

1. Научный доклад: «Фибринолитик для лечения COVID-ОРДС»

Докладчик – научный руководитель НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», руководитель секции медико-биологически наук ОМед РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Дыгай Александр Михайлович**

У пациентов с COVID-19 часто возникают тромботические осложнения с формированием крупных тромбов и тромбозов в сосудах малого диаметра, которые прижизненно выявить сложно. Развивается феномен патологического фибриногенеза. Существующие активаторы плазминогена при их системном введении не могут справиться с задачей без увеличения риска фатальных кровотечений. В России создан первый в мире фибринолитик прямого действия – Тромбовазим. Тромбовазим осуществляет неплазминовый тромболизис посредством экзогенной протеиназы – СУБТИЛИЗИНА. Главное преимущество препарата – прямой дозозависимый фибринолиз/тромболизис неспецифичной протеиназой без вмешательства в систему гемостаза. Клинические исследования показали высокую эффективность препарата при тромбозах различной локализации. Предлагается провести клиническую апробацию применения Тромбовазима при лечении у больных с COVID-ОРДС с соблюдением рекомендованных доз и указанных противопоказаний. Формат назначения «офф-лейбл».

2. Научный доклад: «Антигомоцистеиновая терапия как новая стратегия профилактики и лечения коронавирусной инфекции»

Докладчик – научный руководитель ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии, заведующий кафедрой общей патологии и патофизиологии РМАНПО, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Кубатиев Аслан Амирханович**.

Разработка и внедрение в практику инновационных технологий исследования гомоцистеина и других аминотиолов плазмы крови и мочи. Изучение на разработанных моделях патогенетических механизмов повреждающего действия гомоцистеина, его фракций и метаболитов на эндотелий кровеносных сосудов при ишемических повреждениях мозга и почек. Выявление наиболее чувствительных и патогенетически значимых тестов гомоцистеин-индуцированной дисфункции эндотелиоцитов. Научное обоснование внедрения антигомоцистеиновых препаратов в клинической практике. Рекомендации по использованию фолиевой кислоты и других антигомоцистеиновых препаратов для профилактики и лечения коронавирусной инфекции.

3. Научный доклад: «Острый респираторный дистресс-синдром и COVID-19»

Докладчик – научный руководитель Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, заведующий кафедрой анестезиологии-

реаниматологии МГМСУ имени А.И. Евдокимова доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Мороз Виктор Васильевич**

ОРДС – осложнение критических состояний, обусловленных развитием некардиогенного отека легких в результате повреждения (дистрофия, некроз, апоптоз) эндотелия альвеолярного эпителия их базальных мембран (включая структуры аэрогематического барьера) и повышения проницаемости сосудов гемомикроциркуляции и воздействие экзогенных и эндогенных факторов агрессии. Лечение ОРДС должно быть дифференцировано.

Стадия 1 – острое повреждение легких: перфторан, ограничение инфузий, неинвазивная респираторная поддержка, экстракорпоральные методы детоксикации, препараты сурфактантов.

Стадия 2 – инвазивная респираторная поддержка («безопасная» ИВЛ) прием «открытие легких», ИВЛ - положение на животе (прон-позиции), комбинация не респираторными и фармакологическими методами.

Стадия 3 – тоже плюс лечение гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности. Обсуждается возможность применение перфторана в лечении больных COVID – 19.

4. Научный доклад: «Компьютерные подходы к поиску фармакологических веществ для терапии COVID-19»

Докладчик – главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики ФГБНУ «НИИ аучно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН **Поройков Владимир Васильевич**.

Необходимость оперативного реагирования на внезапно возникшую биогенную угрозу человечеству - пандемию коронавирусной инфекции - предопределила беспрецедентный темп проведения биомедицинских и клинических исследований в данной области. С начала 2020 года в открытом доступе появилось уже около 15 тысяч публикаций, посвященных этой проблеме. Однако часть опубликованных в ускоренном порядке работ недостаточно обоснована, а некоторые из полученных в эксперименте и клинике результатов не согласуются друг с другом, что требует дальнейших уточнений.

Получение информации о структурно-функциональных характеристиках вируса SAR-CoV-2, механизмах его взаимодействия с клетками человека и последующей репликации, позволили установить белки-мишени для поиска и конструирования антикоронавирусных соединений. Расшифровка пространственной структуры этих белков дает возможность использования молекулярного моделирования для поиска ингибиторов, а появление информации об ингибиторах – методов прогнозирования биологической активности *in silico*, основанных на структуре лигандов. Применение компьютерных подходов к репозиционированию лекарств позволяет существенно ускорить поиск новых антикоронавирусных препаратов. Участие нашего коллектива в виртуальном скрининге потенциальных антикоронавирусных соединений среди более 1 млрд

доступных веществ в рамках Европейской инициативы «JEDI Grand Challenge against COVID-19» существенно расширяет исследуемое нами химико-фармакологическое пространство.

Анализ больших объемов биомедицинских и клинических данных требует разработки специальной информационно-вычислительной системы, что позволит существенно повысить эффективность репозиционирования известных лекарственных препаратов и создания новых фармакологических веществ, а также оптимизировать фармакотерапию с учетом индивидуальных особенностей и сопутствующих заболеваний пациентов, в качестве ответа на эту и будущие биогенные угрозы. Уникальность задачи состоит в том, что осмысление экспериментальной и клинической информации, связанной с SARS-CoV-2/COVID-19, осуществляется практически одновременно с ее появлением, благодаря чему могут быть получены принципиально новые результаты. Эти результаты будут использованы созданным на базе РМАНПО Информационным центром «ФармаCOVID» для поддержки принятия клинических решений врачами при фармакотерапии пациентов с COVID-19, имеющих коморбидную патологию и полипрагмазию.

5. Научный доклад: «Задачи доставки лекарств в терапии коронавируса COVID-19»

Докладчик – профессор и заведующий лабораторией «Химический дизайн бионаноматериалов» МГУ имени М.В. Ломоносова, директор Центра нанотехнологий для доставки лекарств, директор Института наномедицины Университета Северной Каролины Чапел Хилл доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН **Кабанов Александр Викторович**

Вспышка вирусной инфекции SARS-CoV2 в г. Ухань, КНР в декабре 2019 г. привела к глобальной пандемии заболевания, известного сегодня как коронавирус COVID-19. Симптомы этого заболевания, включают повышение температуры, сухой кашель, и утомляемость, а его течение осложняется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и вирусной пневмонией, с высоким риском смертности. У многих пациентов наблюдается тромбоз сосудов. Для лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 предложены противовирусные препараты, мишенью которых является либо вирусная протеаза (TMPRSS2), необходимая для входа вируса в клетку, либо РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), необходимая для вирусной репродукции. В мае 2020 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США разрешило использовать ингибитор РНК-полимеразы, ремдесивир для лечения COVID-19. Другой близкий к клиническим испытаниям ингибитор полимеразы в США, EIDD-2801. В Японии проводятся клинические испытания ингибитора полимеразы фавипиравир, а также ингибиторов сериновой протеазы, камостат и нафамостат. В ходе скрининга для перепрофилирования лекарств идентифицированы и другие соединения с высокой активностью против SARS-CoV-2. К сожалению, многие из этих веществ обладают недостатками, которые затрудняют их доставку к очагу инфекции, повышают токсичность, и

снижают терапевтический индекс. Ремдезевир плохо растворим в воде и токсичен для печени. Для него нет пероральной формы, и он вводится внутривенно. Такие проблемы снижают эффективность применения ремдезевира и других противовирусных лекарств. Создание эффективных лекарственных форм и систем доставки таких лекарств для внутривенного и перорального применения необходимо для успешной борьбы с COVID-19. Необходимы аэрозольные формы для введения этих лекарств непосредственно в дыхательные пути для подавления вирусной инфекции на более ранних стадиях заболевания, особенно в амбулаторных условиях. Аэрозольные формы могут оказаться эффективными и для биотехнологических препаратов. Для предотвращения ОРДС при COVID-19 в форме аэрозоля может оказаться полезной рекомбинантная супероксиддисмутаза, производимая в России и обладающая противовоспалительным действием.

6. Научный доклад: «Изучение возможности использования иммобилизованного на ПЭГ интерферона λ -1 в борьбе с COVID-19»

Докладчик – директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Жданов Вадим Вадимович**

Лекарственное средство на основе интерферона лямбда создано в ходе выполнения Государственного контракта «Доклинические исследования лекарственного средства на основе ПЭГ-интерферона λ -1 для лечения гепатита С» в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Проведенные исследования позволили установить, что использование предложенного способа физической иммобилизации рекомбинантного интерферона лямбда 1 на полиэтиленгликоле массой 1,5 кДа, позволяет получить препарат (ИммИФН- λ 1) для перорального применения (производство ООО «Саентифик фьючер менеджмент», Новосибирск), который проявляет противовирусную активность в отношении вируса гепатита С и иммуностимулирующее действие. При использовании в терапевтической дозе и в дозе, на порядок ее превышающую, разработанное средство в целом не оказывает общетоксического действия, не обладает аллергизирующими свойствами, проявляет умеренную эмбриотоксичность. С целью определения возможности использования ИммИФН- λ 1 для профилактики и лечения инфекции, вызываемой коронавирусом нового типа, проводили исследование на культуре клеток VeroE6, инфицированной вирусом SARS-CoV-2. При этом 50% эффективная доза ИммИФН- λ 1 составила 2,5-10,3 нг/мл, что было установлено как по степени выраженности цитопатического действия, так и посредством регистрации жизнеспособности клеток МТТ анализом (оптическая плотность при спектрофотометрии). Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение клинических исследований ИммИФН λ 1 при COVID-19.