наименованием нафабеллтан. По результатам клинических испытаний II фазы, проводимых в Российской Федерации, это ЛС способствовало выздоровлению пациентов с тяжелым течением COVID-19 [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью противовирусной терапии, в том числе, при новой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является ингибирование репродукции вируса в организме человека при минимальном воздействии на клетки организма, для чего должны быть выбраны соответствующие вирусные мишени. В качестве мишеней для ЛС рассматриваются неструктурные белки, участвующие в репликации вирусного генома, в первую очередь, РНК-зависимая РНК-полимераза, которая является наиболее консервативным фрагментом

вируса. Общность этого фермента для РНК-вирусов позволила начать использование ранее созданных ЛС из группы нуклеотидных ингибиторов РНК-полимеразы для специфической противовирусной терапии COVID-19. Изучение этих ЛС выявило несколько кандидатов на предмет дальнейшего исследования их эффективности при COVID-19, таких как ремдесивир, фавипиравир и молнупиравир. В механизме действия двух последних ЛС имеет значение не только их включение в цепь РНК вместо природных нуклеотидов и терминация этой цепи, но также вызываемый ими летальный мутагенез. Эти ЛС предназначены для лечения заболевания средней тяжести, так как выявлена их способность предотвращать развитие тяжелой симптоматики и ускорять выздоровление. Особенностью механизма действия ремдесивира является отсроченная (задержанная) терминация образующейся цепи РНК, которая позволяет избежать удаления аномального нуклеотида из этой цепи под действием вирусной экзонуклеазы. Российскими учеными с использованием механизма РНК-интерференции создан препарат МИР-19, который вызывает блокаду синтеза РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Другой мишенью для ЛС, эффективных при COVID-19, является главная протеаза (Mpro), которая разделяет длинную полипептидную цепь на неструктурные белки, в том числе входящие в состав репликационно-транскрипционного комплекса. Ингибитор этого фермента нирматрелвир (PF-07321332) является активным ингредиентом препарата паксловид, который проходит завершающие стадии клинических исследований.

Структурный S-белок служит мишенью для противовирусных ЛС, препятствующих проникновению вируса в организм человека. Для воздействия на эту мишень были созданы препараты моноклональных антител, которые по результатам клинических исследований снижают потребность в госпитализации и риск смерти. Рассматриваются и другие подходы, связанные с воздействием на S-белок, а также с ингибированием клеточных ферментов, вызывающих его разделение на субъединицы и активацию. В перспективе обсуждаются возможности моделирования мишеней SARS-CoV-2 в организме человека с целью создания “ловушек” (decoy-рецепторов) для S-белка вируса. Создание новых более эффективных и безопасных противовирусных ЛС, действующих на различные стадии репродукции SARS-CoV-2, является целью дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0%20COVID-19%20V15.pdf>
2. Е. Н. Карева, В. А. Булгакова, С. Ю. Сереброва и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **84**(3), 28 – 40 (2021); doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-28-40.
3. Ю. В. Мареев, В. Ю. Мареев, *Кардиология*, **60**(4), 4 – 9 (2020); doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1122.
4. Регистрационное удостоверение МИР-19 в Государственном реестре лекарственных средств России; <https://grls.minzdrav.ru/GrlsView.v2.aspx?routingGuid=bb62a3b8-7b38-4d71-aa9b-51660813a32a>
5. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **83**(4), 43 – 44 (2020); doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-43-44.
6. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 13 изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2021), сс. 627 – 641.
7. I. Alam, A. A. Kamau, M. Kulmanov, et al., *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **10**(2020); doi: 10.3389/fcimb.2020.00405.
8. N. A. Ashour, A. A. Elmaaty, A. A. Sarhan, et al., *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 685 – 715 (2022); doi: 10.2147/DDDT.S354841.
9. C. C. Bergmann, R. H. Silverman, *Cleve. Clin. J. Med.*, **87**(6), 321 – 327 (2020); doi: 10.3949/cjcm.87a.20047.
10. M. Bianchi, D. Benvenuto, M. Giovanetti, et al., *Biomed. Res. Int.*, 4389089 (2020); doi: 10.1155/2020/4389089.
11. J. Blaising, S. J. Polyak, E.-I. Pêcheur, *Antiviral Res.*, **107**, 84 – 94 (2014); doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
12. M. P. O'Brien, E. Forleo-Neto, N. Sarkar, et al., *JAMA*, **327**(5), 432 – 441 (2022); doi: 10.1001/jama.2021.24939.
13. H. Charoute, Z. Elkarhat, L. Elkhatabi, et al., *VirusDis.*, **33**, 23 – 31 (2022); doi: 10.1007/s13337-021-00751-x
14. Clinical Efficacy of Nafamostat Mesylate for COVID-19 Pneumonia. Treatment Effect of Nafamostat Mesylate in Patients with COVID-19 Pneumonia: Open Labelled Randomized Controlled Clinical Trial. <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04418128?ysclid=l38my1wuv0>
15. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health (NIH). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
16. I. A. Darazam, S. Shokouhi, M. Mardan, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **99**, 107969 (2021); doi: 10.1016/j.intimp.2021.107969.
17. J. Emrani, M. Ahmed, L. Jeffers-Francis, et al., *Int. J. Biol. Macromol.*, **193**(Pt B), 1249 – 1273 (2021); doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.172.
18. Q. Fernandes, V. P. Inchakalodya, M. Merhi, et al., *Ann Med.*, **54**(1), 524 – 540 (2022); doi: 10.1080/07853890.2022.2031274
19. M. Ghasemnejad-Berenji, S. Pashapour, *Drug Res. (Stuttg.)*, **71**(3), 166 – 170 (2021); doi: 10.1055/a-1296-7935.
20. C. J. Gordon, E. P. Tchesnokov, R. F. Schinazi, et al., *J. Biol. Chem.*, **297**(1), 100770 (2021); doi: 10.1016/j.jbc.2021.100770.
21. M. Götze, *Curr. Opin. Virol.*, **49**, 81 – 85 (2021); doi: 10.1016/j.coviro.2021.04.014.
22. A. Gupta, Y. Gonzalez-Rojas, E. Juarez, *N. Engl. J. Med.*, **385**, 1941 – 1950 (2021); doi: 10.1056/NEJMoa2107934.
23. S. M. R. Hashemian, T. Farhadi, A. A. Velayati, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, **19**(8), 1029 – 1037 (2021); doi: 10.1080/14787210.2021.1866545.
24. S. M. R. Hashemian, M. H. Pourhanifeh, M. R. Hamblin, *Biomedicine & Pharmacother.*, **146**, 112517 (2022); doi: 10.1016/j.biopha.2021.112517.
25. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al., *Cell*, **181**(2), 271 – 280.e8 (2020); doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
26. M. Hoffmann, S. Schroeder, H. Kleine-Weber, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **64**(6), e00754 – 20 (2020); doi: 10.1128/AAC.00754-20.
27. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Pöhlmann, *Mol. Cell*, **78**(4), 779 – 784.e5 (2020); doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.

28. F. Kabinger, C. Stiller, J. Schmitzová, et al., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **28**(9), 740 – 746 (2021); doi: 10.1038 / s41594-021-00651-0.
29. R. U. Kadam, I. A. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**(2), 206 – 214 (2017); doi: 10.1073 / pnas.1617020114.
30. S. B. Kadam, G. S. Sukhramani, P. Bishnoi, et al., *J. Basic Microbiol.*, **61**(3), 180 – 202 (2021); doi: 10.1002 / jobm.202000537.
31. M. Kandeel, M. Yamamoto, H. Tani, et al., *Biomol. Ther. (Seoul)*, **29**(3), 282 – 289 (2021); doi: 10.4062 / biomolther.2020.201.
32. M. Khaitov, A. Nikonova, I. Shilovskiy, et al., *Allergy*, **76**(9), 2840 – 2854 (2021); doi: 10.1111 / all.14850.
33. S. Khan, M. S. Shafiei, C. Longoria, et al., *eLife*, **10**, e68563 (2021); doi: 10.7554 / eLife.68563.
34. J. Lan, J. Ge, J. Yu, et al., *Nature*, **581**(7807), 215 – 220 (2020); doi: 10.1038 / s41586-020-2180-5.
35. K. Li, D. K. Meyerholz, J. A. Bartlett, et al., *mBio*, **12**(4), e00970 – 21 (2021); doi: 10.1128 / mBio.00970-21.
36. K. Maheden, B. Todd, C. J. Gordon, et al., *Enzymes*, **49**, 315 – 354 (2021); doi: 10.1016 / bs.enz.2021.07.002.
37. I. Malík, J. Čižmárik, G. Kováč, et al., *Ceska Slov. Farm.*, **70**(1), 18 – 25 (2021).
38. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA. <https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>
39. K. Naydenova, K. W. Muir, L.-F. Wu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**(7), e2021946118 (2021); doi: 10.1073 / pnas.2021946118.
40. D. V. Parums, *Med. Sci. Monit.*, **28**, e935952 (2022); doi: 10.12659 / MSM.935952.
41. Pfizer Newsletter, November 5th, 2021. Pfizer's novel COVID-19 oral antiviral treatment paxlovid. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>.
42. B. G. G. Pinto, A. E. R. Oliveira, Y. Singh, et al., *J. Infect. Dis.*, **222**(4), 556 – 563 (2020); doi: 10.1093 / infdis / jiaa332.
43. D. Pinto, Y.-J. Park, M. Beltramello, *Nature*, **583**(7815), 290 – 295 (2020); doi: 10.1038 / s41586-020-2349-y.
44. F. Pourkarim, S. Pourtaghi-Anvarian, H. Rezaee, *Pharmacol. Res. Perspect.*, **10**(1), e00909 (2022); doi: 10.1002 / prp2.909.
45. A. J. Pruijssers, A. S. George, A. Schäfer, et al., *Cell Rep.*, **32**(3), 107940 (2020); doi: 10.101016 / j.celrep.102020.107940.
46. R. Rockett, K. Basile, S. Maddocks, et al., *N. Engl. J. Med.*, **386**(15), 1477 – 1479 (2022); doi: 10.1056 / NEJMc2120219.
47. D. Rubin, K. Chan-Tack, J. Farley, et al., *N. Engl. J. Med.*, **383**(27), 2598 – 2600 (2020); doi: 10.1056 / NEJMp2032369.
48. A. Serra, M. Fratello, A. Federico, *Brief Bioinform.*, **23**(1), bbab507 (2022); doi: 10.1093 / bib / bbab507.
49. J. Shang, Y. Wan, C. Luo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**(21), 11727 – 11734 (2020); doi: 10.1073 / pnas.2003138117.
50. A. Shannon, B. Selisko, N. T. T. Le, et al., *Nat. Commun.*, **11**, 4682 (2020); doi: 10.1038 / s41467-020-18463-z.
51. A. Shuster, D. Pechalrieu, C. B. Jackson, et al., *ACS Chem. Biol.*, acschembio.1c00756 (2021); doi: 10.1021 / acschembio.1c00756.
52. A. K. Singh, A. Singh, R. Singh, A. Misra, *Diabetes Metab. Syndr.: Clin. Res. & Rev.*, **15**(6), 102329 (2021); doi: 10.1016 / j.dsx.2021.102329.
53. E. Takashita, N. Kinoshita, S. Yamayoshi, et al., *N. Engl. J. Med.*, **386**(10), 995 – 998 (2022); doi: 10.1056 / NEJMc2119407.
54. E. Takashita, N. Kinoshita, S. Yamayoshi, et al., *N. Engl. J. Med.*, **386**(15), 1475 – 1477 (2022); doi: 10.1056 / NEJMc2201933.
55. M. Thoms, R. Buschauer, M. Ameismeier, et al., *Science*, **369**(6508), 1249 – 1255 (2020); doi: 10.1126 / science.abc8665.
56. I. Vicenti, M. Zazzi, F. Saladini, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **31**(4), 325 – 337 (2021); doi: 10.1080 / 13543776.2021.1880568.
57. P. V'kovski, A. Kratzel, S. Steiner, et al., *Nat. Rev. Microbiol.*, **19**(3), 155 – 170 (2021); doi: 10.1038 / s41579-020-00468-6.
58. A. C. Walls, Y.-J. Park, M. A. Tortorici, et al., *Cell*, **181**(2), 281 – 292 (2020); doi: 10.1016 / j.cell.2020.02.058.e1-e6.
59. W. Yin, C. Mao, X. Luan, et al., *Science*, **368**(6498), 1499 – 1504 (2020); doi: 10.1126 / science.abc1560.
60. R. Yu, P. Li, *J. Virol. Methods*, **301**, 114424 (2022); doi: 10.1016 / j.jviromet.2021.114424.
61. L. Zhang, S. Dutta, S. Xiong, et al., *Nat. Chem. Biol.*, **18**(3), 342 – 351 (2022); doi: 10.1038 / s41589-021-00965-6.
62. L. Zhang, D. Lin, X. Sun, *Science*, **368**(6489), 409 – 412 (2020); doi: 10.1126 / science.abb3405.
63. L. Zhang, K. K. Narayanan, L. Cooper, et al., *bioRxiv*, 2022.03.28.486075 (2022); doi: 10.1101 / 2022.03.28.486075 Preprint.
64. O. P. Zhirmov, *Biochemistry (Mosc.)*, **85**(5), 523 – 530 (2020); doi: 10.1134 / S0006297920050016.
65. Y. Zhu, F. Feng, G. Hu, et al., *bioRxiv*, 2020.2008.2025.266775 (2020); doi: 10.1101 / 2020.08.25.266775

Поступила 22.04.22

PHARMACOLOGICAL AGENTS WITH ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST CORONAVIRUS SARS-CoV-2

D. A. Enikeeva^{1,*} and N. G. Bondarchuk^{1,**}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Bolshaya Pirogovskaya 2/4, Moscow, 119435 Russia; mma-pharm@mail.ru

* e-mail: dilara.enikeeva@mail.ru

Data concerning the structure and reproduction of SARS-CoV-2 in human cells are presented and the possible targets for specific antiviral agents are considered. Some antiviral agents acting as inhibitors of RNA-dependent RNA-polymerase and main protease, and inhibitors of virus attachment and entry are discussed in view of their mechanism of action, activity in cell culture, animal experiments and their safety and effectiveness in clinical trials against COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; RNA-dependent RNA polymerase; remdesivir; molnupiravir; favipiravir; paxlovid; MIR-19; nafamostat; monoclonal antibodies; S-protein.