

© Коллектив авторов, 2021

Гудима Г.О.¹, Хаитов Р.М.¹, Кудлай Д.А.^{1,2}, Хаитов М.Р.¹

Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Быстрое распространение инфекции, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2, которая за короткое время охватила практически весь мир и приобрела характер пандемии, стало серьезным вызовом для системы здравоохранения. Беспрецедентные меры принимаются для организации медицинской помощи инфицированным людям, проведения карантинных мероприятий, разработки средств лечения и профилактики инфекции. За 2020 г. накоплен значительный объем научной информации о патогенезе SARS-CoV-2-инфекции, биологии вируса и его взаимодействии с иммунной системой человека. Это позволило вплотную приблизиться к разработке специфических средств противодействия распространению новой коронавирусной инфекции – созданию эффективных вакцин и инновационных противовирусных лекарственных препаратов направленного действия. Обзор посвящен анализу новейших достижений в области диагностики, иммунопрофилактики и лечения COVID-19 – заболевания, вызываемого новым коронавирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: коронавирус; SARS-CoV-2; COVID-19; диагностика; ПЦР; вакцины; вирусные векторы; пептидные вакцины; инактивированные вакцины; иммунопрофилактика; противовирусные препараты; лечение вирусных заболеваний

Статья получена 11.01.2021. Принята в печать 16.04.2021.

Для цитирования: Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. Иммунология. 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gudima G.O.¹, Khaitov R.M.¹, Kudlay D.A.^{1,2}, Khaitov M.R.¹

Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection

¹ National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

The rapid spread of the infection caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, which in a short time covered almost the whole world and acquired the pandemic character, has become a serious challenge to the health care system. Unprecedented measures are being taken to organize medical care for infected people, carry out quarantine measures, develop drugs for treatment and prevention of infection. Over the past 2020 year a significant amount of scientific information has been accumulated about the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection, the biology of the virus and its interaction with the human immune system. This made it possible to come close to the development of effective substances of countering the spread of a new coronavirus

Для корреспонденции
Гудима Георгий Олегович –
доктор биологических наук, профессор,
заведующий лабораторией
физиологии иммунитета и аллергии
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: g.gudima@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

For correspondence
Georgii O. Gudima – Dr.Sci, Professor,
Head of Laboratory
of Physiology of Immunity and Allergy,
NRC Institute of Immunology
of the FMBA of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: g.gudima@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

infection – the development of effective vaccines and innovative targeted antiviral drugs. This review is devoted to analysis of the latest advances in the diagnosis, immunoprophylactics and treatment of COVID-19, a disease caused by the novel SARS-CoV-2 coronavirus.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; diagnostics; PCR; vaccines; viral vectors; peptide vaccines; inactivated vaccines; immunoprophylactics; antiviral drugs; viral diseases treatment

Received 11.01.2021. **Accepted** 16.04.2021.

For citation: Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Author declares no conflict of interests.

Введение

В декабре 2019 г. в г. Ухань (Китай) была зарегистрирована вспышка тяжелой острой респираторной инфекции, которая вскоре приняла характер эпидемии. Ее причиной стал новый коронавирус – SARS-CoV-2. Эта эпидемия стала 3-й по счету, вызванной коронавирусами, после эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома (SARS, 2002–2003 гг.) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS, 2015 г.). Инфекция быстро распространилась по всему миру. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии заболевания, вызываемого SARS-CoV-2, которое получило обозначение COVID-19 (CoronaVirus Disease-19) [1]. К настоящему времени в мире зарегистрировано более 182 млн случаев инфицирования SARS-CoV-2, отмечено более 3,9 млн смертельных исходов. Наибольшее количество инфицированных (более 33,5 млн человек) и умерших (более 600 тыс. человек) зарегистрировано в США. В России количество инфицированных превысило 5,5 млн человек, число смертельных исходов – более 136 тыс. [2].

Быстрое глобальное распространение инфекции, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2, стало серьезным вызовом для системы здравоохранения. Беспрецедентные меры принимаются для организации медицинской помощи инфицированным людям и проведения карантинных мероприятий. Интенсивно ведутся разработки терапевтических и профилактических средств против вирусной инфекции, совершенствуются протоколы лечения пациентов. За прошедший год накоплен значительный объем научной информации о патогенезе SARS-CoV-2-инфекции, биологии вируса и его взаимодействии с иммунной системой человека [3–6]. Выявлены особенности противовирусного иммунного ответа, определены перспективные антигенные структуры [7, 8]. Описаны мутантные варианты вируса, оценена их эпидемическая значимость [9, 10]. Это позволило вплотную приблизиться к разработке действенных средств противодействия распространению новой коронавирусной инфекции – созданию эффективных вакцин и инновационных противовирусных лекарственных препаратов направленного действия.

Новейшие достижения в области диагностики, иммунопрофилактики и лечения COVID-19 анализируются в настоящем обзоре.

Диагностика SARS-CoV-2-инфекции

По данным когортных исследований, проведенных в разных странах, главным образом в Китае, средний инкубационный период (время от воздействия вируса до появления симптомов заболевания) для COVID-19 составляет примерно 5 (2–7) дней [11, 12]. Примерно у 97,5 % инфицированных людей, у которых развиваются симптомы заболевания, это происходит в течение 11,5 дней после заражения [11]. Период от появления симптомов до госпитализации в среднем составляет 7 (3–9) дней [13]. Средний возраст госпитализированных пациентов колеблется от 47 до 73 лет, причем в большинстве обследованных когорт преобладали мужчины – около 60 % [12, 14, 15]. 74–86 % пациентов, госпитализированных с диагнозом «COVID-19», составляют люди в возрасте старше 50 лет [12, 15]. COVID-19 имеет различные клинические проявления. При обследовании 44 672 пациентов с COVID-19 в Китае обнаружено, что 81 % пациентов имели легкие проявления заболевания, 14 % – тяжелые, 5 % – критические проявления (дыхательная недостаточность, септический шок и/или полиорганная дисфункция) [16]. Из 20 133 человек, госпитализированных с COVID-19 в Великобритании, 17,1 % были помещены в отделения интенсивной терапии [15]. Диагноз COVID-19 обычно ставится по результатам анализа мазка из носоглотки и/или ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако, учитывая возможность ложноотрицательных результатов ПЦР-тестирования SARS-CoV-2 в мазках носоглотки, при постановке диагноза также используются данные клинических, лабораторных и визуализационных исследований.

Полимеразная цепная реакция. В качестве стандартного диагностического теста используется определение РНК SARS-CoV-2 в образцах из дыхательных путей (например, в мазках носоглотки) с помощью ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Однако чувствительность тестирования варьирует в зависимости от времени тестирования по отношению ко времени кон-

такта с вирусом. В модельном исследовании чувствительность тестирования составила 33 % через 4 дня после инфекции, 62 % – в день появления симптомов и 80 % – через 3 дня после появления симптомов [17–19]. К факторам, связанным с ложноотрицательными результатами ПЦР-тестирования, относятся корректность метода сбора образцов, время после контакта с возбудителем, источник образца. При анализе образцов из нижних дыхательных путей (например, бронхоальвеолярный лаваж), чувствительность ПЦР-тестирования более высокая, чем при анализе образцов из верхних дыхательных путей. Из 1070 собранных в Китае образцов, полученных от 205 пациентов с COVID-19, самый высокий показатель положительных результатов ПЦР-тестирования SARS-CoV-2 получен при анализе образцов бронхоальвеолярного лаважа (93 %), 72 % – при анализе образцов мокроты, 63 % – при анализе мазков из носа, 32 % – при анализе мазков из глотки [17]. SARS-CoV-2 может обнаруживаться в кале, но не в моче [17]. Слюна может быть альтернативным источником образцов, который требует меньшей степени индивидуальной защиты и меньшего количества мазков, но такой анализ нуждается в дальнейшей валидации [20]. В России к настоящему времени проведено более 125 млн тестов [2]. Российскими учеными разрабатываются новые ПЦР-тест-системы для одновременного качественного и количественного определения SARS-CoV-2 [21]. В нашей стране зарегистрирована первая в мире тест-система для высокоточного выявления мутации коронавируса N501Y (так называемого британского штамма) – набор реагентов АмплиСенс® SARS-CoV-2-UK-IT, разработанный в ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора [22].

Серологические тесты. Для диагностики COVID-19 и оценки ответа на новые вакцины используют серологические тесты. К ним относятся экспресс-тесты и высокоэффективный иммуноферментный (ИФА) либо иммунохемилюминесцентный (ИХЛИА) анализ [18, 23, 24]. Следует обратить внимание на то, что производительность, точность и валидность различных тест-систем могут отличаться [25]. SARS-CoV-2-специфические IgM-антитела выявляются в течение 5 дней после заражения, более высокие уровни IgM наблюдаются в течение 2–3 нед заболевания. Вирус-специфические IgG впервые обнаруживаются примерно через 14 дней после появления симптомов заболевания [18, 23]. Более высокие титры антител обнаруживаются при более тяжелом течении заболевания [24]. Однако наличие антител само по себе не является показателем степени иммунной защиты, поскольку не все антитела, вырабатываемые в ответ на инфекцию, нейтрализуют вирус. Пока неизвестно, как часто происходит повторная инфекция SARS-CoV-2. Достоверно неизвестно, определяет ли наличие антител восприимчивость к последующей инфекции и как долго длится защита, обусловленная антителами.

Лабораторные показатели. Систематический обзор 19 исследований с участием 2874 пациентов, в ос-

новном из Китая (средний возраст 52 года), из которых 88 % были госпитализированы, позволил выявить типичные отклонения лабораторных показателей, наблюдаемых при COVID-19. В них относятся повышенные уровни сывороточного С-реактивного белка (повышен у > 60 % пациентов), лактатдегидрогеназы (повышен примерно у 50–60 % пациентов), аланинаминотрансферазы (повышен примерно у 25 % пациентов) и аспартатаминотрансферазы (повышен примерно у 33 % пациентов). Низкий уровень альбумина отмечался примерно у 75 % пациентов [26, 27]. Из наиболее распространенных гематологических нарушений отмечена лимфопения (абсолютное количество лимфоцитов < $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$), которая наблюдалась у 83 % госпитализированных пациентов с COVID-19 [12, 28]. Также наблюдались коагулопатии, умеренное увеличение протромбинового времени (> 5 % пациентов), умеренная тромбоцитопения (выявлена почти у 30 % больных) и повышенные уровни D-димера (обнаружено у 43–60 % пациентов) [12, 28–32]. Большинство из этих лабораторных показателей неспецифичны и обычно наблюдаются при пневмонии. Более серьезные отклонения лабораторных показателей были связаны с более тяжелым течением инфекции [12, 27, 33]. Уровень D-димера и лимфопения, по-видимому, имеют наибольшее значение для прогноза развития заболевания [33].

Визуализация. Характерными аномалиями, выявляемые с помощью компьютерной томографии (КТ) грудной клетки при COVID-19, являются диффузные периферические помутнения с плохо очерченными краями («матовое стекло»), воздушные бронхограммы, гладкие или нерегулярные междольковые или септальные утолщения, утолщение прилегающей плевры [34]. На ранних стадиях заболевания результаты КТ грудной клетки примерно у 15 % пациентов и результаты рентгенографии грудной клетки примерно у 40 % пациентов могут быть нормальными [35]. Быстрое развитие аномалий может произойти в первые 2 нед после появления симптомов, после чего их выраженность постепенно снижается [34, 35]. Результаты КТ грудной клетки при COVID-19 неспецифичны и во многом совпадают с картиной, наблюдаемой при других инфекциях, поэтому диагностическая ценность КТ грудной клетки в случае COVID-19 ограничена. У некоторых пациентов, поступивших в стационар с SARS-CoV-2-инфекцией, подтвержденной с помощью ПЦР-тестирования, при КТ наблюдалась нормальная картина. Также описаны случаи, когда нарушения грудной клетки обнаруживались при КТ за день до выявления у пациентов ПНК SARS-CoV-2 [34, 35].

Иммунопрофилактика и разработка вакцин

Иммунопрофилактике принадлежит важнейшая роль в предотвращении COVID-19. Наиболее эффективной биомедицинской технологией противодействия распространению инфекционных заболеваний является вакцинация. Ответом научного и медицинского сообщества на распространение инфекции SARS-CoV-2 стали

интенсивные исследования по разработке вакцинных препаратов. Глобальная потребность в вакцинах от COVID-19 по оценкам экспертов составляет не менее 5 млрд доз, что в денежном эквиваленте соответствует 40–80 млрд долларов США [36]. Развернулась настоящая мировая «гонка вакцин», в которую включились Россия, Китай, США, Германия, Великобритания, Индия и ряд других стран. Спектр разрабатываемых препаратов достаточно широк – вакцины на основе вирусных векторов (реплицирующихся и нереплицирующихся), ДНК- и РНК-вакцины, субъединичные вакцины, вакцины на основе инактивированного или аттенуированного вируса, вакцины на основе вирусоподобных частиц, комбинированные вакцины на основе вирусных векторов и дендритных клеток (см. таблицу). По данным ВОЗ, различными научными коллективами в мире в клинических испытаниях исследуется более 80 кандидатных вакцин, основанных на различных технологиях и платформах. Более 180 кандидатных вакцин находятся на этапе доклинической оценки [36].

России удалось занять лидирующие позиции в создании эффективной вакцины против COVID-19. Первой в мире официально зарегистрированной вакциной против COVID-19 стала отечественная вакцина «Спутник-V» («Гам-КОВИД-Вак»), разработанная в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации (дата регистрации – 11 августа 2020 г.). «Спутник-V» представляет собой 2-компонентную векторную вакцину. 1-м вектором является рекомбинантный аденовирус типа 26 (rAd26), 2-м – рекомбинантный аденовирус типа 5 (rAd5). Векторы несут ген, кодирующий полноразмерный S-белок шипа SARS-CoV-2, обеспечивающий его связывание с клеткой-мишенью. При вакцинации вначале вводится 1-й вектор (rAd26-S). Вектор вместе с геном S-белка проникает в клетки, клетки начинают синтезировать белок-антиген, против которого развивается специфический иммунный ответ. Важно отметить, что структура антигенного S-белка соответствует природной. Через 21 день проводится вакцинация 2-м вектором (rAd5-S), которая усиливает иммунный ответ против S-белка SARS-CoV-2 и обеспечивает его продолжительность. Использование различных векторов позволяет избежать нежелательного иммунного ответа против носителя. Эта технология является уникальной разработкой НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и отличает вакцину «Спутник-V» от других разрабатываемых в мире вакцин на основе аденовирусных векторов. Вакцина «Спутник-V» успешно прошла все этапы клинических исследований, продемонстрировала высокий профиль безопасности [37, 38]. В процессе III фазы клинических испытаний было привито более 32 тыс. человек. Важно отметить, что у вакцинированных не отмечалось тяжелых побочных явлений, связанных с вакцинацией. По результатам III фазы клинических испытаний, опубликованным в журнале «The Lancet», эффективность вакцины «Спутник-V» составила 91,6 %, а в предотвращении

тяжелых проявлений COVID-19 – 100 % [39]. В редакционном предисловии отмечается успешность и мировой приоритет российской вакцины [40]. По результатам анализа данных о вакцинации 3,8 млн россиян эффективность вакцины «Спутник-V» составила 97,6%, что делает ее наиболее эффективной вакциной от COVID-19 в мире [41] (см. табл.).

В настоящее время в России развернуто широкое производство вакцины «Спутник-V», она включена в процесс массовой вакцинации населения нашей страны от COVID-19. Эта вакцина экспортируется в ряд зарубежных стран, в том числе в Белоруссию, Узбекистан, Сербию, Индию, Аргентину, Бразилию, Мексику, Непал, Египет, Южную Корею, Китай. Получено разрешение на применение вакцины «Спутник-V» в Белоруссии, Аргентине, Боливии, Сербии, Алжире, Палестине, Венесуэле, Парагвае, Туркменистане, Венгрии, ОАЭ, Иране, Республике Гвинея, Тунисе, Армении, Мексике, Никарагуа, Ливане, Мьянме, Пакистане, Монголии, Бахрейне, Черногории, Сент-Винсенте и Гренадинах, Казахстане, Узбекистане, Габоне, Сан-Марино, Гане, Сирии, Киргизии, Гайане, Египте, Гондурасе, Гватемале, Молдове, Словакии, Анголе, Джибути, Республике Конго, Шри-Ланке, Лаосе, Ираке, Северной Македонии, Кении, Марокко, Иордании, Камеруне, Филиппинах, Маврикии и этот список постоянно растет. Ведутся регистрационные исследования в ряде других стран. В целом на момент публикации статьи количество стран, где разрешено применение вакцины «Спутник-V», превысило 60. На территории этих стран проживает более 3 млрд человек. По этому показателю «Спутник-V» прочно занимает лидирующие позиции в мире (вместе с препаратами AZD1222 компании AstraZeneca и BNT162b2 компании Pfizer/BioNTech). Рассматривается вопрос о регистрации вакцины «Спутник-V» в Евросоюзе. При этом отдельным странам, входящим в Евросоюз, разрешено самостоятельно закупать «Спутник-V». Разворачивается зарубежное производство вакцины, в 2021 г. планируется выпустить 1 млрд доз. ВОЗ рассматривает вопрос об одобрении (преквалификации) вакцины «Спутник-V». Разработчики «Спутник-V» отмечают способность вакцины противостоять мутантным формам SARS-CoV-2. Разработка вакцины «Спутник-V» отмечена Государственной премией Российской Федерации.

Вторая зарегистрированная отечественная вакцина против COVID-19 – препарат «ЭпиВакКорона», разработанный в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора. «ЭпиВакКорона» представляет собой эпитопную вакцину на основе пептидных антигенов, собранных на белке-носителе. Вакцина содержит синтетические пептиды, которые повторяют последовательности ряда антигенов S-белка SARS-CoV-2. Эти пептиды химически присоединены к носителю – рекомбинантному белку MBP-6xHis-N_nCoV-2019, который включает N-белок коронавируса SARS-CoV-2 и бактериальный мальтозасвязывающий белок (MBP). Пептиды представляют В-клеточные эпитопы, белок-носитель – Т-клеточные

эпитопы. В качестве адъюванта использована гидроксид алюминия [42, 43]. В ходе клинических испытаний показано, что вакцина имеет хороший профиль безопасности, высокую иммуногенность и эффективность [43]. В марте 2021 г. она включена в процесс массовой вакцинации населения Российской Федерации от COVID-19. Вакцина зарегистрирована в ряде зарубежных стран.

Третья российская вакцина «КовиВак» против COVID-19 создана в Федеральном научном центре исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН. Это цельновирионная вакцина, которая содержит инактивированный SARS-CoV-2, который не способен вызывать заболевание. «КовиВак» представляет собой наиболее традиционный вариант вакцинных препаратов. Вакцина успешно прошла клинические испытания на базе медицинских учреждений Кирова, Санкт-Петербурга и Новосибирска. 20 февраля 2021 г. вакцина зарегистрирована Минздравом России [44]. Создана технологическая линия, которая способна произвести около 10 млн доз вакцины в год. В марте 2021 г. начат промышленный выпуск вакцины «КовиВак», она включена в процесс массовой вакцинации населения нашей страны. Поданы документы в ВОЗ для прохождения процедуры преqualификации вакцины.

Кроме перечисленных, в нашей стране разрабатываются и другие варианты вакцин против коронавирусной инфекции. В НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России разработана 1-компонентная вакцина «Спутник Лайт» («Sputnik Light»). Этот препарат представляет собой 1-й компонент вакцины «Спутник-V». Клинические исследования препарата «Спутник Лайт» завершены в конце марта 2021 г. Вакцина «Спутник Лайт» имеет хороший профиль безопасности, у всех добровольцев в течение 3 нед после вакцинации сформировался устойчивый иммунный ответ против SARS-CoV-2. Эффективность вакцины составила 79,4 %. Было также показано, что у лиц с преexistingим иммунитетом к коронавирусу после вакцинации «Спутником Лайт» наблюдается выраженный рост титра антител. Это может указывать на возможность в будущем применения препарата у лиц, которые переболели COVID-19 более полугода назад и у которых титр антител снизился. Использование препарата «Спутник Лайт» является компромиссом между продолжительностью действия вакцины и необходимостью быстро сбить пик заболеваемости и смертности от коронавируса. Вакцина «Спутник Лайт» может быть использована для быстрого формирования популяционного иммунитета в условиях неблагоприятного развития эпидемического процесса. Применение этой вакцины станет эффективным решением для стран, где наблюдается пик заболеваемости. 6 мая 2021 г. вакцина «Спутник Лайт» зарегистрирована Министерством здравоохранения Российской Федерации [45]. Вакцина введена в гражданский оборот 25 июня 2021 г.

Кроме того, разрабатывается назальная форма вакцины «Спутник-V». Векторная вакцина на основе ослабленного вируса гриппа, несущего белки коронавируса, разрабаты-

вается в НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России (Санкт-Петербург). Планируется, что вакцина будет применяться интраназально в виде спрея или капель [46]. В настоящее время проходят доклинические исследования, которые предполагается завершить к концу 2021 г. Тогда же ожидается окончание доклинических испытаний вакцины против коронавирусной инфекции на основе кислотомолочного продукта, которая разрабатывается на базе Центра персонализированной медицины ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург) [47]. Вакцинный препарат, направленный на формирование клеточного иммунитета против SARS-CoV-2, разрабатывается в Санкт-Петербургском НИИ вакцин и сывороток ФМБА России [48].

Таким образом, в нашей стране создана серьезная основа для формирования коллективного иммунитета против COVID-19, причем с индивидуальным подходом к вакцинации различных групп населения. По мнению специалистов, российскими вакцинами «Спутник-V», «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» вполне реально в короткие сроки привить 70–80 % населения. Как показали сравнительные исследования, антитела, которые образуются после вакцинации препаратами «Спутник-V» и «ЭпиВакКорона», способны нейтрализовать новые мутантные эпидемически значимые формы SARS-CoV-2, в частности британский V.1.1.7/501Y.V1 (альфа) и южноафриканский V.1.351/501Y.V2 (бета) штаммы коронавируса [49]. Имеются данные об эффективности вакцины «Спутник-V» против индийского штамма V.1.617.2 (дельта), который является причиной более 80 % новых случаев COVID-19 [50].

24 ноября 2020 г. председатель Правительства России М. Мишустин подписал распоряжение о включении вакцин от коронавирусной инфекции в перечень жизненно важных препаратов. В январе 2021 г. Минздравом России стандартизованы правила проведения вакцинации от COVID-19 [51]. В настоящее время в нашей стране уже более 24,5 млн человек (16,77% населения) привито хотя бы одним компонентом вакцины против COVID-19, из них более 17,7 млн человек (12,1 % населения) прошли полный курс вакцинации (получили 2 дозы вакцины) [2, 52].

В ноябре 2020 г. объявлено о завершении клинических испытаний вакцины BNT162b2, разработанной компаниями BioNTech (разработчик вакцинной композиции, Германия) и Pfizer (компания-производитель, США). Эта вакцина представляет собой липидные наночастицы, содержащие нуклеозид-модифицированную РНК, которая кодирует полноразмерный S-белок SARS-CoV-2 [53]. Эффективность препарата составила 94–95 %, вакцина была зарегистрирована, получено разрешение ВОЗ на ее экстренное применение. Однако в ходе клинических испытаний и последующего достаточно широкого применения этого препарата были зарегистрированы многочисленные случаи неблагоприятных побочных эффектов, в том числе смертельных исходов. 23 случая смерти среди вакцинированных препаратом BNT162b2 зарегистрировано в Норвегии, 20 – в Германии, 6 – во Франции, более 40 – в Австрии. В Из-

раиле у некоторых вакцинированных наблюдался паралич лицевого нерва. В ряде стран применение вакцины BNT162b2 приостановлено.

Вакцина mRNA-1273 на основе нуклеозид-модифицированной мРНК, кодирующей S-белок SARS-CoV-2, разработана в США компанией Moderna. Протоколом вакцинации предусмотрено 2-кратное введение препарата. По данным промежуточного анализа результатов III фазы клинических испытаний, эффективность вакцины составляет 94 % [54, 55]. В качестве побочных эффектов отмечены боль в месте инъекции, усталость, боль в мышцах, головная боль. Клинические испытания будут продолжены до конца 2022 г. При этом Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) дало разрешение на экстренное применение вакцины mRNA-1273 для предупреждения COVID-19 у лиц старше 18 лет. Также применение этой вакцины разрешено в Канаде. Ожидается публикация результатов клинических исследований. Следует отметить, что ни одна мРНК-вакцина не одобрена FDA, они разрешены только для экстренного применения.

Вакцина AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19 или Covishield), разработанная Оксфордским университетом и компанией AstraZeneca, представляет собой вектор на основе модифицированного аденовируса шимпанзе ChAdOx1, содержащего генетическую конструкцию, которая включает последовательность, кодирующую полноразмерный S-белок SARS-CoV-2, и ведущую последовательность тканевого активатора плазминогена (tPA). Протоколом вакцинации предусмотрено 2 инъекции препарата с интервалом 1 мес. В зависимости от вводимой дозы была выявлена эффективность 62–70 % [56]. Важно отметить, что компания-производитель заранее сняла с себя ответственность за неблагоприятные эффекты, связанные с вакцинацией. В конце 2020 г. вакцина AZD1222 была одобрена для применения в Великобритании и Аргентине. В 2021 г. планируется поставка 1 млрд доз вакцины в страны с низким уровнем доходов, включая Индию, а также 300 млн доз в США и 5,3 млн доз в Швейцарию. При этом Австралия отказалась от закупки вакцины AZD1222 из-за низкой эффективности. Некоторые страны Европы (ФРГ, Франция, Италия, Испания, Австрия, Нидерланды, Эстония, Латвия, Литва, Люксембург, Дания, Норвегия, Исландия, Словения, Кипр и др.), а также Таиланд, Индонезия и Демократическая Республика Конго в экстренном порядке остановили вакцинацию препаратом AZD1222 и заблокировали поставки этого препарата в связи с зарегистрированными неблагоприятными эффектами, в том числе смертельными случаями [57]. НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и компанией AstraZeneca начаты совместные клинические исследования сочетанного применения компонентов вакцин AZD1222 и «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник-V») для повышения эффективности вакцинации [58].

Работы по созданию вакцины против COVID-19 активно ведутся в Китае. Компанией China National Biotech

Group (CNBG) (входит в состав крупнейшей китайской фармацевтической корпорации Sinopharm) создана вакцина BBIBP-CoV на основе инактивированных вирионов SARS-CoV-2 [59]. В международных мультицентровых клинических испытаниях была показана безопасность вакцины, ее эффективность составила 86 %. Вакцина Sinopharm одобрена к применению в порядке экстренной вакцинации в Китае, Бахрейне, ОАЭ, Украине, ведутся исследования в Аргентине, Перу, Иордании, Марокко. Протокол вакцинации предусматривает 2 инъекции препарата с интервалом 28 дней. Отмечено, что по окончании вакцинации появление специфических антител наблюдается у 100 % вакцинированных лиц. Зарегистрированные побочные эффекты имели среднюю степень выраженности. Компания CNBG планирует произвести в 2021 г. до 1 млрд доз вакцины.

Еще одна инактивированная вакцина – CoronaVac – разработана компанией Sinovac Biotech (Китай). В состав вакцины входит адъювант – Al(OH)₃. Протокол вакцинации предусматривает введение 2 доз с интервалом 28 дней [60]. Вакцина зарегистрирована в начале февраля 2021 г.

Векторная вакцина против COVID-19 Ad26.COV2.S (JNJ-78436735), разработанная компаниями Johnson & Johnson и Janssen-Cilag International N.V., зарегистрирована в конце февраля 2021 г. Вакцина основана на нереплицирующемся генетически модифицированном аденовирусе Ad26, кодирующем полноразмерный стабилизированный S-белок SARS-CoV-2. Предусматривается однократное внутримышечное введение вакцины. По результатам клинического исследования III фазы эффективность этого препарата в США составила 72 %. При этом его эффективность в ЮАР оказалась существенно ниже – 57 %. Предположительно это обусловлено распространенностью в южноафриканском регионе SARS-CoV-2 штамма 501.V2, который отличается от исходного штамма [61]. В настоящее время на применение этой вакцины в США введен мораторий из-за регистрации многочисленных случаев неблагоприятных эффектов, в том числе смертельных исходов.

Цельновирионная инактивированная вакцина Covaxin (BBV152) разработана в Индии компанией Bharat Biotech. Кроме инактивированных вирионов SARS-CoV-2 в состав вакцины входит IMDG (производное имидазохинолина, агонист TLR7 и TLR8), адсорбированный на Al(OH)₃ (Algel) [62]. Вакцина зарегистрирована в конце декабря 2020 г. В настоящее время продолжается расширенное клиническое исследование этого препарата [63].

Рекомбинантная вакцина NVX-CoV2373 (другое название – SARS-CoV-2 rS) разработана компанией Novavax в сотрудничестве с CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) (США). В состав этого препарата входят рекомбинантный S-белок SARS-CoV-2 в виде наночастиц, а также адъювант Matrix-M1 (соединение на основе сапонина), предназначенный для усиления иммунного ответа на вакцину [64]. Протокол

вакцинации предусматривает 2 инъекции препарата с интервалом 21 день. По данным клинических исследований, эффективность вакцины NVX-CoV2373 составила 96,4 % против первоначального варианта коронавируса, 86,3 % – против штамма B.1.1.7/501Y.V1, циркулирующего в Великобритании [65] и 48,6 % – против штамма B.1.351/501Y.V2 (бета), циркулирующего в Южной Африке [66].

Кубинскими специалистами разработано 5 кандидатных вакцин против COVID-19. В марте 2021 г. началась III фаза клинических испытаний вакцины Soberana-02 (FINLAY-FR-2) [67]. Этот препарат представляет собой конъюгированную вакцину, в которой рецептор-связывающий домен S-белка SARS-CoV-2 химически соединен со столбнячным анатоксином. Схема вакцинации предусматривает 2-кратное введение препарата с интервалом 28 дней. В случае успеха испытаний появится возможность вакцинировать около 11 млн человек в Карибском регионе.

Разработка и применение высокоэффективных адъювантов является важным аспектом повышения эффективности вакцин против COVID-19. Примером может служить амфифильный вакцинный адъювант AMP-CpG (диацил-липид-модифицированный CpG). При введении мышам, иммунизированным рецептор-связа-

вающим доменом S-белка SARS-CoV-2, AMP-CpG в 25 раз усиливал индукцию антиген-специфических Th1-клеток, способствовал образованию Th1-изотипов антител IgG2c и IgG3, титры которых в 265 раз превышали таковые, наблюдаемые у пациентов, переболевших COVID-19. Эффект сохранялся при снижении дозы антигена в 10 раз. Планируются клинические испытания AMP-CpG [68]. Уже упомянутый адъювант Matrix-M1 в составе вакцины NVX-CoV2373 стимулирует миграцию антиген-презентирующих клеток к месту инъекции вакцины, стимулирует презентацию антигена в локальных лимфоузлах и способствует усилению иммунного ответа [64]. В состав цельновирионной вакцины BBV152 включен адъювант IMDG, активирующий Толл-подобные рецепторы TLR7 и TLR8, которые играют ключевую роль в противовирусном иммунном ответе [62].

Важно отметить, что успех противодействия организма человека SARS-CoV-2-инфекции, как и успех вакцинации, в значительной мере зависит от состояния иммунной системы. В случае ослабленной иммунной системы, иммунодефицита, вакцинация может быть противопоказана. В этой ситуации положительный эффект может дать применение иммуномодуляторов, которые нормализуют состояние иммунной системы

Зарегистрированные вакцины против COVID-19 (по состоянию на июнь 2021 г.)

Тип вакцин	Название, дата регистрации	Разработчик / производитель, страна	Характеристика вакцины	Эффективность, %
Векторные вакцины	«Спутник-V» (Гам-КОВИД-Вак), 11.08.2020	НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия	Нереплицирующий вектор на основе аденовирусов Ad26 и Ad5 человека	97,6; против тяжелых проявлений – 100
	AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19), 30.12.2020	AstraZeneca, Швеция, Великобритания	Нереплицирующий вектор на основе аденовируса шимпанзе	70
	Ad26.COV2.S, 27.02.2021	Johnson & Johnson/Janssen-Cilag International N.V., США, Бельгия	Нереплицирующий вектор на основе аденовируса Ad26 человека	57–72
	«Спутник Лайт», 06.05.2021	НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия	Нереплицирующий вектор на основе аденовируса Ad26 человека	79,4
Рекомбинантные вакцины	«ЭпиВакКорона», 14.10.2020	ГНЦВБ «Вектор», Россия	Рекомбинантная белковая, пептидная	III фаза клинических испытаний продолжается
РНК-вакцины	BNT162b2, 02.12.2020	BioNTech / Pfizer, Германия, США	РНК-вакцина, инкапсулированная в липосомы	95
	mRNA-1273, 18.12.2020	Moderna / NIAID, США	РНК-вакцина, инкапсулированная в липосомы	94
Вакцины на основе инактивированного вируса	BBIBP-CoV, 31.12.2020	Sinopharm, Китай	Инактивированная вакцина	86
	CoronaVac, 06.02.2021	Sinovac Biotech, Китай	Инактивированная вакцина, адъювант – Al(OH) ₃	65,3–91,25
	Covaxin (BBV152), 31.12.2020	Bharat Biotech, Индия	Инактивированная вакцина	III фаза клинических испытаний продолжается
	«КовиВак», 20.02.2021	ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова, Россия	Инактивированная вакцина	III фаза клинических испытаний продолжается

и способствуют противодействию инфекции за счет активации врожденного иммунитета. Примером может служить иммуномодулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) (действующее вещество препарата Ликопид®). Это молекулярный иммуномодулятор, механизм его действия хорошо изучен. Установлено, что мишенью действия ГМДП является рецептор NOD2 – важный компонент молекулярного комплекса, обеспечивающего развитие реакций врожденного иммунитета [69, 70].

Вероятно, будут использоваться и другие подходы к профилактике, включая применение моноклональных антител, гипериммунных иммуноглобулинов и реконвалесцентной плазмы с высоким титром нейтрализующих антител. Если окажется, что эти подходы эффективны, они могут быть использованы у лиц с высоким риском инфицирования, включая работников здравоохранения и ряда других специальностей, а также у пожилых людей (особенно тех, кто находится в домах престарелых или учреждениях долгосрочного ухода).

Лечение

Для лечения COVID-19 изучаются или разрабатываются следующие классы препаратов: противовирусные препараты (например, ремдесивир, фавипиравир), антитела (например, реконвалесцентная плазма, гипериммунные иммуноглобулины), противовоспалительные средства (дексаметазон, статины), таргетная иммуномодулирующая терапия (например, тоцилизумаб, сарилумаб, анакинра, руксолитиниб), антикоагулянты (например, гепарин) и противфиброзные средства (например, ингибиторы тирозинкиназы). Очевидно, что различные методы лечения могут иметь различную эффективность на разных стадиях заболевания и при различных проявлениях болезни. Ожидается, что ингибирование вируса будет наиболее эффективным на ранних стадиях инфекции, в то время как для предотвращения прогрессирования заболевания у госпитализированных пациентов могут быть полезны иммуномодуляторы, а для предотвращения тромбоэмболических осложнений – антикоагулянты.

На начальных этапах развития пандемии COVID-19 для лечения пациентов использовали хлорохин и гидроксихлорохин, которые ингибируют проникновение вирусов и эндоцитоз SARS-CoV-2 *in vitro* и могут оказывать благотворное иммуномодулирующее действие *in vivo* [71, 72]. Многочисленные (более 200) клинические исследования не подтвердили явной эффективности этих препаратов у пациентов с COVID-19 [73–75]. Клиническое исследование, проведенное в Китае с участием 150 пациентов, поступивших в стационар с легким и умеренным COVID-19, не выявило влияния гидроксихлорохина на отрицательную конверсию SARS-CoV-2 через 28 дней (основной показатель исхода) [76]. 2 ретроспективных исследования не выявили влияния гидроксихлорохина на риск интубации или смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 [76, 77]. В ретроспективном мульти-

центровом когортном исследовании, где сравнивали внутрибольничную смертность в группах пациентов, которые получали гидроксихлорохин и азитромицин (735 пациентов), только гидроксихлорохин (271 пациент), только азитромицин (211 пациент) либо ни один из этих препаратов (221 пациент), никаких различий между группами не обнаружено [76]. Распространены побочные эффекты, особенно удлинение интервала QT с повышенным риском сердечных осложнений [73, 76, 77]. Эти данные не подтверждают обоснованности off-label-применения хлорохина/гидроксихлорохина ни с одновременным назначением азитромицина, ни без него. Рандомизированные клинические испытания продолжаются.

Большинство противовирусных препаратов, которые проходят клинические испытания с участием пациентов с COVID-19, изначально были разработаны для применения против гриппа, ВИЧ, лихорадки Эбола или SARS/MERS [71, 78]. Применение сочетания ингибиторов протеазы ВИЧ лопинавира и ритонавира, которые нарушают репликацию вируса *in vitro*, не показало преимущества по сравнению со стандартным лечением в рандомизированном контролируемом открытом исследовании с участием 199 госпитализированных взрослых пациентов с тяжелым COVID-19 [79]. Из ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы, которые останавливали репликацию SARS-CoV-2, были исследованы рибавирин, фавипиравир и ремдесивир [71, 80]. Последний представляется наиболее многообещающим. Первые предварительные результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 1063 взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 и признаками поражения нижних дыхательных путей, которым случайным образом назначали внутривенное введение ремдесивира или плацебо в течение 10 дней, показали, что реципиенты ремдесивира имели более короткое время выздоровления, чем реципиенты плацебо (11 против 15 дней) [80]. Отдельное рандомизированное открытое исследование с участием 397 госпитализированных пациентов с COVID-19, которым не требовалась искусственная вентиляция легких, показало, что результаты 5 дней лечения ремдесивиром не отличались от результатов его применения в течение 10 дней (по клиническому состоянию на 14-й день) [81]. ВОЗ не рекомендует использование этого препарата, указывая на наличие побочных эффектов и отсутствие доказанного влияния на течение болезни.

Препарат плитидепсин (аплицин), исследуемый в качестве противоракового препарата, оказался в 27,5 раза более эффективным средством против коронавируса SARS-CoV-2 *in vitro*, чем ремдесивир. Плитидепсин взаимодействует с фактором трансляции eEF1A и подавляет процесс репликации вируса [82]. По предварительным результатам клинического исследования II фазы применение плитидепсина приводило к сокращению срока госпитализации больных COVID-19: 81 % пациентов были выписаны в течение 15 дней, по сравнению с обычным показателем в 47 % [83].

Одним из возможных методов лечения больных COVID-19 можно считать иммунотерапию с применением плазмы от уже перенесших заболевание лиц. Лечение плазмой, полученной от пациентов, выздоровевших от вирусных инфекций, впервые было описано во время пандемии гриппа 1918 г. В первом сообщении о 5 тяжелобольных пациентах с COVID-19, получавших лечение реконвалесцентной плазмой, содержащей нейтрализующие антитела, отмечено улучшение клинического состояния всех участников, определяемое по сочетанию изменений температуры тела, последовательной оценки органной недостаточности, парциального давления кислорода/фракции вдыхаемого кислорода, вирусной нагрузки, титра сывороточных антител, рутинных биохимических показателей крови, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также вентиляционной и экстракорпоральной мембранной оксигенации до и после переливания реконвалесцентной плазмы [84]. В последующем мультицентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании с участием 103 пациентов с тяжелым COVID-19 в Китае не выявило статистически значимой разницы во времени до клинического улучшения в течение 28 дней у пациентов-реципиентов реконвалесцентной плазмы по сравнению со стандартным лечением (51,9 % против 43,1 %) [85]. Однако исследование было рано остановлено из-за медленного набора пациентов, что ограничило возможность выявления клинически значимых различий. Изучаемые альтернативные подходы включают использование гипериммунного глобулина, полученного из реконвалесцентной плазмы, и моноклональных антител, специфичных к SARS-CoV-2 [86, 87]. В апреле 2021 г. Минздрав России зарегистрировал первое в мире лекарство от COVID-19 на основе плазмы крови переболевших – отечественный препарат «КОВИД-глобулин» (разработчик – компания «Нацимбио»). «КОВИД-глобулин» – высококонцентрированный препарат на основе плазмы переболевших доноров, в котором содержатся антитела против коронавируса, а также компоненты, облегчающие состояние пациентов [88]. После завершения II и III фаз клинических испытаний предполагается использовать его для лечения пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19. Эффективность данной терапии подтверждается улучшением клинического состояния больных и положительной рентгенологической динамикой на фоне значимого повышения титра антител к вирусу SARS-CoV-2.

Альтернативные терапевтические стратегии предусматривают модуляцию воспалительной реакции у пациентов с COVID-19. Моноклональные антитела, направленные против ключевых медиаторов воспаления, таких как интерферон- γ , интерлейкин(ИЛ)-1, ИЛ-6 и С5а, предназначены для подавления воспалительной реакции после инфекции SARS-CoV-2 с целью предотвращения повреждения органов [71, 78, 89]. Лучшее всего изучены ингибиторы ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб, проведено более десятка рандомизированных клинических исследований [89, 90]. Ингибиторы тирозин-

киназы (например, иматиниб), изучаются на предмет их потенциала предотвращать кровотечение из сосудов легких у пациентов с COVID-19.

При исследовании применения кортикостероидов при вирусной пневмонии и ОРДС получены неоднозначные результаты [91, 92]. Однако в рандомизированном исследовании терапии COVID-19 (RECOVERY), в котором 2104 пациента с COVID-19 получали 6 мг дексаметазона в течение 10 дней и 4321 – получали обычную медицинскую помощь, обнаружено, что дексаметазон приводил к снижению 28-дневной общей смертности: 21,6 % против 24,6 %; скорректированное по возрасту соотношение – 0,83 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,92; $p < 0,001$] [93]. Польза была наибольшей у пациентов с продолжительностью симптомов более 7 дней, и у пациентов, которые нуждались в искусственной вентиляции легких. Напротив, не выявлено пользы (и вероятности вреда) среди пациентов с более короткой продолжительностью симптомов и без дополнительной потребности в кислороде. Ретроспективное когортное исследование в г. Ухань (Китай) с участием 201 пациента с подтвержденной пневмонией COVID-19 и ОРДС показало, что лечение метилпреднизолоном было связано со снижением риска смерти (отношение рисков 0,38, 95 % ДИ 0,20–0,72) [33].

В процессе клинических исследований находится ингаляционный препарат EXO-CD4 [94], который представляет собой экзосомы, несущие белок CD24, обладающий противовоспалительным действием. Препарат экзосом получают из генномодифицированных клеток линии T-REx™-293 с высоким уровнем экспрессии CD24. EXO-CD4 предназначен для ликвидации негативных последствий «цитокинового шторма». По предварительным данным, препарат безопасен, а его применение в ограниченной группе пациентов с COVID-19 позволило добиться их быстрого выздоровления.

Профилактика тромбозов с помощью подкожного низкомолекулярного гепарина рекомендуется всем госпитализированным пациентам с COVID-19 [29, 30]. Продолжаются исследования по оценке полезного эффекта терапии с применением антикоагулянтов у пациентов с повышенным уровнем D-димера.

В начале мая 2021 г. Минздравом России утверждены обновленные Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 11-я версия документа содержит ряд важных изменений [95]. Из списка лекарственных препаратов для лечения COVID-19 исключен гидроксихлорохин. Обновленный список включает 5 препаратов: фавипиравир, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19, интерферон- α , умифеновер. Иммуноглобулин рекомендовано использовать для лечения пациентов, находящихся в стационаре. В список вакцин для профилактики COVID-19 добавлены препараты «КовиВак» и «Спутник Лайт».

Изложенные данные показывают необходимость разработки и последующего внедрения инноваци-

онных таргетных лекарственных препаратов, специфическим образом воздействующих на SARS-CoV-2, а также способствующих нормализации нарушений иммунного ответа, вызываемых вирусной инфекцией. Примером такого средства может служить разработанный в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России комплексный препарат МИР 19, который действует на основе РНК-интерференции. В состав препарата входит миРНК siR-7-EM, обладающая противовирусным действием, и дендримерный пептид КК46, способствующий поглощению действующего вещества

клетками при топическом применении [96, 97]. Как показали исследования, препарат способен блокировать SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo* [98]. В настоящее время проводятся клинические испытания препарата МИР 19, показаны его безопасность и хорошая переносимость. В ближайшее время ожидается завершение исследования эффективности препарата и его регистрация.

Вклад авторов

Авторы внесли равный вклад в написание обзора.

Литература/References

1. Хронология действий ВОЗ по борьбе с COVID-19. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline> [Listings of WHO's response to COVID-19. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline> (in Russian)]
2. Актуальная эпидемиологическая ситуация в России и мире. Информационный Роспотребнадзора. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php [Current epidemic situation in Russia and the world. Rosпотребнадзора. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php (in Russian)]
3. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемиологических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41 (1): 5–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18> [Pashchenkov M.V., Khaitov M.R. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 5–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18> (in Russian)]
4. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 424–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
5. Braun J., Loyal L., Frensch M., Wendisch D., et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020; 587 (7833): 270–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
6. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 324 (8): 782–93. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
7. Ahmed S.F., Quadeer A.A., McKay M.R. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*. 2020; 12 (3): 254. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12030254>
8. Grifoni A., Sidney J., Zhang Y., Scheuermann R.H., Peters B., Sette A. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020; 27 (4): 671–80.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.002>
9. Wang M., Li M., Ren R., Li L., Chen E.Q., Li W., Ying B. International expansion of a novel SARS-CoV-2 mutant. *J. Virol.* 2020; 94 (12): e00567-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00567-20>
10. Ahmadpour D., Ahmadpour P., Rostaing L. Impact of circulating SARS-CoV-2 mutant G614 on the COVID-19 pandemic. *Iran. J. Kidney Dis.* 2020; 14 (5): 331–4.
11. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172 (9): 577–82. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
13. Garg S., Kim L., Whitaker M., et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (15): 458–64. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
14. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al.; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
15. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al.; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1985. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
16. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2: 10.
17. Wang W., Xu Y., Gao R., et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1843–4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
18. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 323 (22): 2249–51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
19. Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O., Boon D., Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 262–7. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1495>
20. Williams E., Bond K., Zhang B., Putland M., Williamson D.A. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 58 (8): e00776-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-20>
21. Goncharova E.A., Dedkov V.G., Dolgova A.S., Kassirov I.S., Safonova M.V., Voytsekhovskaya Y., Totolian A.A. One-step quantitative RT-PCR assay with armored RNA controls for detection of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (3): 1694–701. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26540>
22. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=16860
23. Guo L., Ren L., Yang S., et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 778–85. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
24. Zhao J., Yuan Q., Wang H., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (16): 2027–34. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
25. Bond K., Nicholson S., Hoang T., Catton M., Howden B., Williamson D. Post-Market Validation of Three Serological Assays for COVID-19. Office of Health Protection, Commonwealth Government of Australia, 2020.
26. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., et al.; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
27. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
28. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

29. Thachil J., Tang N., Gando S., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1023–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
30. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (6): e438–40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
31. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
32. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10 223): 507–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
33. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–43. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
34. Shi H., Han X., Jiang N., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
35. Bernheim A., Mei X., Huang M., et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020; 295 (3): 200463. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
36. Draft Landscape and Tracker of COVID-19 Candidate Vaccines. WHO, 2021. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
37. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 396 (10 255): 887–97. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
38. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V. Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: more information needed – authors' reply. *Lancet.* 2020; 396 (10 256): e54–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31970-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31970-X)
39. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397 (10 275): 671–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
40. Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Comment. Lancet.* 2021; 397 (10 275): 642–3. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
41. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and effective. URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01813-2>
42. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., Гаврилова Е.В. и др. Пептидные иммуногены и вакцинная композиция против коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием пептидных иммуногенов. Патент РФ RU2738081, заявка 2020133915 от 14.10.2020, Бул. № 34–2020, дата регистрации 07.12.2020, опубликовано 07.12.2020, Юл. № 34–2020, 28.11.2020–10.12.2020. [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., Gavrilova E.V., et al. Peptide immunogens and vaccine composition against COVID-19 coronavirus infection using peptide immunogens. Patent of the Russian Federation RU2738081, application 2020133915 dated 14.10.2020, registration date 07.12.2020, published 07.12.2020, Bul. No. 34-2020, 28.11.2020–10.12.2020. (in Russian)]
43. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., Усова С.В. и др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11 (2): 283–96. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699> [Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., Usova S.V., et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the «EpiVacCorona» Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). *Infektsiya i immunitet.* 2021; 11 (2): 283–96. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699> (in Russian)]
44. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/02/20/16138-minzdrav-rossii-zaregistroval-tretyu-rossiyskuyu-vaktsinu-ot-covid-19>
45. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/05/06/16566-minzdrav-zaregistroval-chetvertuyu-rossiyskuyu-vaktsinu-ot-covid-19>
46. URL: <https://tass.ru/obschestvo/10487285>
47. URL: <https://iz.ru/1118079/2021-01-29/doklinicheskie-ispysaniia-vaktciny-ot-covid-19-v-vide-iogurta-zavershat-v-2021-godu>
48. URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/65080>
49. URL: <https://tass.ru/obschestvo/10710029/>
50. URL: <https://iz.ru/1178883/2021-06-15/v-rf-podali-publikaciiu-ob-effektivnosti-sputnika-v-protiv-indiiskogo-shtamma>
51. URL: <https://covid19.rosminzdrav.ru/wp-content/uploads/2021/01/1-i-1-155-1.pdf>
52. Коронавирус: статистика. John Hopkins University Coronavirus Resource Center. URL: <https://coronavirus.jhu.edu> [Coronavirus: statistics. John Hopkins University Coronavirus Resource Center. URL: <https://coronavirus.jhu.edu> (in Russian)]
53. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (27): 2603–15. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
54. Anderson L.A., Anderson E.J., Roupael N.G., Roberts P.C., et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (20): 1920–31. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
55. Anderson E.J., Roupael N.G., Widge A.T., Jackson L.A., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (25): 2427–38. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>
56. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., Weckx L.Y., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021; 397 (10 269): 99–111. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
57. URL: <https://iz.ru/1137382/2021-03-15/italia-i-frantsii-avsled-za-frg-priostanovili-ispolzovanie-vaktciny-astrazeneca>
58. Study in Adults to Determine the Safety and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, Given in Combination With rAd26-S, Recombinant Adenovirus Type 26 Component of Gam-COVID-Vac Vaccine, for the Prevention of COVID-19. *ClinicalTrials.gov/NCT04686773*.
59. A Study to Evaluate The Efficacy, Safety and Immunogenicity of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines (Vero Cell) in Healthy Population Aged 18 Years Old and Above (COVID-19). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510207>
60. Wu Z., Hu Y., Xu M., Chen Z., Yang W., Jiang Z., Li M., Jin H., Cui G., Chen P., Wang L., Zhao G., Ding Y., Zhao Y., Yin W. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021; Feb 3: S1473-3099(20)30987-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7)
61. A Study of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-Mediated COVID-19 in Adult Participants (ENSEMBLE) (NCT04505722). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722>
62. Ella R., Vadrevu K.M., Jogdand H., Prasad S., Reddy S., Sarangi V., Ganneru B., Sapkal G., Yadav P., Abraham P., Panda S., Gupta N., Reddy P., Verma S., Kumar Rai S., Singh C., Redkar S.V., Gillurkar C.S., Kushwaha J.S., Mohapatra S., Rao V., Guleria R., Ella K., Bhargava B. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021; Jan 21: S1473-3099(20)30942-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30942-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30942-7)
63. An Efficacy and Safety Clinical Trial of an Investigational COVID-19 Vaccine (BBV152) in Adult Volunteers. (NCT04641481). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481>
64. Alter G., Gorman M., Patel N., Guebre-Xabier M., Zhu A., Atyeo C., Pullen K., Loos C., Goez-Gazi Y., Carrion R., Tian J.H., Yuan D., Bowman K., Zhou B., Maciejewski S., McGrath M., Logue J., Frieman M., Montefiori D., Schendel S., Saphire E.O., Lauffenburger D., Greene A., Portnoff A., Massare M., Ellingsworth L., Glenn G., Smith G., Mann C., Amanat F., Krammer F. Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination. *Res. Sq.* 2021; Feb 15: rs.3.rs-200342. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-200342/v1>

65. A Study Looking at the Effectiveness, Immune Response, and Safety of a COVID-19 Vaccine in Adults in the United Kingdom (NCT04583995). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995>
66. A Study Looking at the Effectiveness and Safety of a COVID-19 Vaccine in South African Adults (NCT04533399). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04533399>
67. SOBERANA 02-FaseIII. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (sld.cu). URL: <https://rpecc.sld.cu/en/trials/RPECC00000354-En>
68. Steinbuck M.P., Seenappa L.M., Jakubowski A., McNeil L.K., Haqq C.M., DeMuth P.C. A lymph node-targeted Amphiphile vaccine induces potent cellular and humoral immunity to SARS-CoV-2. *Sci. Adv.* 2021; 7 (6): eabe5819. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe5819>
69. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология.* 2020; 41 (2): 101–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106> [Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya.* 2020; 41 (2): 101–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106> (in Russian)]
70. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пащенко М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств. *Иммунология.* 2020; 41 (2): 107–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113> [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya.* 2020; 41 (2): 107–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113> (in Russian)]
71. Sanders J., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020; 323, (18): 1924–36. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
72. Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30 (3): 269–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
73. Magagnoli J., Narendran S., Pereira F., et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med. (N.Y.).* 2020; 1 (1): 114–27.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>
74. Mahévas M., Tran V.T., Roumier M., et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ.* 2020; 369: m1844. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1844>
75. Tang W., Cao Z., Han M., et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020; 369: m1849. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
76. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2493–502. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
77. Geleris J., Sun Y., Platt J., et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): 2411–8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
78. Scavone C., Brusco S., Bertini M., et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4813–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15072>
79. Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (19): 1787–99. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
80. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (19): 1813–26. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
81. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S., et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (19): 1827–37. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
82. White K.M., Rosales R., Yildiz S., Kehrer T., Miorin L., Moreno E., Jangra S., Uccellini M.B., Rathnasinghe R., Coughlan L., Martinez-Romero C., Batra J., Rojic A., Bouhaddou M., Fabian J.M., Obernier K., DeJozse M., Guillén M.J., Losada A., Avilés P., Schotsaert M., Zwaka T., Vignuzzi M., Shokat K.M., Krogan N.J., Garcia-Sastre A. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eIF1A. *Science.* 2021; Jan 25: eabf4058. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abf4058>
83. Concept Study to Evaluate the Safety Profile of Plitidepsin in Patients With COVID-19 (APLICOV-PC). *ClinicalTrials.gov Identifier:* NCT04382066. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382066>
84. Shen C., Wang Z., Zhao F., et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1582–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
85. Li L., Zhang W., Hu Y., et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324 (5): 460–70. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
86. Wang C., Li W., Drabek D., et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 2251. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
87. Brouwer P.J.M., Caniels T.G., van der Straten K., et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science.* 2020; 369 (6504): 643–50. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc5902>
88. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/5489.html>
89. Alzghari S.K., Acuña V.S. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104380>
90. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (2): 123–31. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>. [Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: features of the clinical course, the possibility of diagnosis, treatment and prevention of infection in adults and children. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2020; 19 (2): 123–31. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105> (in Russian)]
91. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 854–87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
92. Wilson K.C., Chotirmall S.H., Bai C., Rello J.; International Task Force on COVID-19. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. *American Thoracic Society,* 2020. URL: <https://www.thoracic.org/covid/covid-19-guidance.pdf> (date of access July 7, 2020)
93. Horby P., Lim W.S., Emberson J., Mafham M., Bell J., et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv.* 2020 June 22. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273:24>
94. Evaluation of the Safety of CD24-Exosomes in Patients With COVID-19 Infection. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04747574>
95. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Version 11 (07.05.2021). Ministry of Health of Russian Federation. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf (in Russian)]
96. Хаитов М.Р., Шиловский И.П., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Козлов И.Б., Смирнов В.В., Кожихова К.В., Колоскова О.О., Андреев С.М., Жернов Ю.В., Никонова А.А. Средство для ингибирования репликации вируса SARS-CoV-2, опосредованного РНК-интерференцией. Патент № 2733361 от 15.09.2020. Заявка №2020123316 от 14.07.2020. [Khaitov M.R., Shilovskiy I.P., Kofiad I.A., Sergeev I.V., Kozlov I.B., Smirnov V.V., Kozhikhova K.V., Koloskova O.O., Andreev S.M., Zhernov Y.V., Nikonova A.A. An agent for inhibiting the replication of the SARS-CoV-2 virus mediated by RNA interference. Patent No. 2733361, 15.09. 2020. Application No. 2020123316, 14.06.2020. (in Russian)]
97. Хаитов М.Р., Шиловский И.П., Кожихова К.В., Кофиади И.А., Смирнов В.В., Колоскова О.О., Сергеев И.В., Трофи-

мов Д.Ю., Трухин В.П., Скворцова В.И. Комбинированное лекарственное средство, обладающее противовирусным эффектом в отношении нового коронавируса SARS-CoV-2. Патент № 2746362 от 12.04.2021. Заявка № 2021106335 от 11.03.2021. [Khaitov M.R., Shilovsky I.P., Kozhikhova K.V., Kofiadi I.A., Smirnov V.V., Koloskova O.O., Sergeev I.V., Trofimov D.Yu., Trukhin V.P., Skvortsova V.I. Combined drug with antiviral effect against the novel SARS-CoV-2 coronavirus. Patent No. 2746362, 12.04.2021. Application No. 2021106335, 11.03.2021. (in Russian)]

Сведения об авторах

Гудима Георгий Олегович – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. физиологии иммунитета и аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: g.gudima@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

Хайтов Рахим Мусаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: rkhitov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; проф. кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Хайтов Муса Рахимович – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mr.khitov@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

98. Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I., Kozhikhova K., Kofiadi I., Vishnyakova L., Nikolsky A., Gattinger P., Kovchina V., Barvinskaya E., Yumashev K., Smirnov V., Maerle A., Kozlov I., Shatilov A., Timofeeva A., Andreev S., Koloskova O., Kuznetsova N., Vasina D., Nikiforova M., Rybalkin S., Sergeev I., Trofimov D., Martynov A., Berzin I., Gushchin V., Kovalchuk A., Borisevich S., Valenta R., Khaitov R., Skvortsova V. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021; Apr 10. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14850>

Authors' information

Georgii O. Gudima – Dr.Sci, Prof., Head of Lab. of Physiology of Immunity and Allergy of NRC Institute of Immunology of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: g.gudima@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

Rakhim M. Khaitov – Acad. of RAS, MD, Prof., Scientific Advisor of NRC Institute of Immunology of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: rkhitov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>

Dmitry A. Kudlay – MD, PhD, Leader Researcher of Lab. of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology of the FMBA of Russia; Prof. of Pharmacology Department, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov FMSMU (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: D624254@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Musa R. Khaitov – Corresponding member of RAS, MD, Prof., Director of NRC Institute of Immunology of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mr.khitov@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>