

## ПАМ-1 как метод превентивного воздействия при коронавирусной инфекции COVID-19. Итоги исследования

Еримбетов К.Т., д.б.н., Хомякова Т.И.<sup>1</sup>, к.м.н., Земляной Р.А., аспирант,  
Калашникова Е.А., к.б.н., Лой В.И., Гончарова А.Я., к.б.н., Розиев Р.А., к.м.н.

ООО «Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», г. Обнинск  
<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ морфологии человека», г. Москва

В статье приведены результаты проведенного широкомасштабного исследования с привлечением добровольцев - жителей Москвы, Московской области и Калужского региона, показавшие высокую эффективность препарата как средства профилактики пневмонии - основного тяжелого проявления коронавирусного инфицирования. Показано, что в случае инфицирования заболевание протекает без пневмонии и ограничено несколькими сутками и невысокой температурой с картиной ОРВИ. Часть участников исследования отмечали преходящую головную боль и слабость, которые продолжались один-два дня. По результатам исследования делается вывод о высокой безопасности и достаточно высокой профилактической эффективности препарата.

**Ключевые слова:** превентивная медицина, коронавирусная инфекция, ПАМ-1, мембранотропный эффект

### Введение

Патогенез заболеваний, вызванных коронавирусами, в настоящее время хорошо описан с различных точек зрения и в целом подразумевает развитие агрессивной воспалительной реакции с вовлечением дыхательных путей [1]. Тяжесть заболевания у пациентов обусловлена количеством инфицировавших вирусных частиц и реакцией организма хозяина, в том числе генетически и фенотипически обусловленным доминирующим типом иммунной системы, а также наличием хронических заболеваний, повышающих вероятность развития тяжелых осложнений. Вдыхаемый вирус SARS-CoV-2 связывается с эпителиальными

клетками в носоглотке и проникает в клетки, где начинает размножаться, при этом основным рецептором для SARS-CoV2 является рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Реснитчатые клетки являются первичными локусами инфицирования в дыхательных путях [2]. Дальнейшее развитие процесса связано с реакцией иммунной системы и степенью поражения эндотелия сосудов, которое приводит к формированию тромбов и развитию ишемии миокарда и головного мозга.

Помимо верхних дыхательных путей ACE2 экспрессируется в легких, сердце, почках, кишечнике и эндотелии сосудов. Частота развития эндотелиальной дисфункции вероятно обусловлена сосудистыми нарушениями при инфицировании эндотелиальных клеток вирусом COVID-19. Показано, что SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать трехмерные модели кровеносных сосудов человека *in vitro* [3]. В описании клинических случаев гибели больных при развитии полиорганной недостаточности, вызванной COVID-19 [4], при этом было показано вовлечение эндотелиальных клеток сосудистого русла различных органов: обнаружены признаки прямой вирусной инфекции эндотелиальных клеток и диффузного эндотелиального воспаления. Эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который необходим для регуляции сосудистого тонуса и поддержания сосудистого гомеостаза.

Эндотелиальная дисфункция является основным детерминантом микрососудистой дисфункции, смещая сосудистое равновесие в сторону большей вазоконстрикции с последующей ишемией органов, воспалением с сопутствующим отеком тканей и прокоагулянтным состоянием [5]. COVID-19-эндотелиит может объяснить системное нарушение микроциркуляторной функции в различных сосудистых руслах и их клинические последствия у пациентов с COVID-19. Эта гипотеза дает обоснование для терапии, направленной на стабилизацию эндотелия при борьбе с вирусной репликацией. Препаратом мембранотропного действия, препятствующим проникновению вируса в клетки эндотелия и снижающим развитие тяжелых проявлений коронавирусной инфекции, является препарат ПАМ-1, разработанный компанией ООО «ПАМ-препараты», который прошел все необходимые исследования безопасности и эффективности как противовирусный препарат мембранотропного действия.

### **Материалы и методы**

В период с 24 марта по 15 июня 2020 года было передано для приема

жителям Москвы, Московской области, Обнинска и Калуги 1140 флаконов ПАМ-1, из них 216 флаконов содержали 20 капсул с содержанием 5 мг ПАМ-1, остальные – по 10 капсул с 10 мг препарата в каждой. Каждому участнику предлагалось оставить контактный телефон для связи, кроме того он получал подробную инструкцию по употреблению препарата и телефон «горячей линии», на которую он мог позвонить в любое время суток. Участники получали капсулы для двукратного (по 5 мг) и однократного (по 10 мг) употребления в течение 10 дней. Лицам из групп высокого риска – врачам и другим медицинским работникам, водителям общественного транспорта, руководителям предприятий, которые не могли перейти на удаленную работу, было рекомендовано повторить курс приема через 5-7 дней по окончании первого приема. Участники исследования обязались в случае возникшей на фоне приема препарата и тяжело протекающей пневмонии сообщить об этом по горячей линии, а также сообщать о любых нарушениях самочувствия, используя любые каналы связи: электронная почта, телефон, социальные сети и т.п.

По завершении приема препарата было получено 114 дневников от участников исследования, на основании которых проведен анализ популяции, которая приняла участие в исследовании. В соответствии с рекомендациями к приему препарата однократный курс приема препаратов прошли 82 человека, двукратный курс - 27 человек. Трехкратный курс с перерывом в одну неделю прошли три человека, четырехкратный курс – два человека. Участники исследования ежедневно заносили данные в дневники самонаблюдения, самочувствие оценивали по 10-балльной шкале, где 0 - очень плохое, а 10 – очень хорошее состояние. В начале «второй волны» коронавирусной инфекции препарат получили 100 человек, среди которых 5 человек имели жалобы на побочный эффект в виде головной боли и утомляемости.

Эффективность препарата оценивалась по следующим параметрам (% участников от общего числа):

- появление признаков вирусной инфекции после начала приема препарата;
- прогрессия заболевания при наличии первых признаков в первый день приема препарата или в еще более ранние сроки;
- развитие воспаления в средних отделах дыхательной системы;
- развитие пневмонии.

Переносимость оценивали по выраженности жалоб, возникших после начала приема препарата.

### Результаты исследования. Анализ популяции

Процентное соотношение мужчин и женщин составило 49:51. Анализ участников по отнесению к группам риска по возрасту, наличию хронических заболеваний, роду занятий и вероятности контактов с COVID-инфицированными больными дал следующее распределение: в группу низкого риска (L, low) вошло 16,7 % , в группу среднего риска (M, medium) - 11,4 %, в группу высокого риска (H, high) – 35 %, группу очень высокого риска (VH, very high) составили преимущественно врачи и медицинский персонал - 36,9 % от общего количества участников (Рисунок 1А).

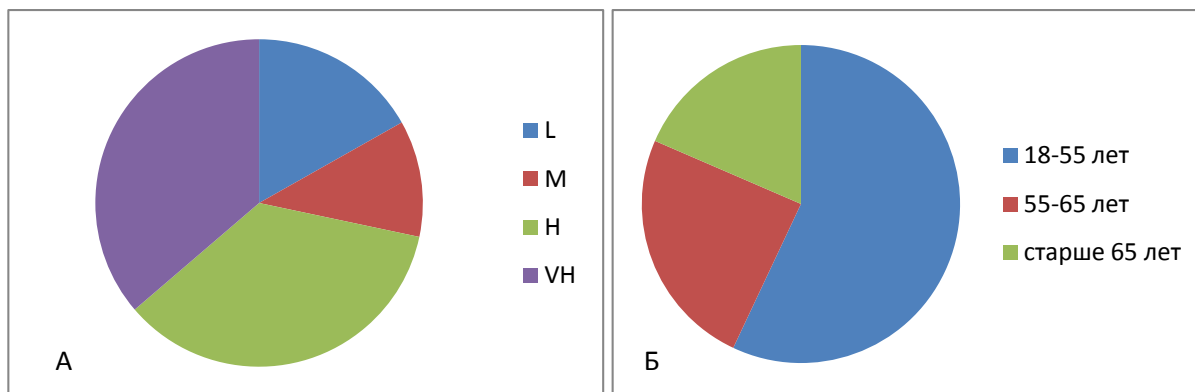


Рисунок 1 - Распределение участников исследования по группам риска (А) и возрасту (Б)

По возрасту наибольшую группу (57 %) составили лица от 18 до 55 лет, в то время как лица из группы умеренного (55-65 лет ) и высокого (старше 65 лет) риска составили 24,5 % и 18,5 % соответственно (Рисунок 1Б).

### Переносимость препарата

Переносимость препарата в целом была хорошая. Головную боль на 2, 3 или 4 дни приема отметили 23 человека (20,17%), слабость утром или сонливость в течение одного дня – 6 человек (5,26%) , у одного человека были жалобы на горечь во рту в течение пяти дней приема, у одного также была тошнота, сопровождавшая понижение давления. У двух человек в разные сроки было отмечено повышенное давление. Колебания давления, как и горечь во рту, как отмечали участники, не являются для них новыми симптомами, которых раньше не отмечалось, что позволяет предположить, что эти жалобы не являлись следствием приема препарата. При приеме усовершенствованной формулы препарата (5 мг по действующему веществу) степень выраженности головной боли у лиц, ранее предъявлявших такие жалобы, была меньше настолько, что ее можно было игнорировать либо снять приемом стандартных анальгетиков, что позволило

завершить курс приема (10 дней).

Эффективность препарата по выбранным параметрам представлена в таблице 1. Примечательным является то, что среди врачей и медицинского персонала при последующем обследовании у 3 человек были выявлены антитела IgM и IgG к COVID-19, при этом эти люди не имели признаков пневмонии. Среди 40 человек (персонал стоматологической клиники, не прекращавшей работу), принимавших препарат, также не было ни одного случая развития симптомов пневмонии. Среди контактных лиц (5 человек) не было ни одного случая развития тяжелого инфекционного процесса. В группе медиков (врачи, медперсонал, фельдшеры) и водителей скорой помощи, проживающих в Москве (18 человек получили препарат, анкетирование и дневник самонаблюдения не были оформлены, на горячую линию жалоб не поступало) сообщили по каналам связи о том, что случаев пневмонии не было.

Таблица 1 - Эффективность препарата по выбранным параметрам

	Абсолютное количество	% доля	Исход в пневмонию
Появление признаков вирусной инфекции после начала приема препарата	7	6,14	0
Прогрессия заболевания при наличии первых признаков в первый день приема препарата или в еще более ранние сроки	5	4,38	0
Развитие воспаления в средних отделах дыхательной системы	1	0,87	0
Развитие пневмонии	0	0	0

Около 40 человек не медицинских специальностей, постоянно проживающих и работающих в Москве, также не имели жалоб, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, но не подали документов и поэтому не были включены в приведенный выше обзор. В период «первой волны» коронавирусной инфекции с 23 марта по 15 июня 2020 года в Москве заразились более 130 тысяч и погибли 1358 человек, то есть смертность составила более 1% от выявленных зараженных. На 12.01.2021 года летальность составляла 1.39 %. Среди более чем 1000 человек, принимавших ПАМ-1 в соответствии с инструкцией (1, 2 и более циклов приема препарата), не было установлено смертельных случаев либо выявленных случаев тяжелого протекания, потребовавших госпитализации. На основании реализованной Программы исследований следует рассматривать ПАМ-1 как перспективный

препарат превентивного действия при опасности развития COVID-19 ассоциированных осложнений.

### **Заключение**

Таким образом, прием препарата ПАМ-1 в дозе 5-10 мг в день не приводит к развитию значимых негативных эффектов, которые в значительной мере ухудшали бы качество жизни людей и могли бы потребовать применения фармакологических средств. Выявленные преходящие симптомы действия препарата на ЦНС (головная боль, слабость, тошнота) связаны с механизмом действия на мембраны эндотелия сосудов и не требовали, за небольшим исключением, принятия мер. Частота развития таких эффектов находится в границах, определяемых индивидуальной чувствительностью к препарату.

Прием препарата достоверно снижает частоту развития тяжелых форм заболевания, вызванного COVID-19, и может быть рекомендован для профилактического и терапевтического приема.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363–374 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544 (2020). doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2.
3. Monteil V KH, Prado P, Hagelkrüys A. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020 [https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL\\_CELL-D-20-00739.pdf](https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf) published online in press.
4. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
5. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012; 126:753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.