

УДК 615.035.1

## ВОЗМОЖНОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

## POSSIBLE PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE TREATMENT OF POST-COVID SYNDROME

### Евгений Ильич Маевский

почетный работник науки и техники РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
заведующий лабораторией  
Энергетики биологических систем ИТЭБ РАН  
Советник Президента  
АНО «Институт инженерной физики»  
по медико-биологическому направлению  
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,  
Большой Ударный пер., д. 1 а  
Тел.: +7 (916) 147-11-10

### Людмила Андреевна Богданова

кандидат медицинских наук  
главный специалист лаборатории  
Энергетики биологических систем ИТЭБ РАН  
старший научный сотрудник  
АНО «Институт инженерной физики»  
Адрес: 142210, Московская обл., г. Серпухов,  
Большой Ударный пер., д. 1 а  
Тел.: +7 (915) 117-35-53

### Нинель Ивановна Косякова

доктор медицинских наук  
врач-аллерголог-иммунолог  
заместитель главного врача по науке  
заведующая отделением аллергологии-  
иммунологии  
Больницы Пущинского Научного Центра РАН  
Адрес: 142290, Московская обл., г. Пущино,  
ул. Институтская, д. 1  
Тел.: +7 916 469 69 19

### Аннотация

Приведена краткая характеристика постковидного синдрома. Внимание акцентируется на одном из основных патогенетических механизмов: генерализованных воспалительно-дегенеративных поражениях сосудов и клеток различных тканей, обусловленных специфическим подавлением активности транскрипционного фактора Nrf2, который обеспечивает запуск антиоксидантной, противовоспалительной, детоксикационной и иммунной защиты организма. Приводятся аргументы в пользу необходимости применения для профилактики и лечения COVID-19 и постковидного синдрома противовоспалительного иммуномодулятора **TAMERON**, способного активировать фактор Nrf2. Важным преимуществом **TAMERON** является высокая степень безопасности его субстанции, получаемой с помощью оригинальной технологии, что позволяет применять высокие дозы препарата.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, COVID-19, иммуномодулятор противовоспалительного действия **TAMERON**.

### Summary

A brief description of the POST-covid syndrome (Long COVID) is given. Attention is focused on one of the main pathogenetic mechanisms: generalized inflammatory and degenerative lesions of blood vessels and cells of various tissues, caused by a specific suppression of the activity of the transcription factor Nrf2, which ensures the launch of antioxidant, anti-inflammatory, detoxifying and immune defenses of the body. Arguments are given in favor of **TAMERON** usage, that is an anti-inflammatory immunomodulator capable of activating the Nrf2 factor, for the prevention and treatment of COVID-19 and Long COVID. An important advantage of **TAMERON** is the high degree of safety of its substance obtained using the original technology, which allows the administration of high doses of the drug.

**Keywords:** Long COVID, COVID-19, anti-inflammatory immunomodulator **TAMERON**.

Острота пандемии COVID-19 ушла, по крайней мере, из сознания политиков и населения. Но реально пандемия с учетом новых версий коронавируса не завершилась. Хотя практика показала, что тяжесть протекания коронавирусной инфекции в настоящее время несет мень-

ше фатальных исходов, чем ранее. На первый план вышли разнообразные и трудно прогнозируемые постковидные осложнения, которые по инициативе российских врачей включены в международную классификацию под номером U09.9 «Постковидный синдром».

## СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

Краткое описание постковидного синдрома выглядит следующим образом.

«Состояние нездоровья после перенесенной инфекции SARS-Cov-2 или Long COVID синдром (длительный COVID) длится от 12 недель и дольше и возможен после любой степени тяжести перенесенного заболевания. Проявления этого состояния зависят от пораженных органов и систем-мишеней, что обуславливает жалобы и тяжесть течения заболевания.

В основе развития постковидных симптомов лежат гипоксические повреждения тканей легких, сердца, кровеносных сосудов, головного мозга, почек, желудка и кишечника; образование мелких тромбов и очагов воспаления оболочек кровеносных сосудов; повреждение клеток головного мозга и крупных нервов; аутоиммунные реакции вследствие чрезмерного иммунного ответа.

Признаки постковидного синдрома можно разделить на несколько групп.

● **Нарушение общего самочувствия**, выражающееся приступами слабости, резким снижением толерантности к физической нагрузке, нарушением ритмов жизнедеятельности, проявляющееся бессонницей или избыточной сонливостью, инверсией сна (бодрствование ночью, сон днем), болями в мышцах и выраженной мышечной слабостью, что обусловлено значительной потерей белковой массы в период острого заболевания и медленным ее набором в результате нарушения метаболизма.

● **Нарушения эмоциональной сферы**: депрессивное настроение, уныние, подавленность, меланхолия, неустойчивое эмоциональное состояние, перепады настроения, низкий самоконтроль поведения, панические атаки, удушье, тошнота, головокружения.

● **Неврологические проявления**: интенсивные периодические головные боли в виде мигрени. Могут быть нарушения терморегуляции по типу длительно сохраняющейся субфебрильной температуры (37-37,5 градусов), или же ее понижения до 36 градусов, с ознобами особенно по вечерам. Частым неврологическим проявлением постковидного синдрома могут быть нарушения зрения, затуманенность в глазах, светобоязнь. Расстройства кожной чувствительности в виде парестезии, ощущение жжения, покалывания, «ползания мурашек» по коже; нарушения обоняния, вкуса также длительное время могут беспокоить пациента.

● **Поражения сердечно-сосудистой системы** могут преобладать у пациентов, если они имели эти заболевания в доковидный период. При постковидном синдроме могут наблюдаться ко-

лебания артериального давления, синдром постуральной ортостатической тахикардии и ортостатический коллапс».

Не столько для дальнейшего обсуждения, сколько для полноты представлений мы хотели бы обратить внимание на недостаточно отраженные в этом описании такие патологические явления, как: поражение легочной системы вплоть до развития хронической обструктивной болезни легких, существенное снижение когнитивных способностей, в первую очередь памяти, развитие и затяжное течение миокардита, обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, воспалительно-дегенеративные изменения со стороны суставов и опорно-двигательного аппарата в целом и, наконец, неадекватность адаптивных реакций на различные нагрузки и повреждения. Очевидно, в этом сказывается столь значимое ослабление иммунной системы и иммунной памяти после перенесенного COVID-19, что нередки случаи повторного (или рецидивов) заболевания коронавирусной инфекцией.

Наиболее полно постковидный синдром (ПС) от этиологии, «образа болезни», патогенетической гипотезы и диагностики до практических рекомендаций по профилактике и лечению описан группой специалистов Московского городского научного общества терапевтов (МГНОТ) в рекомендациях 2021 года [1].

Постковидная патология проявляется после выздоровления в виде клинической картины, похожей на рецидив болезни, с такими стойкими симптомами, как миалгия, сильная утомляемость, ощущение жара, одышка, стеснение в груди, тахикардия, головные боли, беспокойство и др. В целом проявления синдрома могут быть чрезвычайно многообразными и «на первый взгляд, затрагивают практически все системы органов ... скорее всего, он (ПС) не является уникальным явлением и совпадает по своим клиническим проявлениям с рядом других постинфекционных осложнений». Именно поэтому и нет специфической диагностики ПС. «Вместе с тем в картину ни одной известной нозологической формы имеющаяся симптоматика не укладывается. Более того, могут иметь место «биологические аномалии» (отсутствие лимфоцитопении или повышения С-реактивного белка – свидетелей вирусного воспаления) и даже отсутствие следов инфекции» [1]. Обобщенный опыт специалистов МГНОТ и выполненный ими обширный литературный анализ свидетельствуют о том, что ПС является относительно новой постинфекционной патологией. Уже «в июне-июле 2020 г. стало ясно, что некоторые люди –

## СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

в том числе с легкими симптомами COVID-19 в остром периоде болезни – могут страдать от различных изнурительных симптомов в течение многих месяцев» [1]. В марте 2021 года Всемирная организация здравоохранения признала существование постковидных проблем. Такое запаздывание обусловлено объективными трудностями, нашедшими отражение в довольно общих классификационных кодах: «**U09.9** Состояние после COVID-19,.... позволяет установить связь с COVID-19; **U10.9** Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19, неуточненный, имеющий связь по времени с COVID-19».

В более поздних публикациях, вышедших к началу 2023 года, указывается, что общего взгляда на патогенетически обоснованную терапию ПС до сих пор нет. С целью ее разработки, и доказательного последующего исследования, включая оценку возможных поствакцинных осложнений, МГНОТ рекомендует «создать открытые базы данных для свободного заполнения» и шире использовать «системы поддержки принятия врачебных решений». Исходя из этих рекомендаций, мы полагаем важным фиксацию позитивных попыток врачей различных профилей следовать в купировании постковидного синдрома патогенетическим «подсказкам», выявляемым эмпирически. Представленное сообщение является фрагментом одной из таких попыток. В нем мы остерегались скоропалительного формулирования так называемых «негативных медицинских технологий,.... которые не имеют доказательств эффективности,.... не исследовались в контролируемых исследованиях, не обоснованы патогенетически,.... и вред от которых может превышать или быть сопоставимым с получаемой пользой» [1].

Как пишет группа австралийских врачей [2]: «общепризнанно, что одной из полезных стратегий является изучение возможности применения существующих, одобренных препаратов для лечения пациентов с болезнью COVID-19 и ее осложнениями, такими как «LONG COVID» (эквивалентное название постковидного синдрома). Однако и этот подход требует тщательного анализа патофизиологии заболевания, учета зависимости реакции разных индивидов на дозу применяемого препарата для принятия конкретного решения, а также клинического понимания и выделения групп пациентов, подлежащих лечению». Поскольку при «LONG COVID» было выявлено хроническое воспаление из-за повышенного уровня провоспалительных цитокинов, постольку Jarrott В. и соавторы [2] считают возможным рассмотреть применение

противовоспалительных препаратов. Хотя приходится признать, что повышенная активность провоспалительных цитокинов может быть как причиной, так следствием проблемы ПС. Отсюда вновь вытекает требование тщательного изучения терапевтических стратегий.

Руководствоваться этими критериями в настоящее время сложно из-за недостаточной репрезентативности доказательных, контролируемых исследований. Однако есть основания выделить основную патогенетическую гипотезу о развитии воспалительно-дегенеративных повреждений различных тканей.

Острый и затем хронический воспалительный процесс при ПС имеет фактически генерализованный характер. Существенным аргументом может служить морфологический пример из обзора МГНОТ, в котором описывается «лимфоцитарный эндотелиит легких, сердца, почек и печени», эндотелиит подслизистых сосудов тонкой кишки и т.п. Следовательно, имеет место распространенная эндотелиальная дисфункция, дисфункция микрососудов, вазоконстрикция с последующим нарушением функции органов, ишемией, воспалительным отеком тканей... [1].

Кроме того, в настоящее время уже тривиальным стало упоминание о хронической гипоксии смешанного генеза при COVID-19, начиная с первоначального специфического поражения эндотелия альвеол легких, повреждения эритроцитов и гемоглобина, генерализованных воспалительных процессов в эндотелии сосудов всех органов и тканей вплоть до развития полиорганных воспалительно-дегенеративных изменений соединительной ткани, адвентиции сосудов (особенно головного мозга), пневмосклероза, опорно-двигательного аппарата и т.п. Эти факторы, и в первую очередь легочно-сердечные и микрососудистые повреждения, а также микротромбозы неизбежно приводят к развитию длительной гипоксии и ишемии. В свою очередь длительная гипоксия инициирует нарушение антиоксидантной защиты и детоксицирующей способности организма с одновременной активацией систем генерации свободно-радикальных соединений – активных форм кислорода (АФК) и азота, а также перекисных и опять-таки воспалительных повреждений.

Как показали многочисленные публикации, подобные отклонения обуславливают падение уровня транскрипционного фактора Nrf2 в клетках различных тканей. Напомним, что Nrf2 в здоровых клетках постоянно воспроизводится и при отсутствии повреждений, инфекции и избыточной генерации активных форм кислорода быстро подвергается протеолитиче-

## СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

ской деградации [3]. При повреждении клеток, остром окислительном стрессе, кратковременной гипоксии и вирусной инфекции этот транскрипционный фактор не расщепляется, так как теряет связь с фактором KEAP1, который в нормальных условиях способствует убиквитинированию и последующему протеолизу Nrf2. Сохранившийся Nrf2 переносится в ядро клетки, где запускает экспрессию генов, ответственных за синтез комплекса антиоксидантных ферментов, эндогенных противовоспалительных хемокинов, ферментов детоксикации и пентозного цикла – генератора восстановленного NADP, поддерживающего восстановительными эквивалентами эти адаптивные системы. Кратко, при необходимости при сдвиге редокс состояния клеток в сторону окислительного стресса возрастает воспроизводство и стабильность фактора Nrf2. Однако при COVID-19 и ПС наблюдается обратное нормальному течению событий: несмотря на развитие окислительного стресса, происходит подавление воспроизводства Nrf2, и увеличивается экспрессия фактора KEAP1, ответственного за связывание Nrf2 и вовлечение его в протеолитическую деградацию. Таким образом сразу 2 механизма во время острого COVID-19 и ПС способствуют значительному снижению уровня Nrf2 в клетках и соответственно росту экспрессии провоспалительного транскрипционного фактора NF-kB [2]. В итоге нарушается экспрессия цитопротекторных ферментов и белков, находящихся под контролем элемента антиоксидантного ответа в ДНК, и активируются факторы инициации провоспалительного и прооксидантного статуса. Это соответствует известным реципрокным изменениям активности факторов Nrf2 и NF-kB [4,5]. В такой ситуации логично и обосновано прибегнуть к целевым фармацевтическим средствам: индукторам Nrf2 и ингибиторам NF-kB. Именно такая тактика терапии рассмотрена с патогенетической точки зрения Jarrott В. с соавторами в 2022 году [2]. Они предложили в качестве противовоспалительного иммуномодулирующего средства использовать мелатонин, обладающий к тому же антиоксидантной, нейропротекторной и кардиопротекторной активностью. Механизм действия мелатонина был скрупулезно проанализирован с позиций лечения COVID-19 в 2021 году Vlachou М. и соавторами [6] которые в своем обзоре приводят более полутора десятка ссылок на клинические контролируемые исследования, выполненные в 2020 г в Испании, США и Мексике. В клинических исследованиях мелатонин применялся в дозах от 3, 6, 10, 50 мг до 1 г в день в течение месяца при лечении COVID-19. Под-

черкнем, что применению мелатонина в клинической практике способствует его малая токсичность: LD50 для животных превышает 800 мг/кг.

В нашей стране в 2020 году были опубликованы исследования по профилактике средних и тяжелых форм COVID-19 аминоксидрофалазиндиона натрия (Галавит) у медицинского персонала «красной зоны» [7], о применении иммуномодулирующего препарата, аминоксидрофалазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19 [8] и описана возможность применения препарата, содержащего аминоксидрофалазиндион натрия, у пациентов с COVID-19, в частности для терапии «цитокинового шторма» [9]. В этих работах представлены результаты позитивного опыта практического применения для профилактики и лечения COVID-19 противовоспалительного иммуномодулятора аминоксидрофалазиндиона натрия в виде препарата Галавит, который исходно описывался М.Т. Абидовым как иммунокорректор с выраженной способностью подавлять гипертрофические реакции [10].

В ряде исследований было четко установлено, что в механизме действия аминоксидрофалазиндиона натрия ключевую роль играет активация транскрипционного фактора Nrf2 (!) [11-13], остро необходимого в патогенетически обоснованной профилактике и лечении COVID-19 и постковидного синдрома.

Однако имелись весьма существенные ограничения. Дело в том, что для лечения COVID-19 и токсических (острых и отдаленных) поражений центральной нервной системы (ЦНС) и иммунитета [11-13] требуются более высокие дозы противовоспалительного иммуномодулирующего средства, как это было показано зарубежными исследователями на примере препаратов мелатонина и Галавита. Это в свою очередь выдвинуло более высокие требования к качеству препарата, точнее к повышению его безопасности.

Согласно приведенным в литературе данным LD50 очищенного Галавита составляло 265 мг/кг (для мышей) [13]. Это достаточно большая величина, если ориентироваться на сегодняшние лечебные терапевтические дозы для людей, не превышающие 4 мг/кг, что соответствует примерно 50 мг/кг для мышей, то есть ширина терапевтического диапазона в 5 раз превышала обычную лечебную дозу. Однако, при поражениях ЦНС и иммунитета, также как и при лечении COVID-19, и можно полагать – постковидного синдрома требуются значительно более высокие дозы аминоксидрофалазиндиона натрия порядка 1 г в сутки и возможность длительного применения препарата.

Необходимый уровень безопасности аминоксидигидрофталазиндиона натрия достигнут благодаря созданию новой технологии получения **ТАМЕРОНа** – генерика Галавита. Эта работа выполнена коллективом сотрудников АНО «Институт инженерной физики» [14-16]. Величина LD50 для субстанции **ТАМЕРОНа** превышает 1,5 г/кг для животных. Этот уровень безопасности дает 7-кратную гарантию, то есть обеспечивает безопасную возможность использования самых высоких доз препарата для профилактики и лечения COVID-19 и ПС.

На сегодняшний день открыты перспективы для широкого применения высоко безопасного препарата **ТАМЕРОН** по множеству показаний, в частности, когда имеется необходимость в запуске экспрессии *de novo* антиоксидантной и детоксикационной систем, подавлении избыточного воспалительного ответа и гиперактивации моноцитарно-макрофагальной системы при развитии «цитокинового шторма». Важно, что препарат способен предотвращать взламывание и использование коронавирусом «входных ворот» в клетки и тормозить размножение не только коронавируса, но и многих других РНК-вирусов. **ТАМЕРОН** облегчает распознавание иммунной системой зараженных клеток, активирует местный и системный иммунный ответ, в том числе синтез интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$ , восстановление образования интерферона  $\beta$ . Не систематизированные в виде контролируемых исследований, но уже весьма обширные медицинские наблюдения свидетельствуют о все расширяющемся ареале позитивных эффектов **ТАМЕРОНа** при нейроэндокринных и эмоциональных расстройствах, страдании когнитивных функций человека, заживлении различных видов ран, стимуляции регенерации и замедлении старения.

Предлагаемое применение **ТАМЕРОНа** в качестве противовоспалительного полифункционального иммуномодулятора для профилактики и лечения постковидного синдрома находится в точном соответствии с Рекомендациями Минздрава России 2022 года [17].

Авторы статьи выражают благодарность за информационную, редакционную и техническую помощь сотруднице ИТЭБ РАН Полине Станиславовне Маевской.

### Литература

1. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96; [https://doi.org/10.26347/1607-](https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096)

2502202107-08003-096.

2. Jarrott B, Head R, Pringle KG, Lumbers ER, Martin JH. «LONG COVID»-A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Feb;10(1):e00911. doi: 10.1002/prp2.911.

3. He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 6;21(13):4777. doi: 10.3390/ijms21134777.

4. Wardyn J.D., Ponsford A.H., Sanderson C.M. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- $\kappa$ B response pathways // *Biochem Soc Trans*. 2015 Aug;43(4):621-6. doi: 10.1042/BST20150014.

5. Wen Gao, Lin Guo, Yan Yang et al. Dissecting the Crosstalk Between Nrf2 and NF- $\kappa$ B Response Pathways in Drug-Induced Toxicity // *Front. Cell Dev. Biol.*, 02 February 2022 Sec. Signaling Vol. 9. 2021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.809952>.

6. Vlachou M, Siamidi A, Dedeloudi A, Konstantidou S, Papanastasiou I. Pineal hormone melatonin as an adjuvant treatment for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(4):47.

7. Колесов С.В., Горбатьюк Д.С., Пантелеев А.А., Бернакевич А.И., Уколов К.Ю. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминоксидигидрофталазиндиона натрия (Галавит) у медицинского персонала «красной зоны» // *Иммунология*, 2020. №41(6). С. 527-539. DOI: <https://doi.org/10.33029.0206-4952-2020-41-6-527-539>.

8. Свистунов А.А., Махнач Г.К., Бунина Д.И. и др. Применение иммуномодулирующего препарата аминоксидигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19 // *Терапевтический архив*, 2020.

9. Цветов В.М., Киселев Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма» // *Качественная клиническая практика*, 2020. Спецвыпуск S4. С. 4-7.

10. Направленная иммунокоррекция: проблемы и перспективы. Под ред. д.м.н. проф. М.Т. Абилов (Приложение 3 к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2000 г.). М.: Издательство РАМН, 2000. 104 с.

11. Scofield VL, Yan M, Kuang X, Kim SJ, Wong PK. The drug monosodium luminol (GVT) preserves crypt-villus epithelial organization and allows survival of intestinal T cells in mice infected with the ts1 retrovirus. *Immunol Lett*. 2009;122(2):150-158. doi:10.1016/j.imlet.2008.12.012.

12. Reddy PV, Lungu G, Kuang X, Stoica G, Wong PK. Neuroprotective effects of the drug GVT (monosodium luminol) are mediated by the stabilization of Nrf2 in astrocytes. *Neurochem Int*. 2010;

## СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

56(6-7):780-788. doi:10.1016/j.neuint.2010.02.017.

13. Ashok K. Shetty, Sahithi Attaluri, Maheedhar Kodali, Bing Shuai, Geetha A. Shetty, Dinesh Upadhyaya, Bharathi Hattiangady, Leelavathi N. Madhu, Raghavendra Upadhyaya, Adrian Bates, Xiaolan Rao, Monosodium luminol reinstates redox homeostasis, improves cognition, mood and neurogenesis, and alleviates neuro- and systemic inflammation in a model of Gulf War Illness, *Redox Biology*, Vol. 28, 2020, 101389: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101389>.

14. Царьков А.Н., Смуров С.В., Презент М.А., Вольский В.С., Седова И.В., Краснова Ю.В., Чистякова А.В. Патент РФ № 2673452 Способ получения активной фармацевтической субстанции,

представляющей собой аминодигидрофталиндион натрия. Дата приоритета: 15.08.2017; опубликован 27.11.2018.

15. Царьков А.Н., Царькова Е.А. Инновационный препарат «**ТАМЕРОН**» // Известия Института инженерной физики, 2019. №4(54). С. 111-115.

16. Царьков А.Н., Краснова Ю.В., Царькова Е.А. Технология производства иммуностропного инновационного препарата «**ТАМЕРОН**» // Известия Института инженерной физики, 2020. №2(56). С. 82-86.

17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Минздрав РФ. М. Версия 17 (14.12.2022)».