**Применение Тилорона-СЗ в составе комплексной терапии у больных легкой формой COVID-19**

**А. В. Барсуков, Д. В. Глуховской, К.Е. Емельянова**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

**TO THE QUESTION OF TILORONE USING IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY INFECTION CAUSED BY THE NEW CORONAVIRUS**

**A.V. Barsukov, D. V. Glukhovskoy, K.E. Yemel'yanova**

S.M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

**ВВЕДЕНИЕ**

На протяжении последних пяти лет человечество столкнулось с инфекционными угрозами, обусловленными вирусами Ebola [Furuyama W. et al., 2019], Zika [Musso D. et al., 2019] и SARS-CoV-2 (инфекция, вызванная новым коронавирусом (COVID-19)) [Wang M. et al., 2020; Holshue M.L. et al., 2020]. Коронавирусы представляют собой покрытые оболочкой сенс-позитивные вирусы с одноцепочечным РНК-геномом и симметричным спиральным нуклеокапсидом. Коронавирусы вызывают инфекции дыхательных путей у людей, причем наиболее серьёзные случаи вызваны SARS, MERS и SARS-CoV-2). Новые инфекционные угрозы привлекают значительное внимание государственных служб и ведомств, медицинской и научной общественности, населения в целом ввиду вполне обоснованных опасений, обусловленных временным отсутствием твёрдо доказанных профилактических и терапевтических подходов. Очевидна необходимость расширения спектра противовирусных средств, эффективных при т.н. новых инфекциях [Ekins S. et al., 2020]. Некоторые из тенденций развития лекарственных препаратов против SARS-CoV-2 включают поиск ингибиторов вирусных протеаз 3CLpro или PLpro, ингибиторов экспрессии вирусных белков, ингибиторов проникновения вируса в таргетные клетки, а также ингибиторов репликации вируса. Представляется важным изучение индукции синтеза интерферонов в интересах лечения новой коронавирусной инфекции [Fehr A.R. et al., 2015; Gorbalenya A.E. et al., 2020; Letko M. et al., 2020; Liu C. et al., 2020].

Первым из описанных пероральных низкомолекулярных индукторов интерферона считается тилорона гидрохлорид (2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуоренон-9), оригинально синтезированный фармацевтической компанией Merrell Dow в 1968 году [Ермольева 3.В. и др., 1973; Stringfellow D.A. et al., 1972; Andrews E.R. et al., 1974]. Препарат стимулирует выработку интерферонов основных типов – альфа, бета, гамма и лямбда. Возможность применения тилорона в качестве универсального иммуномодулятора, оказывающего вариабельные эффекты на продукцию интерферонов и других провоспалительных цитокинов в зависимости от схемы назначения, исходного состояния макроорганизма, фазы инфекционного процесса, обсуждается в течение последних нескольких десятилетий. Известные свойства этого препарата позволяют сдвигать баланс повреждения и интенсивности иммунного ответа в зону относительно низкой вероятности тяжелого течения респираторной инфекции [Калюжин О.В., 2013]. Также установлена способность тилорона обеспечить временную супрессию избыточной продукции эндогенных медиаторов повреждения макроорганизма в острую фазу респираторной инфекции [Караулов А.В. и др., 2000, 2002; Абидов М.Т. и др., 2001, 2004].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С учётом клинико-лабораторных данных оценить пользу присоединения тилорона к терапии острой респираторной инфекции лёгкой и средней степени тяжести, обусловленной вирусом SARS-CoV-2.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Ретроспективно были проанализированы данные 90 историй болезни пациентов, проходивших лечение по поводу новой коронавирусной инфекции лёгкой или средней степени тяжести в апреле-июне 2020 года. В соответствии с целью исследования были отобраны 17 клинических случаев (основная группа), в которых пациенты в составе комплексной терапии получали Тилорон-СЗ, а также 17 клинических случаев, в которых комплексная терапия не содержала тилорон (группа сравнения). Обе группы не различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), гендерному признаку, степени тяжести респираторной инфекции, выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации, объёма вирусного поражения лёгочной ткани (в случае его выявления) по данным компьютерной томографии (КТ), спектра получаемой терапии (p>0,05 для каждого показателя). Исходная характеристика включённых в исследование лиц, представлена в таблице 1.

*Таблица 1*

**Исходные показатели в группах обследованных лиц**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | n | Возраст, лет | ИМТ, кг/м² | t тела, ° | Объём поражения легочной ткани |
| КТ-0 | КТ-1 | КТ-2 | КТ-3 |
| Основная группа | 17 | 34,4 ±13,3 | 27,2±4,6 | 37,2±1,31 | 2/17 | 6/17 | 7/17 | 2/17 |
| Группа сравнения | 17 | 35,2±16,3 | 27,9±2,7 | 37,2±1,22 | 2/17 | 5/17 | 7/17 | 3/17 |

Наличие у госпитализированных лиц новой коронавирусной инфекции подтверждали положительным результатом исследования биоматериала со слизистой носо- ротоглотки методом полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV-2. Объём диагностических мероприятий и основные направления лечебной тактики определяли с учётом актуальных по состоянию на апрель-май 2020 года временных методических документов: Методических рекомендаций ГВМУ МО РФ по диагностике, лечению и профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Версия 4 от 06.04.2020) [Методические рекомендации ГВМУ МО РФ, 2020]; Временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Версия 6 от 24.04.2020) [Временные методические рекомендации МЗ РФ, 2020]. Вместе с тем, отсутствие на актуальный период времени однозначных выводов мировых и отечественных экспертов о пользе или неэффективности тех или иных лекарственных средств для лечения больных новой коронавирусной инфекцией, способствовало коллегиальному принятию терапевтического решения в каждом конкретном клиническом случае.

Нозологическую форму (острая респираторная вирусная инфекция или пневмония) верифицировали с учётом клинической картины, данных нативной компьютерной томографии грудной клетки. У всех пациентов оценивали показатели общеклинического анализа крови, общеклинического анализа мочи, содержания в крови общего белка, альбумина, трансаминаз, общего холестерина, креатинина, калия, натрия, глюкозы, С-реактивного белка, Д-димера, высокочувствительного тропонина Т, прокальцитонина. Названные лабораторные исследования были выполнены натощак в первые сутки госпитализации, а также на завершающем этапе лечения (на 12-14 сутки нахождения в клинике). В каждом случае выполняли стандартную 12-канальную электрокардиографию, в динамике регулярно оценивали показатели сатурации кислорода при дыхании атмосферным воздухом (при помощи портативного пульсоксиметра), частоты дыхания, температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений. Контрольную рентгенографию грудной клетки осуществляли по показаниям в зависимости от исходных данных компьютерной томографии и динамики клинической картины заболевания. Лабораторные и рентгенологические исследования соответственно были выполнены силами и средствами центра клинико-лабораторной диагностики и клиники рентгенологии и радиологии академии. В исследовательскую выборку не включали пациентов с признаками дыхательной недостаточности, повышенным уровнем прокальцитонина, тропонина (относительно референсных величин, принятых в местной лаборатории), значительным увеличением содержания Д-димера (≥1000 нг/мл). Среди лиц, отобранных для исследования, не было таковых, страдающих какой-либо сопутствующей клинически значимой патологией, которая могла бы потребовать приёма специфических лекарственных препаратов.

Комплексная фармакотерапия предусматривала применение средств противовирусной и антибактериальной (профилактической) направленности, антикоагулянтов, жаропонижающих препаратов в зависимости от выраженности клинико-лабораторных проявлений, особенностей картины изменений лёгочной ткани, полученной при инициальной компьютерной томографии грудной клетки. Схема применения Тилорона-СЗ соответствовала таковой, приведенной в инструкции к нему. Препарат назначали в дозе 125 мг в сутки (на один приём) в первые 2 дня лечения, затем по 125 мг через каждые 48 часов. Курсовая доза составляла 750 мг (6 таблеток).

Для статистической обработки данных применяли пакет прикладных программ StatSoft Statistica 10. Количественные показатели сравнивали между группами и внутри групп с использованием модуля непараметрической статистики (непараметрический U-test Mann-Whitney). Данные представили как среднее значение (М) ± стандартное отклонение (s. d.).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В таблице 2 отражена динамика температуры тела (усредненной по измерению в утренние и вечерние часы). Как следует из таблицы 2, в обеих группах наблюдалось закономерное снижение температуры тела до нормальных значений без выявления межгрупповых различий в первый, пятый и десятый дни лечения (p>0,05 для межгрупповых сравнений в каждый период лечения).

*Таблица 2*

**Динамика температуры тела на фоне лечения в группах обследованных лиц**

|  |  |
| --- | --- |
| Группа | Дни госпитализации |
| День 1 | День 5 | День 10 |
| Основная группа | 37,2±1,31 | 36,7±0,70 | 36,6±0,76 |
| Группа сравнения | 37,2±1,22 | 36,8±0,82 | 36,7±0,91 |

В таблице 3 отражена динамика сатурации кислорода (усредненной по измерению в утренние и вечерние часы). Как следует из таблицы 3, сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом достоверно не различалась у пациентов основной группы и группы сравнения и соответствовала нормальным значениям. На фоне лечения этот показатель имел тенденцию к увеличению в пределах референсного диапазона значений у лиц каждой группы при отсутствии существенных межгрупповых различий (p>0,05 для межгрупповых сравнений в каждый период лечения).

*Таблица 3*

**Динамика сатурации кислорода на фоне лечения в группах обследованных лиц**

|  |  |
| --- | --- |
| Группа | Дни госпитализации |
| День 1 | День 5 | День 10 |
| Основная группа | 97,1±2,73 | 97,5±1,98 | 97,8±0,87 |
| Группа сравнения | 97,0±3,05 | 97,3±1,78 | 97,5±0,93 |

В таблице 4 отражена динамика основных показателей общеклинического анализа крови в процессе лечения. На исходном этапе содержание лейкоцитов, гемоглобина, лимфоцитов, тромбоцитов, величина СОЭ соответствовали референсному диапазону значений в каждой группе обследованных лиц. На 12-14 день лечения, в группе тилорона было отмечено значимое возрастание уровня лейкоцитов (на 25%, р=0,01), лимфоцитов (на 37%, р=0,04), тромбоцитов (на 64%, р=0,001), незначимое уменьшение СОЭ (на 20%, р=0,10). В группе стандартной терапии наблюдались аналогичные по направленности изменения со стороны каждого показателей общеклинического анализа крови, не достигшие статистической достоверности (p>0,05 для каждого показателя).

*Таблица 4*

**Динамика показателей общеклинического анализа крови на фоне лечения в группах обследованных лиц**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | Дни госпитализации | Лейкоциты, ˣ 109 /л | Гемоглобин, г/л | Лимфоциты, ˣ 109 /л | Тромбоциты, ˣ 109 /л | СОЭ, мм/ч |
| Основная группа | День 1 | 4,53±1,19 | 145±8,7 | 1,36±0,50 | 152±38 | 13,1±11,6 |
| День 12-14 | 5,65±1,14 | 146±7,73 | 1,87±0,47 | 251±79,3 | 10,4±8,86 |
| р-значение | **р=0,01** | р=0,66 | **р=0,04** | **р=0,001** | р=0,10 |
|  |
| Группа сравнения | День 1 | 6,53±1,47 | 145±12,0 | 1,96±0,77 | 194±44,7 | 13,9±11,9 |
| День 12-14 | 6,30±1,49 | 143±12,0 | 1,98±0,35 | 241±86,1 | 13,5±11 |
| р-значение | р=0,72 | р=0,85 | р=0,44 | р=0,26 | р=0,78 |

В таблице 5 приведены данные об изменении в ходе лечения основных биохимических показателей, актуальных среди пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией. Как следует из таблицы 5, пациенты обеих групп характеризовались нормальным сывороточным уровнем Д-димера, тропонина, ферритина, пограничным-незначительно повышенным содержанием фибриногена и ЛДГ, умеренным повышением уровня С-реактивного белка. На фоне проводимой терапии было отмечено несущественное уменьшение концентрации в крови фибриногена, Д-димера, ферритина у лиц основной группы и группы сравнения (p>0,05 для каждого показателя в обеих группах). Вместе с тем, у пациентов, получавших тилорон либо стандартное лечение, было обнаружено значимое относительно исходных величин снижение уровня СРБ (на 90%, р=0,005; на 85%, р=0,01 соответственно), ЛДГ (на 38%, р=0,003; на 19%, р=0,03 соответственно), тропонина (на 21%, р=0,04; на 20%, р=0,09).

*Таблица 5*

**Динамика основных биохимических показателей крови на фоне лечения в группах обследованных лиц**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | Дни госпита-лизации | Фибриноген, г/л | Д-димер, нг/мл | СРБ, мг/л | Ферритин, нг/мл | ЛДГ, ед/л | Тропонин, нг/л |
| Основная группа | День 1 | 4,34±0,94 | 269±141 | 12,5±15,6 | 358±236 | 282±124 | 5,50±1,47 |
| День 12-14 | 3,53±2,3 | 250±130 | 1,27±1,12 | 324±213 | 175±55,7 | 4,35±1,66 |
| р-значение | р=0,42 | р=0,56 | **р=0,005** | р=0,46 | **р=0,003** | **р=0,04** |
|  |  |
| Группа сравнения | День 1 | 5,17±2,3 | 309±225 | 14,5±16,7 | 358±339 | 219±71 | 4,86±1,50 |
| День 12-14 | 4,30±1,23 | 253±157 | 2,16±2,08 | 426±186 | 177±41 | 3,90±1,53 |
| р-значение | р=0,32 | р=0,43 | **р=0,01** | р=0,25 | **р=0,03** | р=0,09 |

Итак, ретроспективная оценка данных показала, что при лёгком-среднетяжёлом течении острой новой коронавирусной инфекции присоединение к комплексной терапии индуктора синтеза интерферонов Тилорона-СЗ сопровождается увеличением исходно относительно супрессированной продукции лейкоцитов (включая лимфоциты), тромбоцитов, сопоставимым уменьшением сывороточного уровня таких медиаторов системного воспалительного ответа как фибриноген, С-реактивный белок, и более активным влиянием на уровень ЛДГ сыворотки. Сходная направленность и выраженность в редукции уровня высокочувствительного тропонина в каждой группе (в пределах референсного диапазона значений), по-видимому, отражает регресс вирусного поражения лёгочной ткани.

Механизм противовирусного действия Тилорона-СЗ состоит в подавлении трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках с последующим снижением репродукции вирусов. Способность Тилорона-СЗ стимулировать продукцию эндогенных интерферонов целесообразно рассматривать в качестве основного механизма его антивирусной активности, поскольку клинические эффекты этого лекарственного агента коррелируют с титрами интерферонов в сыворотке крови [Филиппова Т.О. и др., 2006; Киселева Н.М. и др., 2007]. Препарат оказывает стимулирующее влияние на неспецифические механизмы иммунной защиты, выражающееся в активации макрофагов, повышении синтеза фактора супрессии их миграции. Следствием этого оказывается увеличение поглотительной способности макрофагов, а также гиперпродукция активных форм кислорода, обладающих бактерицидным действием. Тилорон-СЗ активирует стволовые клетки красного костного мозга, индуцирует синтез интерферонов в лейкоцитах, дозозависимо усиливает образование антител, восстанавливает физиологическое соотношение T-супрессоров и T-хелперов. Данные литературы указывают на широкий спектр антивирусной эффективности тилорона, апробированной в экспериментальных исследованиях как in vivo, так и in vitro. Таким образом была доказана активность препарата в отношении вирусов гриппа А, гриппа В, герпеса простого 1 типа, лихорадки Западного Нила, Менго, леса Семлики, везикулярного стоматита, Венесуэльского конского энцефалита, энцефаломиокардита, эбола, Ближневосточного респираторного синдрома [Логинова С.Я. и др., 2004; Krueger R.E. et al., 1970; Katz E.et al., 1976; Katz E. Et al., 1976; Kuehne R.W. et al., 1977; Vargin V.V. et al., 1977; Veckenstedt A. et al., 1979; Harrington D.G. et al., 1982; Karpov A.V. et al., 2001; Lane T.R. et al., 2019; Shen L. et al., 2019; Ekins S. et al., 2020].

В отечественной клинической практике препарат успешно применяют против различных вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусами гриппа, другими респираторными вирусами, вирусами гепатита и вирусами герпеса [Деева Э.Г., 2005]. Поскольку Тилорон-СЗ эффективен на всех стадиях развития вирусной инфекции, то он может применяться не только в качестве лечебного, но и профилактического средства. В этом случае (применительно к профилактике гриппа и других ОРВИ) действие Тилорона-СЗ обусловлено его свойством индуцировать образование интерферонов I и II типов, а также других цитокинов, имеющих врожденные вирус-протективные эффекты и стимулирующих местные адаптивные иммунные реакции в отношении инфицированных вирусом клеток. Сообщается об эффективном применении тилорона при хроническом цистите [Стрельцова О.С. и др., 2008]. Клинические исследования эффективности тилорона с участием человека продемонстрировали значительное улучшение течения и исходов ОРВИ [Чижов Н.П. и др., 1990; Селькова Е.П. и др., 2001; Закиров И.Г., 2002; Kaufman H.E. et al., 1971; Semenenko T.A. et al., 2002]. В процессе применения тилорона, как правило, не наблюдается аллергических реакций или других токсических эффектов, при этом отмечается его совместимость с антибиотиками и средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных инфекций [Лыткина И.Н. и др., 2010]. В периоды сезонного роста заболеваемости респираторными инфекциями тилорон был неоднократно протестирован в качестве профилактического средства в крупных когортах, включая организованные коллективы. Авторы этих исследований констатировали значительное уменьшение риска возникновения гриппа и других ОРВИ по сравнению с группами контроля [Андронати С.А. и др., 1999; Селькова Е.П. и др., 2001].

**Заключение.** К настоящему времени накоплен достаточно большой клинический опыт безопасного использования Тилорона-СЗ в качестве средства лечения и профилактики вирусных заболеваний. В новых реалиях, с учётом известной тропности данного препарата преимущественно к РНК-содержащим вирусам, важно продолжение соответствующих исследований. В рамках ретроспективного анализа собственной базы данных, нами установлено, что включение Тилорона-СЗ в схему комплексной терапии острой респираторной SARS-CoV-2-инфекции лёгкой и средней степени тяжести сопровождается более выраженным приростом содержания в крови лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов (не выходящим за референсные границы значений), более значимым снижением уровня лактатдегидрогеназы к исходу второй недели активного лечения заболевания. Наряду с этим, терапия, включающая Тилорон-СЗ, ассоциируется с аналогичной по степени выраженности редукцией уровня С-реактивного белка и высокочувствительного тропонина (в пределах его референсного диапазона значений).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абидов М.Т., Калюжин О.В., Нелюбов М.В. Иммунотерапия острых и хронических воспалительных заболеваний. Tera Medica Nova 2001; (2): 3–7.
2. Абидов М. Т., Баштаненко А. Ф., Нелюбов М. В., Шкалев М.В., Ковалевская Е.О., Калюжин О. В. Регуляция иммунных реакций в лечении хронических и острых воспалительных заболеваний. Якутский медицинский журнал 2004; (3): 58–60.
3. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона амиксин и его аналоги. Журн. АМН України 1999; 5 (1): 53–66.
4. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (24.04.2020): 143.
5. Деева Э.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа: сборник статей. Под ред. В.И. Покровского. – СПб: Росток, 2005:131–162.
6. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Методические рекомендации ГВМУ МО РФ. Версия 4 (06.04.2020): 53.
7. Ермольева 3.В., Корнеева Л.Е., Балезина Т.И, Николаева О.В., Гвазава И.С. Тилорон как индуктор интерферона. Антибиотики 1973; 18(6): 517–520.
8. Закиров И.Г. Опыт применения амиксина при лечении и профилактике некоторых вирусных инфекционных заболеваниях. Клиническая медицина 2002(12): 54 - 56.
9. Калюжин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии. Лечащий Врач 2013(9): 78–84.
10. Караулов А.В., Сокуренко С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; (1): 7–13.
11. Караулов А.В., Калюжин О.В., Ликов В.Ф. Подходы к иммунотерапии воспалительных заболеваний. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2002; (1): 62–64.
12. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г. Противовирусные препараты в общей практике. Лечащий врач 2007; (9): 61–64.
13. Логинова С.Я., Ковальчук А.В., Борисевич С.В., Сыромятникова С.И., Борисевич Г.В., Пащенко Ю.И., Хамитов Р.А., Максимов В.А., Шустер А.М. Противовирусная активность индуктора интерферона амиксина при экспериментальной форме лихорадки Западного Нила. Вопросы вирусологии 2004(2):8-11.
14. Лыткина И.Н., Гренкова Т.А. Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ. Врач 2010 (4): 64–67.
15. Селькова Е.П., Яковлев В.Н., Семененко Т.А. и др. Оценка профилактического эффекта Амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций. Журн. Микробиол. Епидемиол. Иммунобиол 2001; 3: 42—46.
16. Стрельцова О.С., Тарарова Е.А., Киселева Е.Б. Лавомакс в комплексном лечении хронического цистита. Урология 2008;(5):19-23.
17. Филиппова Т.О., Головенко Н.Я. Тилорон: профиль биологической активности. Фармакологические свойства. Интерактивная антропология 2006;(1): 18–23.
18. Чижов Н.П., Смольская Т.Т., Байченко П.И., Лукьянова Р.И., Тесленко В.М., Бавра Г.П., Романченко И.А., Шаталов Е.Б., Ершов Ф.И., Тазулахова Е.Б. Клинические исследования переносимости и интерферон-индуцирующей активности Амиксина. Вопр. Вирусол 1990(5):411-414.
19. Andrews E.R., Fleming R.W., Grisar J. M., Kihm J.C., Wenstrup D.L., Mayer G.D. Bis basic-substituted polycyclic aromatic compounds. New class of antiviral agents. 2. Tilorone and related bis-basic ethers of fluorenone, fluorenol, and fluorine. J Med Chem 1974;17(8): 882-886. DOI: 10.1021/jm00254a020.
20. Ekins S., Lane T.R., Madrid P.B. Tilorone: a Broad-Spectrum Antiviral Invented in the USA and Commercialized in Russia and beyond. Pharm Res 2020;37(4):71. DOI:10.1007/s11095-020-02799-8.
21. Ekins S., Madrid P.B. Tilorone: A broad-spectrum antiviral for emerging viruses. Antimicrobial Agents Chemother, In press. 2020 Preprint. 10.1101/2020.03.09.984856.
22. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In Coronaviruses Methods and Protocols, ed. by H. J. Maier, E. Bickerton, P. Britton, Humana Press, New York, 2015: 1-23. DOI: 10.1007/978-**1**-4939-2438-7\_**1.**
23. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020; (5):536–544. [DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z).
24. Furuyama W., Marzi A. Ebola Virus: Pathogenesis and Countermeasure Development. Annu Rev Virol 2019;6(1):435-458.
25. Harrington D.G, Lupton H.W., Crabbs C.L., Bolt L.E., Cole F.E., Jr., Hilmas D.E. Adjuvant effects of tilorone hydrochloride (analog 11,567) with inactivated Venezuelan equine encephalomyelitis virus vaccine. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY). 1981;166(2):257–262.
26. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK, Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020;382(10):929-936. DOI: **10**.1056/NEJMoa2001191.
27. Karpov A.V., Zholobak N.M., Spivak N.Y., Rybalko S.L., Antonenko S.V., Krivokhatskaya L.D. Virus-inhibitory effect of a yeast RNA-tilorone molecular complex in cell cultures. Acta Virol. 2001;45(3):181–184.
28. Katz E., Margalith E., Winer B. The effect of tilorone hydrochloride on the growth of several animal viruses in tissue cultures. The Journal of general virology 1976; 31(1):125–129.
29. Katz E., Margalith E., Winer B. Inhibition of herpesvirus deoxyribonucleic acid and protein synthesis by tilorone hydrochloride. Antimicrob Agents Chemother 1976;9(1):189–195.
30. Kaufman H.E., Centifanto Y.M., Ellison E.D., Brown D.C. Tilorone hydrochloride: human toxicity and interferon stimulation. Proc Soc Exp Biol Med 1971;137(1):357–360.
31. Krueger R.E., Mayer G.D. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent. Science 1970;169 (3951):1213–1214.
32. Kuehne R.W., Pannier W.L., Stephen EL. Evaluation of various analogues of tilorone hydrochloride against Venezuelan equine encephalitis virus in mice. Antimicrob Agents Chemother 1977;11(1):92–97.
33. Lane T.R., Massey C., Comer J.E., Anantpadma M., Freundlich J.S., Davey R.A., Madrid P.B., Ekins S. Repurposing the antimalarial pyronaridine tetraphosphate to protect against Ebola virus infection. PLoS Negl Trop Dis 2019;13(11):e0007890. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007890.
34. Letko M., Marzi, A. & Munster, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020;(5):562–569. [DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y).
35. Liu C., Zhou Q., Li Y., Garner L. V., Watkins S. P., Carter L. J., Smoot J., Gregg A. C., Daniels A. D., Jervey S., Albaiu D., Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Cent. Sci 2020;6(3):315–331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272.
36. Musso D., Ko A.I., Baud D. Zika Virus Infection - After the Pandemic. N Engl J Med 2019;381(15):1444-1457. DOI: 10.1056/NEJMra1808246.
37. Semenenko T.A., Selkova E.P., Nikitina G.Y., Gotvyanskaya T.P., Yudina T.I., Amaryan M.P., Nosik N.N., Turyanov M.H. Immunomodulators in the prevention of acute respiratory viral infections. Russ J Immunol 2002;7(2):105–114.
38. Shen L., Niu J., Wang C., Huang B., Wang W., Zhu N., Deng Y., Wang H., Ye F., Cen S., Tan W. High-Throughput Screening and Identification of Potent Broad-Spectrum Inhibitors of Coronaviruses. J Virol 2019;93(12): e00023-19. DOI: 10.1128/JVI.00023-19.
39. Stringfellow D.A., Glasgow L.A. Tilorone hydrochloride: an oral interferon-inducing agent. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1972;(2): 73-78.
40. Vargin V.V., Zschiesche W., Semenov B.F. Effects of tilorone hydrochloride on experimental flavivirus infections in mice. Acta Virol 1977;21(2):114–118.
41. Veckenstedt A., Witkowski W., Hoffmann S. Comparison of antiviral properties in mice of bispyrrolidinoacetamido-fluorenone (MLU-B75), bis-dipropylaminoacetamido-fluorenone (MLU-B76), and tilorone hydrochloride. Acta Virol 1979;23(2):153–158.
42. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30(3):269-271. DOI: 1038/s41422-020-0282-0.