

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19

С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова, А.А. Шатилов, А.В. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай, М.Р. Хайтов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; отдел молекулярной иммунологии; Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

РЕЗЮМЕ. Эпидемия, связанная с новым коронавирусом Sars-CoV-2, поразила практически все страны земного шара, и надежных лечебных средств от этой инфекции пока не существует. Многие лаборатории в мире в настоящее время ведут интенсивные экспериментальные и теоретические исследования с целью поиска эффективных препаратов, специфичных для этого заболевания (COVID-19), но, к сожалению, может потребоваться много времени, прежде чем новые лекарства появятся в клинической практике. Один из самых популярных подходов основан на возможности использования для лечения существующих препаратов, одобренных правительственными медицинскими организациями. Их выбор основан на скрининге, в основе которого лежит использование компьютерных моделей, оценивающих специфическое связывание (минимизация энергии связывания) таких препаратов с молекулами-мишенями, важных для жизненного цикла. Так, ряд известных противовирусных препаратов против ВИЧ, гепатита С, выбранных подобным образом, оказывали противовирусный эффект *in vitro*, но их клиническая эффективность была невысокой. Следует подчеркнуть, что тяжелая форма клинического проявления заболевания представляет собой острый респираторный дистресс-синдром, опосредованный окислительным стрессом и агрессивной иммунной атакой на собственные клетки. В этой связи применение соединений с высокой антиоксидантной активностью может иметь преимущества как в профилактическом, так и в лечебном плане. Существует огромный спектр природных соединений, включая препараты официальной и традиционной медицины, которые представляют неограниченный потенциал, в том числе для терапии вирусных заболеваний. Основным преимуществом подобных соединений является их низкая токсичность. В данном обзоре мы постарались сделать акцент на клинические и фармакологические свойства природных веществ, преимущественно флавоноидов, которые могут стать перспективными препаратами для лечения и профилактики COVID-19. В обзор включена информация о возможных мишенях вируса и противовирусных препаратах. Большое внимание уделено вопросу ингибирования вирусной активности. На основе литературных данных, в том числе о структурных особенностях различных соединений, сделан прогноз о перспективности использования данных соединений в качестве ингибиторов вирусной активности, а также в качестве противовоспалительных средств для терапии COVID-19. Важным этапом при анализе соединений было изучение возможности их взаимодействия с клеточными мишенями вируса, а также способности связывания с белками самого вируса Sars-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусные препараты, флавоноиды, лечение, антиоксиданты

Для цитирования: С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова, А.А. Шатилов, А.В. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай, М.Р. Хайтов. Перспективные соединения из природных источников для терапии COVID-19. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):18-25. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

Promising compounds from natural sources against COVID-19

S.M. Andreev, N.N. Shershakova, K.V. Kozhikhova, A.A. Shatilov, A.V. Timofeeva, E.A. Turetskiy, D.A. Kudlay, M.R. Khaitov

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Department of Molecular immunology; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT. The epidemic associated with the new Sars-CoV-2 coronavirus has affected almost all countries of the world and no reliable treatment for this infection exists yet. Many laboratories in the world are currently conducting intensive experimental and theoretical/in silico studies to find effective drugs specific for this disease (COVID-19), but unfortunately, it may take a long time before new drugs appear in the clinical practice. One of the currently widely accepted approaches for finding active compounds is based on the possibility of using existing drugs approved by government medical organizations

Для корреспонденции

Андреев Сергей Михайлович, кандидат химических наук, заведующий лабораторией пептидных иммуногенов
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
E-mail: sm.andreev@ncii.ru
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

Статья поступила 02.06.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

(as the FDA). Their choice is based on screening, based on the use of computer models that evaluate the specific binding (energy minimization) of such drugs to target molecules that are important for the life cycle. Thus, a few well-known antiviral drugs against HIV, hepatitis C and others selected on this basis exerted an antiviral effect *in vitro*, but their real effectiveness was far from expected. It should be emphasized that the severe clinical manifestation of the disease is an acute respiratory distress syndrome, mediated by oxidative stress and an aggressive immune attack on its own cells. In this regard, the use of compounds with high antioxidant activity could have advantages both prophylactically and medically. There is a huge range of natural compounds, including official and traditional medicine, which represent valuable unlimited potential for COVID-19 therapy, the advantage of such compounds in their low toxicity. In this review, we tried to focus on the clinical and pharmacological properties of natural substances, mainly flavonoids, which can become promising drugs for the treatment and prevention of COVID-19. The review includes information on possible virus targets and antiviral drugs. Much attention is paid to the question of inhibition of viral activity. Based on published data, including structural features of various compounds, a prediction is made about the prospects of using these compounds as inhibitors of viral activity, as well as anti-inflammatory drugs for the treatment of COVID-19. An important step in the analysis of compounds was the study of the possibility of their interaction with cellular targets of the virus, as well as the ability to bind to the proteins of the Sars-CoV-2 virus itself.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral drugs, flavonoids, treatment, antioxidants

For citation: S.M. Andreev, N.N. Shershakova, K.V. Kozhikhova, A.A. Shatilov, A.V. Timofeeva, E.A. Turetskiy, D.A. Kudlay, M.R. Khaitov. Promising compounds from natural sources against COVID-19. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):18-25. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1362>

Введение

Ввиду эпидемии, охватившей практически все страны, многие лаборатории в мире в настоящее время проводят интенсивные экспериментальные и теоретические исследования, целью которых является поиск эффективных лекарственных средств против COVID-19. Поскольку уже многое известно о жизненном цикле вируса, структуре вириона Sars-CoV-2, клеточных рецепторах и механизме его вхождения в клетку, предпринимаются попытки теоретически (*in silico*) осуществить отбор перспективных препаратов из уже существующих лекарственных средств, одобренных государственными медицинскими организациями.

Возможные мишени для вируса SARS-CoV-2 и противовирусные препараты

Вирионы оболочечного вируса Sars-CoV-2 (60–160 нм) содержат одноцепочечную РНК и 4 структурных белка: S (поверхностные шипы), E (оболочка), M (мембрана) и N (нуклеокапсид). Белок S отвечает за связывание вируса с клеткой-хозяином и слияние с ней [1]. Субъединица S1 содержит рецептор-связывающий домен (RBD), который имеет только 40% идентичность аминокислот с другими SARS-CoV, в то время как субъединица S2 отвечает за слияние вирусной и клеточной мембран. RBD SARS-CoV-2 обладает примерно в 10–20 раз более высокой аффинностью связывания с рецептором, чем у белка SARS-CoV (возбудителя атипичной пневмонии, 2002 г., Китай) [2]. Это может отражаться на способности вируса связываться с клеткой-хозяином, возможно, обуславливая высокую контагиозность SARS-CoV-2. Вирусная РНК (геном около 30 т.п.н.) кодирует неструктурные белки, наиболее важным из

которых является основная химотрипсин-подобная протеаза (Mpro; 3CLpro, nsp5), папаин-подобная протеаза (PLpro, nsp3), геликазы и РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp). Протеазы Mpro и PLpro должны перерабатывать вирусный полипротеин в функциональные единицы, необходимые для репликации и упаковки вируса [3, 4]. В настоящее время значительный интерес вызывают протеазы Mpro, структура которых является относительно консервативной [5], и ACE-2 в качестве основного рецептора.

В настоящее время исследователи сосредоточены на поиске и отборе противовирусных препаратов, в том числе ингибиторов вирусной активности, которые могут блокировать проникновение вируса в клетку, и ферментов, которые важны для жизненного цикла вируса. Выбор делается в пользу одобренных FDA лекарственных средств. Они включают многочисленные противовирусные препараты, антибиотики и другие соединения. Потенциальная активность, сродство к клеточным мишеням, оценивается при помощи компьютерного моделирования (молекулярная динамика и стеклинг) ввиду отсутствия доступных экспериментальных моделей заболевания. Среди этих отобранных препаратов – аналоги интерферона, лопинавир, ритонавир, симепревир, паритапревир, фавипиравир, ремдесивир, гидроксихлорохин, азитромицин и другие, причем многие из них используются для лечения СПИД и гепатита С, а также малярии [6–9]. Клиническая эффективность данных соединений при терапии COVID-19 в настоящее время находится в стадии изучения [10]. В одной из недавних работ было проведено сравнительное *in silico* исследование 2500 небольших молекул, перечисленных в одобренной FDA базе лекарств, с использованием

быстрого аналитического протокола для поиска потенциальных ингибиторов Mpro. В результате были идентифицированы 15 перспективных соединений со значительной потенциальной активностью, и среди них дипиридамола имел самый высокий индекс эффективности [11].

Более того, эксперименты по его связыванию с рекомбинантным Mpro (на Biacore) показали очень высокий аффинитет. Эксперименты показали, что лекарство уменьшало воспаление, вызванное SARS-CoV-2, а его механизм был связан с сигналингом на NF- κ B. Клинические испытания (1-й этап, 31 пациент с COVID-19) продемонстрировали значительные клинические результаты [11]. Как известно, лекарственное средство на основе дипиридамола является коронарным вазодилататором, однако было показано, что оно также повышает неспецифичную резистентность против широкого спектра вирусов [12, 13].

В работе иранских исследователей методом молекулярного докинга был проведен скрининг 6654 соединений на предмет их связывания с основной вирусной протеазой с учетом порога связывания $< -7,7$ ккал/моль. Дополнительными критериями для отбора были отсутствие явных побочных эффектов и доступность на рынке. В результате был отобран препарат на основе цинансерина – вещества с ароматической резонансной структурой [14].

Препараты барицитиниб, федратиниб и руксолитиниб (Baricitinib, Fedratinib, Ruxolitinib) являются мощными и селективными ингибиторами Янус-киназ (посредники секреции цитокинов), применяемыми при ревматоидном артрите и миелофиброзе. Все три соединения являются сильными противовоспалительными средствами и как ингибиторы передачи сигналов JAK могут оказать эффективными средствами, способными подавлять «цитокиновый шторм», часто наблюдаемый у больных с COVID-19. Из этой группы соединений барицитиниб является наиболее перспективным, поскольку у него удобный способ применения (перорально, один раз в сутки) и отсутствуют серьезные побочные эффекты. Основным побочным эффектом, который проявляется только при длительном применении (в течение нескольких лет), является развитие инфекции верхних дыхательных путей. Применение барицитиниба для терапии COVID-19 не предполагает длительного приема препарата [15, 16].

Следует отметить, что многие из перечисленных выше противовирусных лекарственных средств должны применяться с осторожностью и под наблюдением врача, поскольку эффективность их против COVID-19 пока не доказана. Так, например, противомаларийный препарат гидроксихлорохин, ставший широко известным благодаря французским исследованиям, не проявил достаточной активности при лечении COVID-19, по данным китайских исследователей [17], и он может быть небезопасным

для людей с нарушением сердечного ритма, а также с проблемами в функции почек и печени. Тем не менее FDA и Минздрав России недавно одобрили использование гидроксихлорохина в качестве лекарственного средства для ряда пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Разработка новых препаратов против SARS-CoV-2 представляется довольно сложной задачей, требующей больших ресурсов и времени, выполнения этапов доклинических и клинических испытаний. Однако, зная особенности патогенетического механизма развития коронавирусной инфекции, можно провести анализ имеющихся лекарственных средств, которые, возможно, будут блокировать процессы развития инфекции не только на уровне взаимодействия с вирусной частицей, но и на уровне поддержания защитных механизмов организма-хозяина. Острый респираторный дистресс-синдром и повреждение легких, вызванные SARS-CoV-2, зависят от активации окислительного стресса, который запускает выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин [interleukin (IL)]-1 β , IL-8, IL-18, IL-6, интерферон (ИФН) и фактор некроза опухоли (ФНО)- α [18]. Нейтрофилы и макрофаги генерируют специальные окисляющие молекулы через систему NADPH для борьбы с чужеродными антигенами, но их избыточность приводит к повреждению многих нормальных клеток [19]. IL-1 β и IL-18 вместе с каспазой-1 запускают форму гибели клеток, называемую пироптозом, который в отличие от апоптоза является провоспалительной формой [20, 21]. Например, при гриппозной инфекции пироптоз, также стимулируемый интерфероном, наблюдается на поздней стадии заболевания и вызывает гибель эпителиальных клеток [22]. Передача сигналов Toll-подобного рецептора (Toll-like receptor) TLR-4 является ключевым этапом заболевания, который контролирует степень тяжести индуцированного острого повреждения легких и продуцирование окисленных фосфолипидов, потенциально способных вызывать повреждение легких и выработку цитокинов макрофагами легких, что наблюдалось у всех протестированных пациентов на ранней стадии SARS-инфекции [23]. К сожалению, патогенез развития COVID-19 и молекулярные механизмы вирус-индуцированного острого воспаления легких остаются еще не вполне ясными. Однако, проводя аналогию с развитием заболеваний, вызываемых другими коронавирусами, очевидно, что острое воспаление всегда сопровождается выработкой большого количества провоспалительных цитокинов, повреждением и гибелью клеток легочного эпителия, что нередко приводит к летальному исходу. Учитывая отсутствие эффективной противовирусной терапии при COVID-19, поиск соединений, которые могут ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, является актуальной задачей. Таким образом, при осуществ-

влении поиска перспективных терапевтических препаратов важно обращать внимание на лекарственные средства и природные соединения, а также их модификации, в том числе на вещества растительного происхождения: полифенолы, терпеноиды и каротиноиды, которые обладают антиоксидантными свойствами [24]. Следует отметить, что существует ряд известных противовирусных препаратов, которые имеют ароматическую/полифенольную структуру и могут также обладать антиоксидантной активностью [25]. С древних времен растения были бесценным источником традиционных лекарств, многие из которых проверены на эффективность не одним поколением людей.

Прогнозирование возможных ингибиторов среди антиоксиданто растительного происхождения

Поиск потенциальных ингибиторов протеазы Mpro (среди терпеноидных соединений), источником которых являются растения, с использованием методов молекулярной динамики и докинга был предпринят иранским исследователем. Обнаружено 9 перспективных веществ, среди которых наиболее высокой константой связывания обладал гинкголид А из Гинкго Билоба. Расчеты показали, что он способен специфически связываться с аминокислотами в активном центре вирусной Mpro и обладает ингибирующим действием [26].

В середине марта 2020 г. китайские исследователи опубликовали препринт [27], сообщавший, что, кроме клеточного рецептора ACE-2 для Sars-CoV-2, существует еще один рецептор – CD147. Доказательством являлось то, что гуманизованное антитело против CD147 значительно ингибировало проникновение вируса в клетки хозяина, взаимодействие CD147 с белком шипа вириона показало высокую степень связывания ($1,85 \times 10^{-7}$ M). Данные были подтверждены также методом коиммунопреципитации, иммуноферментным анализом и результатами иммуноэлектронной микроскопии. Открытие новой мишени всегда открывает возможности для разработки новых специфических лекарств. Предпринятая нами проверка вероятных низкомолекулярных лигандов-ингибиторов для CD147 (исключая малодоступные) установила, что таким лигандом может быть Байкалин или Байкалеин (его агликон – без гликозидной части), являющийся флавоноидным компонентом такого многолетнего травянистого растения, как Байкальский шлемник (*Scutellaria baicalensis*), который к тому же обладает выраженной антиоксидантной активностью [28]. Ранее показано, что Байкалин оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1, ФНО- α), ответственных за выработку оксида азота, циклооксигеназы, липоксигеназы, а также хемотаксис, играющий ключевую роль в развитии воспалительных реакций (рекрутинг лейкоцитов) [29], в том числе при COVID-19.

Экстракт корня шлемника с древних времен используется в традиционной китайской медицине как омолаживающее средство, кроме того, он стимулирует работу мозга, оказывает противоопухолевое действие и улучшает работу сердечно-сосудистой системы. Важно отметить, что фенольная структура агликона Байкалина имеет некоторое сходство с молекулой ресвератрола, мощного антиоксиданта, который в свою очередь проявляет выраженную активность против инфекции Mers-CoV [30, 31]. Кроме Байкалина, шлемник содержит много других полезных антиоксидантов. Мы не исключаем, что такие соединения, как Вогонин, Ороксиллин, Необайкалеин и Хризин, могут оказывать противовирусный эффект при инфекции, вызванной Sars-CoV-2. Таким образом, экстракт *Scutellaria baicalensis* может служить неоценимым источником потенциально полезных соединений для профилактики и лечения COVID-19.

Интересно, что вскоре после выдвинутого нами данного предположения (в середине марта текущего года) появилось сообщение китайских коллег, датированное 10.04.2020 г., указывающее на то, что основной компонент *Scutellaria baicalensis*, Байкалеин, подавляет активность SARS-CoV-2 протеазы Mpro *in vitro* при довольно низкой концентрации ($IC_{50}=0,39$ мкМ). При этом активность других соединений, выделенных из иных растительных источников, оказалась заметно ниже [32]. Интересно, что еще 8 лет назад опубликована работа, в которой сходные соединения, Scutellarein и Myricetin, демонстрировали активность против SARS-коронавирусной геликазы [33, 34].

Еще одно доказательство того, что флавоноиды могут ингибировать коронавирусную инфекцию, следует из статьи, опубликованной еще до эпидемии коронавируса. Работа описывает 3-изофеафлавин-3-галлат, мощный природный антиоксидант черного чая, который способен *in vitro* ингибировать протеазу коронавируса SARS-CoV ($IC_{50}=7$ мкМ). Экстракты черного чая также обладали сходной активностью [35]. Поскольку есть ряд доказательств того, что инфекция Sars-CoV-2 может передаваться через кишечный тракт [36], демонстрация такой вируснейтрализующей активности у черного чая может быть очень важна. Но нужно отметить, что степень проникновения теафлавина через кишечник в кровь является довольно низкой.

Известно, что растительный компонент, Ресвератрол, обеспечивающий защиту растений от бактерий и грибковых инфекций, является сильным антиоксидантом, противовоспалительным и противоопухолевым агентом. Оказалось, что он способен значительно тормозить развитие инфекции MERS-CoV в системе *in vitro* [37]. Авторы данной работы показали, что механизм ингибирования предположительно связан с улучшением сигналинга через Sirtuin 1 (гистоновая деацетилаза), репарацией ДНК, снижением уровня

апоптоза и воспалительного стресса, вызванных провоспалительными цитокинами.

В другой работе, посвященной анализу возможных репрессоров генов ACE-2 и FURIN на трансгенных моделях, протестировано множество различных соединений. Показано, что такое вещество, как кверцетин, который является полифенолом из флавоноидной группы, предположительно способен блокировать связывание вируса CoV-2 с рецептором ACE2, ингибируя тем самым его проникновение в клетку [38, 39]. Ранее были проведены эксперименты, демонстрирующие также репарирующие способности Кверцетина при высоком уровне окислительного повреждения [40].

Другие перспективные ингибиторы

Одним из перспективных ингибиторов развития COVID-19 является такое вещество, как мелатонин, который известен в качестве регулятора циркадного ритма у различных организмов, включая бактерии, простейших, растения, грибы, беспозвоночных. Кроме того, он обладает также антиоксидантной активностью, нейтрализуя свободные радикалы, модулируя как про-, так и противовоспалительный ответ [41]. Было также обнаружено, что мелатонин может быть эффективен при вирусных инфекциях в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [42]. Его противовирусная активность была показана относительно вируса гриппа: мелатонин значительно снижал выработку ФНО- α , IL-6 и ИФН- γ и одновременно повышал уровни IL-10 и трансформирующего фактора роста [transforming growth factor (TGF)]- β [43]. При остром повреждении легких и респираторном дистресс-синдроме мелатонин улучшал клиническую картину, подавляя воспаление за счет воздействия на воспалительную систему NLRP3 (инфламмосома). Показано, что мелатонин нарушает патологический цикл, образованный цитокином IL-1 β в сочетании с воспалительной патологией, ингибирующей активацию передачи сигналов через NF- κ B и продукцию митохондриальных АФК [44, 45]. До сих пор нет сообщений о применении мелатонина у пациентов с COVID-19. Его применение для лечения других заболеваний показало многообещающие результаты, так как оно заметно снижало уровни циркулирующих цитокинов [46]. Показано, что мелатонин успешно ингибирует пневмонию и защищает макрофаги от пироптоза, имеет высокий профиль безопасности, что свидетельствует о том, что он может быть эффективным агентом, способным бороться с окислительным стрессом, вызванным Sars-CoV-2 [45, 46].

Еще одним перспективным агентом является декспантенол (провитамин В₅), поскольку он обладает выраженной способностью ингибировать выброс нейтрофилами в бронхоальвеолярный смыв цитокинов ФНО- α и IL-6 под действием липополисахаридов. Таким образом, декспантенол может предотвращать развитие острого повреждения легких за

счет своей антиоксидантной активности [47]. Следует отметить, что в недавней публикации китайских исследователей описано, что скорость репликации SARS-CoV-2 в 3–4 раза выше, чем у SARS-CoV, и антагонисты против основных медиаторов воспаления, таких как IL-6, могут быть весьма эффективны при условии избегания чрезмерного подавления врожденного иммунного ответа [48].

В ряду перспективных терапевтических агентов можно также отметить аллотропную модификацию углерода, фуллерен C60, который обладает сильными электрон-акцепторными свойствами и способен эффективно поглощать/нейтрализовать свободные радикалы. Водорастворимые производные фуллерена C60 также показывают мощный антиоксидантный эффект, включая также ярко выраженные противовирусные свойства. Ряд соединений C60 способны ингибировать протеазу ВИЧ, предотвращая развитие инфекции [49, 50]. Конъюгат фуллерена с углеводами снижал патогенность вируса Эбола, связывая лектин DC-SIGN на макрофагах человека [51, 52]. Водорастворимый комплекс фуллерена с N-метилпирролидоном (ВРФ) демонстрировал выраженный противовирусный эффект относительно вирусов простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типа, а также цитомегаловируса человека (HCMV) [53]. Несмотря на то что механизм действия фуллерена C60 остается пока не совсем ясным, есть предположение, что эффекты фуллерена могут быть связаны с его антиоксидантной активностью и частично с его способностью непосредственно взаимодействовать с белками вируса, обуславливая вирулицидный эффект. Установлено, что C60-карбоксилатные производные также имели анти-HSV-эффект *in vitro* [54]. Фуллерен в форме нековалентного комплекса с поливинилпирролидоном известен как сильный поглотитель свободных радикалов. Он значительно ингибировал продукцию провоспалительных цитокинов, индуцируемых в синовиальных фибробластах, инфильтрирующих лимфоцитах и макрофагах при моделировании артрита у крыс [55]. Снижение ФНО- α , IL-6, IL-1 под действием гидроксильированного фуллерена было также показано на модели окислительного стресса *in vitro* в клетках со сверхэкспрессией рецепторов TLR2 в культуре перитонеальных макрофагов мыши [56]. Мы также показали, что на модели раннего воспаления водный раствор фуллерена C60 может модулировать экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО- α и IL-6 [57]. Следует отметить, что ни фуллерен, ни его производные пока не были одобрены для медицинского применения, но являются весьма перспективными противовоспалительными и противовирусными агентами. Испытания уже зарегистрированных противовирусных препаратов для терапии COVID-19 активно продолжаются, что, вероятно, ускорит поиск новых эффективных средств для лечения и профилактики данного заболевания.

Заключение

В настоящее время пандемия COVID-19 еще продолжается, ею охвачены практически все страны земного шара, инфицированы уже более 6 миллионов человек, при этом эффективная схема терапии заболевания не подобрана, а его патогенез находится в стадии изучения. Окислительный стресс, индуцированный коронавирусом, приводит к значительному изменению метаболических процессов, особенно в отношении иммунной системы. Растительные полифенольные соединения, естественные эндогенные агенты (мелатонин), а также некоторые синтетические вещества (фуллерен) обладают низкой токсичностью в сочетании с высокой антиоксидантной активностью. Кроме того, практически все описанные в работе вещества зачастую являются соединениями широкого спектра действия, и важным фактом является то, что некоторые из них способны проявлять не только антиоксидантный эффект, но обладают способностью специфически связываться с ключевыми для жизненного цикла коронавируса белками. Очевидно, что система терапии должна включать препараты как ингибирующие репликацию вируса, так и направленные на подавление продукции провоспалительных цитокинов. Но если сложно подавить репликацию вируса, то необходимо как можно быстрее устранить разрушительные последствия его жизнедеятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X, Zheng M, Chen L, Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*, 2020; in press. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
3. Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection. Book Chapter Host Factors in Coronavirus Replication. Berlin: Springer. 2017:42. DOI: 10.1007/82_2017_25.
4. Medhi B, Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, Kumar S, Bhattacharyya A, Kumar H, Bansal S. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian journal of pharmacology*. 2020;52(1):56-65. DOI: 10.4103/ijp.IJP_115_20.
5. Qamar MT, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CL^{pro} and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal*. 2020. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.009.
6. Yoshino R, Yasuo N, Sekijima M. Identification of key interactions between SARS-CoV-2 Main Protease and inhibitor drug candidates. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12009636.
7. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, Zhang B, Li X, Zhang L, Peng C, Duan Y, Yu J, Wang L, Yang K, Liu F, Jiang R, Yang X, You T, Liu X, Yang X, Bai F, Liu H, Liu X, Guddat LW, Xu W, Xiao G, Qin C, Shi Z, Jiang H, Rao Z, Yang H. Structure of M^{pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors *BioRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.26.964882.
8. Chakraborti S, Srinivasan N. Drug Repurposing Approach Targeted Against Main Protease of SARS-CoV-2 Exploiting 'Neighbourhood Behaviour' in 3D Protein Structural Space and 2D Chemical Space of Small Molecules. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12057846.v1.
9. Kumar Y, Singh H. In Silico Identification and Docking-Based Drug Repurposing Against the Main Protease of SARS-CoV-2, Causative Agent of COVID-19. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12049590.v1.
10. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, Smoot J, Gregg AC, Daniels AD, Jervey S, Albaiu D. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Central Science*. 2020;6(3):315-331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272.
11. Li Z, Li X, Huang Y, Wu Y, Liu R, Zhou L, Lin Y, Wu D, Zhang L, Liu H, Xu X, Yu K, Zhang Y, Cui J, Zhan C, Wang X, Luo H. FEP-based screening prompts drug repositioning against COVID-19. *BioRxiv preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.23.004580.
12. Tonew M, Tonew E, Mentel R. The antiviral activity of dipyrnidamole. *Acta virologica*. 1977;21(2):146-150.
13. Thomé MP, Borde C, Larsen AK, Henriques JAP, Lenz G, Escargueil AE, Maréchal V. Dipyrnidamole as a new drug to prevent Epstein-Barr virus reactivation. *Antiviral Research*. 2019;172:104615. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104615.
14. Durdagi S, Aksoydan B, Dogan B, Sahin K, Shahraki A. Screening of clinically approved and investigation drugs as potential inhibitors of COVID-19 main protease: A virtual drug repurposing study. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12032712.v1.
15. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
16. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combing antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet*. 2020;20(4):400-402. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
17. Chen Jun, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ*. 2020;49(2):215-219.
18. Smits SL, Brand JMA, Lang A, Leijten LME, Jcken WF, Amerongen G, Osterhaus ADME, Andeweg AC, Haagmans BL. Distinct severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury pathways in two different nonhuman primate species. *J Virol*. 2011;85(9):4234-4245. DOI: 10.1128/JVI.02395-10.
19. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. Book Chapter Antioxidants. 6 Nov 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85270.
20. Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, Mao DP, Dors M, Sarkar A, Warren SE, Wewers MD, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat Immunol*. 2010;11(12):1136-1142. DOI: 10.1038/ni.1960.
21. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN Electronic Journal*. 2020, in press. DOI: 10.2139/ssrn.3527420.
22. Lee S, Hirohama M, Noguchi M, Nagata K, Kawaguchi A. Influenza A virus infection triggers pyroptosis and apoptosis of respiratory epithelial cells through the type I interferon signaling pathway in a mutually exclusive manner. *J Virology*. 2018;92(14):e00396-18. DOI: 10.1128/JVI.00396-18.
23. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, Ermolaeva M, Veldhuizen R, Leung YH, Wang H, Liu H, Sun Y, Pasparakis M, Kopf M, Mech C, Bavari S, Peiris JS, Slutsky AS, Akira S, Hultqvist M, Holmdahl R, Nicholls J, Jiang C, Binder CJ, Penninger JM. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133:235-249. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
24. Baunthiyal M, Singh V, Dwivedi S. Insights of antioxidants as molecules for drug discovery. *Int J Pharm*. 2017;13:874-889. DOI: 10.3923/ijp.2017.874.889.
25. Bendary E, Francis RR, Ali HMG, Sarwat MI, Hady SE. Antioxidant and structure-activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds. *Ann Agric Sci*. 2013;58(2):173-181. DOI: 10.1016/j.aos.2013.07.002.
26. Shaghghi N. Molecular docking study of novel COVID-19 protease with low risk terpenoides compounds of plants. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11935722.v1.
27. Wang K, Chen W, Zhou Y, Lian J, Zhang Z, Du P, Gong L, Zhang Y, Cui H, Geng J, Wang B, Sun X, Wang C, Yang X, Lin P, Deng Y, Wei D, Yang X, Zhu Y, Zhang K, Zheng Z, Miao J,

- Guo T, Shi Y, Zhang J, Fu L, Wang Q, Bian H, Zhu P, Chen Z. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
28. Zhang X, Tang X, Liu H, Li L, Hou Q, Gao J. Autophagy induced by baicalin involves downregulation of CD147 in SMMC-7721 cells in vitro. *Onc Rep*. 2012;27:1128-1134. DOI: 10.3892/or.2011.1599.
 29. Tang Y, Zhou F, Luo Z, Li X, Yan H, Wang M, Huang F, Yue S. Multiple therapeutic effects of adjunctive baicalin therapy in experimental bacterial meningitis. *Inflammation*. 2010;33(3):180-188. DOI: 10.1007/s10753-009-9172-9.
 30. Lin S, Ho C, Chuo W, Li S, Wang TT, Lin C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1). DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8.
 31. Zhu J, Wang J, Sheng Y, Zou Y, Bo L, Wang F, Lou J, Fan X, Bao R, Wu Y, Chen F, Deng X, Li J. Baicalin Improves Survival in a Murine Model of Polymicrobial Sepsis via Suppressing Inflammatory Response and Lymphocyte Apoptosis. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e35523. DOI: 10.1371/journal.pone.0035523.
 32. Liu H, Ye F, Sun Q, Liang H, Li C, Lu R, Huang B, Tan W, Lai L. Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. *BioRxiv preprint*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.035824.
 33. Yu M, Lee J, Lee JM, Kim Y, Chin Y, Jee J, Keum Y, Jeong Y. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(12):4049-4054. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081.
 34. Keum Y, Jeong Y. Development of chemical inhibitors of the SARS coronavirus: Viral helicase as a potential target. *Biochemical Pharmacology*. 2012;84(10):1351-1358. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.012.
 35. Chen C, Lin CPC, Huang K, Chen W, Hsieh H, Liang P, Hsu JTA. Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3,3'-digallate (TF3). *Evidence-Based Compl Alter Med*. 2005;2(2):209-215. DOI: 10.1093/ecam/neh081.
 36. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335-337. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
 37. Lin S, Ho C, Chuo W, Li S, Wang TT, Lin C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):144. DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8.
 38. Glinisky G. Harnessing powers of genomics to build molecular maps of coronavirus targets in human cells: a guide for existing drug repurposing and experimental studies identifying candidate therapeutics to mitigate the pandemic COVID-19. *ChemRxiv Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12052512.
 39. Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, Zhang H, Luo H, Zhu L, Jiang P, Chen L, Shen Y, Luo M, Zuo G, Hu J, Duan D, Nie Y, Shi X, Wang W, Han Y, Li T, Liu Y, Ding M, Deng H, Xu X. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol*. 2004;78:11334-11339. DOI: 10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004.
 40. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharm*. 2008;585(2-3):325-337. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.03.008.
 41. Yu G, Kubota H, Okita M, Maeda T. The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS-stimulated bovine mammary epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178525. DOI: 10.1371/journal.pone.0178525.
 42. Silvestri M, Rossi GA. Melatonin: its possible role in the management of viral infections—a brief review. *Ital J Pediatrics*. 2013;39(1):61. DOI: 10.1186/1824-7288-39-61.
 43. Huang S, Liao C, Chen S, Shi L, Lin L, Chen Y, Cheng C, Sytwu H, Shang S, Lin G. Melatonin possesses an anti-influenza potential through its immune modulatory effect. *J Funct Foods*. 2019;58:189-198. DOI: 10.1016/j.jff.2019.04.062.
 44. Chen F, Jiang G, Liu H, Li Z, Pei Y, Wang H, Pan H, Cui H, Long J, Wang J, Zheng Z. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop. *Bone Res*. 2020;8(1):10. DOI: 10.1038/s41413-020-0087-2.
 45. Favero G, Franceschetti L, Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. *Int J Endocrin*. 2017;2017:1835195. DOI: 10.1155/2017/1835195.
 46. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
 47. Li-Mei W, Jie T, Shan-He W, Dong-Mei M, Peng-Jiu Y. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of dexpanthenol on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice. *Inflammation*. 2016;39(5):1757-1763. DOI: 10.1007/s10753-016-0410-7.
 48. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, Shuai H, Yang D, Hu B, Huang X, Zhang X, Cai JP, Zhou J, Yuan S, Kok KH, To KK, Chan IH, Zhang AJ, Sit KY, Au WK, Yuen KY. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020, Apr 9:ciaa410. DOI: 10.1093/cid/ciaa410.
 49. Friedman S, DeCamp D, Sijbesma R, Srdanov G, Wudl F, Kenyon G. Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification. *Journal of the American Chemical Society*. 1993;115(15):6506-6509. DOI: 10.1021/ja00068a005.
 50. Marchesan S, Da Ros T, Spalluto G, Balzarini J, Prato M. Anti-HIV properties of cationic fullerene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005;15(15):3615-3618. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.05.069.
 51. Muñoz A, Sigwalt D, Illescas BM, Luczkowiak J, Rodríguez-Pérez L, Nierengarten I, Holler M, Remy JS, Buffet K, Vincent SP, Rojo J, Delgado R, Nierengarten JF, Martín N. Synthesis of giant globular multivalent glycofullerenes as potent inhibitors in a model of Ebola virus infection. *Nature chemistry*. 2016;8(1):50-57. DOI: 10.1038/NCHEM.2387.
 52. Nierengarten I, Nierengarten JF. Fullerene sugar balls: a new class of biologically active fullerene derivatives. *Chemistry – An Asian Journal*. 2014;9(6):1436-1444. DOI: 10.1002/asia.201400133.
 53. Klimova R, Andreev S, Momotyuk E, Demidova N, Fedorova N, Chernoryzh Y, Yurlov K, Turetskiy E, Baraboshkina E, Shershakova N, Simonov R, Kushch A, Khaitov M, Gintsburg A. Aqueous fullerene C60 solution suppresses herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures. 2020;28(6):487-499. DOI: 10.1080/1536383X.2019.1706495.
 54. Kornev AB, Khakina EA, Troyanov SI, Kushch AA, Peregudov A, Vasilchenko A, Deryabin DG, Martynenko VM, Troshin PA. Facile preparation of amine and amino acid adducts of [60] fullerene using chlorofullerene C60Cl6 as a precursor. *Chemical Communications*. 2012;48(44):5461-5463. DOI: 10.1039/c2cc00071g.
 55. Yudoh K. Water-soluble fullerene (C60) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:217-225. DOI: 10.2147/ijn.s7653.
 56. Wakimoto T, Uchida K, Mimura K, Kanagawa T, Mehandjiev TR, Aoshima H, Kokubo K, Mitsuda N, Yoshioka Y, Tsutsumi Y, Kimura T, Yanagihara I. Hydroxylated fullerene: a potential antiinflammatory and antioxidant agent for preventing mouse preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):708.e1-708.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.017.
 57. Shershakova N, Bashkatova E, Purgina D, Makarova E, Andreev S, Khaitov M. Wound healing and anti-inflammatory effects of aqueous fullerene C60 dispersion. *Allergy*. 2016;71(S102):315.

Информация об авторах / Information about the authors

Андреев Сергей Михайлович, кандидат химических наук, заведующий лабораторией пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: sm.andreev@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

Sergey M. Andreev, Ph.D. (Chemistry), Head of the Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: sm.andreev@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0001-8297-579X

Шершакова Надежда Николаевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0001-6444-6499

Кожихова Ксения Вадимовна, кандидат химических наук, и.о. научного сотрудника лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: k.v.kozhikhova@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5124-6826

Шатилов Артем Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: Aa.shatilov@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0002-4675-8074

Тимофеева Анастасия Витальевна, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0003-3780-2878

Турецкий Евгений Александрович, младший научный сотрудник лаборатории пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: EA.Turetskiy@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0002-6822-3409

Кудлай Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-1878-4467

Хайтов Муса Рахимович, член-корреспондент, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0001-7651-8920

Nadezhda N. Shershakova, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: nn.shershakova@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0001-6444-6499

Ksenia V. Kozhikhova, PhD (Chemistry), Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: k.v.kozhikhova@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5124-6826

Artyom A. Shatilov, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: Aa.shatilov@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0002-4675-8074

Anastasia V. Timofeeva, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: av.timofeeva@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0003-3780-2878

Evgeny A. Turetskiy, Junior Researcher, Laboratory of Peptide Immunogens, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: EA.Turetskiy@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0002-6822-3409

Dmitry A. Kudlay, Doctor of Medical Science (DMSc), Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
Email: D624254@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-1878-4467

Musa R. Khaitov, Corresponding Member, Director of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
ORCID ID: 0000-0001-7651-8920

Благодарности

Мы благодарны Татьяне Аржановой за ценные комментарии при подготовке данной рукописи.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, М.Р. Хайтов.
- Написание текста – С.М. Андреев, Н.Н. Шершакова, К.В. Кожихова.
- Редактирование – А.А. Шатилов, А.С. Тимофеева, Е.А. Турецкий, Д.А. Кудлай

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Источник финансирования

Обзор написан в порядке плановой НИР без грантовых источников финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.