

УДК: 615.036.8

COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИ БЎЙИЧА ИЛМИЙ ТАДҚИҚОТЛАРНИНГ ЮТУҚ ВА ИСТИҚБОЛЛАРИ

Мавлянов Искандар Раҳимович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор,
“Клиник фармакология” кафедраси мудирини;

Мавлянов Зафар Искандарович,
тиббиёт фанлари доктори,
“Клиник фармакология” кафедраси доценти

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Аширметов Абдурашид Хамидович,
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим,
етакчи мутахассис

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги

Аннотация. Ўткир респиратор синдромли коронавирус *Corona Virus Disease 2019* пандемияси глобал соғлиқни сақлаш тизимига жиддий хавф туғдирмоқда. Ҳозирда биз бутун дунё бўйлаб клиник тадқиқотлар сонининг ортиб бораётганига гувоҳ бўлмоқдамиз. Клиник тадқиқотларда дорилар, шу жумладан, замонавий ва олдинги замон дори воситаларининг потенциал даволаш усуллари сифатида ёки уларнинг вирусга қарши фаоллиги ҳамда *Corona Virus Disease 2019* инфекциясига хос бўлган нафас ва юрак-қон томир белгилари ва асоратларига таъсир қилиш қобилияти клиник тадқиқот синовларидан ўтмоқда. *Corona Virus Disease 2019* инфекциясининг ёмон тенденциясига қарамай, кенг қўламли тадқиқотларда бирон-бир дори воситасининг *Corona Virus Disease 2019* билан оғриган беморларни клиник даволашда сезиларли даражада самарадор эканлиги исботланмаган. Бундай стратегия терапияни персонафикация қилиш учун хавф гуруҳларини аниқлашда дастлабки фармакогенетик тадқиқотлар ёрдамида ечилиши мумкин бўлган хавфсизлик ва самарадорлик борасида бир қатор муаммоларга олиб келиши мумкин. *Corona Virus Disease 2019* инфекцияси тиббий даволашнинг персонафикация масаласини ҳал қилиш клиник тадқиқотларнинг қарама-қарши натижаларини талқин қилиш ва маълум бир дори воситасининг аниқ самарадорлигини аниқлаш учун зарурий эҳтиёжга айланади.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, дори препаратлари, генлар полиморфизми, фармакогенетика, терапия персонафикацияси.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИНФЕКЦИИ COVID-19

Мавлянов Искандар Раҳимович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии;

Мавлянов Зафар Искандарович,
доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Аширметов Абдурашид Хамидович,
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник,
ведущий специалист

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

Аннотация. Пандемия *Corona Virus Disease 2019*, вызванная SARS-CoV-2 – коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, представляет собой серьезную глобальную угрозу для мирового здравоохранения. Во всем мире проводятся клинические исследования старых и новых препаратов в качестве потенциальных методов лечения по их прямой противовирусной активности или способности обеспечить воздействие на респираторные, сердечно-сосудистые симптомы и другие осложнения, характерные для коронавирусной инфекции. Проведенными исследованиями до сих пор не доказана значительная эффективность ни одного лекарственного препарата при клиническом лечении больных *Corona Virus Disease 2019*. Такая стратегия может привести к ряду проблем безопасности и эффективности, которые могут быть решены с помощью подхода предварительного проведения фармакогенетических исследований по выделению групп риска для персонализации терапии. Решение задачи персонализации медикаментозного лечения *Corona Virus Disease 2019* становится настоящей необходимостью в интерпретации полученных противоречивых результатов клинических испытаний и установления явной эффективности какого-либо конкретного препарата.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, лекарственные препараты, полиморфизм генов, фармакогенетика, персонализация терапии.

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF SCIENTIFIC RESEARCH: COVID-19 INFECTION

Mavlyanov Iskandar Rakhimovich,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Clinical Pharmacology;

Mavlyanov Zafar Iskandarovich,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Department of Clinical Pharmacology

Tashkent Institute for Post-Graduate Medical Education

Ashirmetov Abdurashid Khamidovich,
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Leading Specialist

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Abstract. The pandemic of *Corona Virus Disease 2019* infection, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus, has posed a significant threat to global health. We are now witnessing an unsurpassed increase in the number of clinical trials worldwide. Old and new drugs are tested in clinical trials as potential treatments either for their direct anti-viral activity or for their ability to induce effects on respiratory and cardiovascular symptoms and complications specific to *Corona Virus*. Despite the low trends of *Corona Virus*, large-scale studies have not proven significant effectiveness in the clinical treatment of patients with coronavirus 2019. Such a strategy is likely to give rise to a range of safety and efficacy challenges that could be addressed through preliminary pharmaco-genetic studies to identify the risk groups for personalification of therapy approach. Addressing the personalification of drug treatment *Corona Virus Disease 2019* becomes an urgent need to interpret the conflicting results of clinical trials and establish the apparent efficacy of any particular drug.

Keywords: coronavirus, COVID-19, drugs, gene polymorphism, pharmacogenetics, therapy personalification.

Введение

Недавняя вспышка COVID-19 в Ухане (Китай) превратилась в чрезвычайную ситуацию в сфере здравоохранения во всем мире. Анализ мировой ситуации с COVID-19 сегодня убедительно свидетельствует о том, что человечество столкнулось с серьезной угрозой, связанной с высокой распространенностью корона-вирусной инфекции [1]. Архиважность проблемы пандемии COVID-19 для мировой общественности доказывает также и экспоненциальный рост числа публикаций, посвященных данной проблеме. С начала 2020 года количество публикаций по проблеме COVID-19 выросло от десятков до нескольких тысяч и на сегодняшний день продолжает увеличиваться [2]. Тем не менее, несмотря на увеличение объема соответствующей информации и пополнение знаний новыми данными об этой инфекции, вопросов остается гораздо больше, нежели ответов. Всесторонний анализ накопившихся за последнее время разноречивых, а порой и противоположных мнений ученых по данному вопросу делает востребованным глубокое осмысление не только эпидемиологического процесса коронавирусной инфекции, но и патофизиологических процессов, связанных с экспансией вируса в организм и, прежде всего, с ответной реакцией организма в виде иммуно-воспалительного ответа на вирусную агрессию [3]. И это должно лежать в основе проводимых разработок в области медикаментозного лечения инфекции COVID-19.

Основная часть

Известные на сегодняшний день механизмы развития патологических процессов при коронавирусной инфекции включают в себя: 1) мультитканевую экспрессию рецепторов ACE2 [4]; 2) выраженное системное увеличение воспалительных цитокинов и медиаторов [5]; 3) диффузный эндотелиит [6]; 4) нарушенный гомеостаз обмена железа,

приводящий к окислительному стрессу и воспалительной реакции [7].

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 входит в клетки организма хозяина через ACE2 – рецептор на поверхности мембран клеток, где он сталкивается с врожденной иммунной реакцией, ингибирующую вирусную репликацию через экспрессию IFN-стимулируемых генов (ISGs) и выброс провоспалительных цитокинов, таких как IL1 β , IL-2, IL-7, TNF- α , GSCF, MCP1 и др. [8-10]. Каким образом коронавирус избегает ингибирующую функцию ISG, пока еще полностью не выявлено, но известно, что вирус имеет 8 белков, способных блокировать интерферон. Однако клиника тяжелобольных COVID-19 свидетельствует о чрезмерной иммунной реакции с огромным количеством цитокинов в тканях, и такое состояние было охарактеризовано как «цитокиновый шторм» [11, 12, 13]. Причем совершенно неожиданным оказалось и увеличение концентрации таких противовоспалительных цитокинов, как IL10 и IL4 [14], что является необычным для острой фазы вирусной инфекции.

Поскольку ACE2 в наибольшем количестве определяется на поверхности мембран клеток легочных альвеол и кровеносных сосудов, возможно, поэтому основным местом агрессивного воздействия вируса SARS-CoV-2 являются легкие. Кроме того, этот белок распространен и в других органах и системах, в частности в кровеносных сосудах почек, кишечника, печени, сердца, поэтому развивающийся патологический процесс приводит в тяжелых случаях к довольно быстрому развитию нарушений во многих органах, переходящему в полиорганную недостаточность. Также было показано, что белковые последовательности вируса SARS-CoV-2 могут образовывать комплекс с порфирином, а также влиять на гем в 1- β цепи гемоглобина, что приводит к диссоциации железа [15]. В свою очередь, повышение уровня железа может способствовать

развитию вирусных инфекций [16, 17], связанных с целым рядом респираторных заболеваний, включая острый респираторный дистресс-синдром и легочный фиброз [18].

Следовательно, вирус COVID-19 по большей части лишь запускает патологический процесс, а дальнейшее развитие событий будет находиться в зависимости от характера реакции защитных систем организма, т. е. организм в ответ на вирусную агрессию будет яростно бороться против собственных субстратов компенсаторных систем организма подобно «цитокиновому шторму», и развития окислительных и других стресс-синдромов почти также, как при сепсисе или аутоиммунных заболеваниях.

Возможно, более тяжелое течение этой инфекции у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, особенно аутоиммунного генеза или задействующие в своем патогенезе ACE2, также свидетельствует о том, что изначально нарушенный иммунный баланс в организме служит двигателем для развития неполноценного и извращенного ответа в случае вирусной агрессии и будет определять характер и тяжесть течения патологии [10]. К тому же, выявленные недавно положительные результаты от применения базисных противовоспалительных средств и ген-модифицированных биологических препаратов, используемых для лечения ревматоидного артрита, также могут подтверждать данное предположение [19].

Таким образом, существующие в настоящее время данные свидетельствуют, что патогенез COVID-19-индуцированной пневмонии очень схож с аутоиммунными/аутовоспалительными синдромами, тем самым поддерживая попытки использования антиревматических препаратов химической или биологической природы. Однако здесь появляется ряд вопросов. Например, как указали Caso et al. [20], подчеркивая сходство между COVID-19 и аутоиммунными/

аутовоспалительными синдромами, что остается установить, может ли генетическая предрасположенность способствовать изменчивости клинических фенотипов. Еще один важный вопрос – выявление триггеров, ответственных за развитие повреждения легких и процессы гипервоспаления на поздних фазах COVID-19. Конечно, большое количество доказательств указывает на ACE2, используемый SARS-CoV-2 для вхождения внутрь клетки, но вопрос, имеет ли связь между вирусным повреждением ACE2 и самим развитием процессов гипервоспаления с нарушениями в легких прямой или опосредованный характер, остается пока открытым. Ответ на это вопрос может иметь довольно существенную значимость, поскольку в случае опосредованности связи число вирусной нагрузки будет играть меньшую роль по сравнению с генетической предрасположенностью организма к гипервоспалительному ответу. На основании предварительных результатов, имеющих на сегодняшний день, о том, что не удастся подтвердить связь прогрессии повреждения легких с активацией вирусной репликации [21], видимо, последнее предположение соберет все шансы на отражение реальной ситуации.

Поскольку реакции защитно-приспособительных систем организма на любую агрессию обладают индивидуальными особенностями и являются генетически детерминированными, то принадлежность к определенному варианту полиморфизма генов, контролирующих эти функции организма, может иметь лимитирующее значение в прогнозировании вероятной ответной реакции организма на инфекцию [22]. К числу таких маркеров можно отнести полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента, фактора некроза опухоли, интерлейкинов, HLA системы и других. Такой подход к решению проблемы дал бы возможность заранее определять предрасположенность к тяжелому течению ко-

ронавирусной инфекции, формировать группы риска и их стратификацию, а также разработать новую, научно обоснованную стратегию и тактику введения больных этой инфекцией. Более того, это стало бы хорошим подспорьем для развития в нашей стране такого направления, как разработка ген-модифицированных биологических препаратов на основе геномных, эпигеномных и транскриптомных подходов. Такие обстоятельства открывают новые горизонты для профилактики и борьбы с коронавирусной инфекцией в целом.

В настоящее время не существует какого-либо конкретного эффективного противовирусного лечения COVID-19. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на основе инвитро-данных и доступной информации о безопасности и биологической эффективности расположила по приоритетам несколько лекарственных средств для дальнейшего исследования при COVID-19 и рекомендовала их для оценки в контексте клинических испытаний «Солидарность». Для этого исследования ВОЗ отобрало экспериментальное противовирусное средство – ремдесивир; используемый для лечения малярии препарат – хлорохин (или его химический аналог гидроксихлорохин); комбинацию лекарств против ВИЧ – лопинавир-ритонавир; ту же комбинацию препаратов плюс бета-интерферон – мессенджер иммунной системы.

Клинические испытания еще не закончены, но уже выявлены негативные эффекты. Так, в отношении хлорохина стали проявляться известные ранее его токсические и побочные эффекты, к примеру, его кардиотоксическое воздействие на изменение ритма сердца уже привело к смертным случаям в Бразилии. По этим причинам ряд испытаний был остановлен.

Первое же испытание комбинации препаратов лопинавир-ритонавир в Ухане (Китай) на 199 больных COVID-19 не привело к статистически значимым

различиям между группами с и без этих препаратов, что было объяснено возможным слишком поздним началом лечения тяжелых больных [23]. Недавно разработанный фирмой Gilead Sciences специально для борьбы с вирусом Эбола препарат ремдесивир хорошо проявил себя в инвитро-условиях в отношении вирусов SARS и MERS. Однако на практике этот препарат не смог эффективно помочь больным с вирусом Эбола во время вспышки 2019 г. в Демократической Республике Конго, к тому же стало известно о его некоторых отрицательных проявлениях (например, тошнота, рвота, ректальное кровотечение и печеночная токсичность) [24]. Безусловно, исследования продолжаются, и окончательные выводы будут сделаны позже. Сейчас Международная платформа регистрации клинических испытаний ВОЗ уже зарегистрировала свыше 700 клинических испытаний различных лекарственных средств и методов лечения COVID-19.

В результате накопления знаний о патофизиологии COVID-19, помимо использования определенных противовирусных препаратов, как возможные методы лечения были предложены многие лекарственные вещества, обычно используемые для лечения других заболеваний аутоиммунного и обменного характера [25].

В настоящее время число способов борьбы с SARS-CoV-2, которые проходят клинические испытания, достигло 62 [26, 27]. При этом 15 процедур основаны на применении комплекса противовирусных и других препаратов: лопинавир и ритонавир [28], арбидол, гидроксихлорохин, хлорохин, DAS181, ремдесивир [24], азвудин, балоксавир, азитромицин [29], амиодарон, верапамил, ивермектин, APN01, алвеско, CYNK001, виразол, а также терапии плазмой крови реконвалесцентов и Yeliva [30, 31]. Вторая линия лечения основана на использовании противовоспалительных препаратов и иммуномодуляторов, включающих: глюко-

кортикоиды, тоцилизумаб, яктиниб гидрхлорид [32], лейкин, лэнзилумаб, CD24Fc, колхицин, традипитант, силтуксимаб, анакинра, сарилумаб, IFX-1, эмпалумаб, вазегепант, леронлимаб, авиптадил, финголимод, пиклиденозон, селинексор, акалбрутиниб, клазакизумаб, занубрутиниб, гимсилумаб, TJ003234, галидесивир и др. [31].

Кроме того, проводятся испытания следующих препаратов, используемых для лечения пневмонии послевирусной инфекции: данопревир, ритонавир, дарунавир, руксолитиниб, бевацизумаб, AiRuiKa™, тофацитиниб, дефероксамин и меплазумаб; а также некоторых препаратов, применяемых для профилактики недостаточности органов, таких как: валсартан, дапаглифлозин, лозартан [25, 32].

Если рассматривать препараты, только предлагаемые для клинических испытаний, то их число уже превышает сотню. Они задевают множество других, в том числе недавно выявленных, патогенетических звеньев, обладают разнообразным механизмом действия, хорошо известны и уже эффективно используются для лечения многих заболеваний (премарин, пиоглитазон, мелатонин, талидомид, пирфенидон, хлорпромазин, силденафил, циклоспорин, убаин, буфалин, дапаглифлозин, дапсон, доксициллин, амантадин, витамин Д и др.) [33-39].

На таком фоне в качестве одного из важных аспектов проблемы инфекции COVID-19, в плане интерпретации противоречивых результатов клинических испытаний и быстрого установления явной эффективности какого-либо конкретного препарата, становится вопрос персонализации его медикаментозного лечения. Это проблема связана с индивидуальными особенностями организма больного в проявлении реакции на лекарственный препарат, поскольку сейчас достаточно примеров, когда аналогичные препараты в аналогичных дозах, казалось, в почти одинаковых клинических ситуациях, дают разные результаты

как по эффективности, так и по безопасности. Это, действительно, сложный вопрос, поскольку он связан с функционированием ряда систем организма, которые участвуют в процессах всасывания, адсорбции, биодоступности, распределения, транспортировки, метаболизма и элиминации лекарств. Причем исходное состояние этих систем и их полноценное функционирование регулирует формирование адекватного фармакологического ответа на конкретный лекарственный препарат.

Возможно, это и лежит в основе предварительных противоречивых результатов исследований, проводимых по программе «Солидарность». Ведь известно, что ремдесивир – это пролекарство [40], а значит, его действие будет полностью проявляться только после метаболизма препарата внутри клетки, а в какой степени готовности находятся метаболизирующие его ферменты, до приема препарата установить нельзя. Комплекс лопинавир/ритонавир является ингибитором протеазы, применяемым в комбинированной терапии иммунодефицита человека, инфицированного вирусом ВИЧ [41]. Поскольку лопинавир ингибирует расщепление белка gag-pol, а ритонавир – расщепление предшественника этого белка и одновременно метаболизм лопинавира через систему цитохрома P-450 (CYP3A4) [42], для повышения концентрации лопинавира эти препараты вынужденно всегда назначают вместе в виде комплекса [43]. Однако в зависимости от исходного состояния метаболизирующих ферментов могут проявляться как токсические свойства, так и недостаточная эффективность данных препаратов. Аналогичное можно отметить и для хлорохина, который как противомаларийный препарат используется во всем мире более 70 лет.

Известно, что вышеуказанные системы, регулирующие «судьбу» лекарств в организме, как и другие компоненты, контролируется генетически. Активация

ферментов и белков, осуществляющих трансмембранный транспорт лекарств, их эффлюкс из клетки, а также биотрансформацию и элиминацию из организма, происходит за счет экспрессии соответствующих генов, в частности гликопротеидами типа MDR1, семейством изоформ цитохромов. Гены-кандидаты, ответственные за фармакокинетику лекарств, имеют многочисленные мутантные варианты, которые способствуют формированию соответствующего ответа организма на лекарственные вещества.

На основании опыта назначения антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, ряд из которых оказывается эффективным и против COVID-19, давно уже поднят вопрос о предварительном проведении фармакогенетических исследований. Так, эффективность широко используемых при ВИЧ-инфекции препаратов очень сильно зависит от однонуклеотидного полиморфизма генов HLA-системы, цитохрома P-450 и гликопротеидных переносчиков, например: для абакавира – HLA B*5701, HLA-DR7 и HLA-DQ3 генотипы [44], для невирапина – HLA-DRB1*01:01, HLA-cw8/HLA-B14 [45], ABCB1 (MDR1) 3435C > T, цитохрома P-450: CYP3A4\5, CYP2D6 и CYP2B6 [46, 47]; для эфавиренца – CYP2B6 516G > T, 983T > C, 785A > G и 21563C > T, CYP2A6 - 48T > G [48, 49]. Аналогично полиморфизму гена CYP3A5 тесно связан более быстрый клиренс индинавира [50] – антиретровирусного препарата из класса ингибиторов протеаз, который сейчас проходит клинические испытания против COVID-19, как и другие лекарственные средства этого

класса: лопинавир, ритонавир и дарунавир [31].

Выводы

Обширная информация по фармакогенетике почти всех используемых сейчас лекарственных препаратов, активности фармако-метаболизирующих ферментов и индивидуальных параметров организма, определяющих эффективность применяемых лекарств, хорошо отражена во многих публикациях [51-53]. Поэтому считаем, что изучение вариантов носительства полиморфного разнообразия этих генов с позиции эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии инфекции COVID-19 существенно повысило бы и результативность лечебных мероприятий при данной патологии. А накопление данных по предварительному фармакогенотипированию людей с позиции возможного выбора тех или иных лекарственных групп для лечения данной патологии способствовало бы персонификации и существенно снизило бы риск развития побочных эффектов.

Вышеуказанные аспекты, на наш взгляд, являются определенной предпосылкой для планирования вектора научных исследований в перспективе. Конечно, о проведении таких научных исследований говорить сейчас, в период разгара эпидемии, преждевременно, но, считаем, назрела необходимость проведения таких исследований в будущем, результаты которых будут служить теоретическим фундаментом для разработки действенных платформ по профилактике и борьбе не только с коронавирусной, но и с любыми другими инфекциями.

1. McCloskey B., Heymann D.L. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons // *Epidemiol. Infect.* – 2020. – 22:e22.
2. Majumder M.S., Mandl K.D. Early in the epidemic: impact of preprints on global discourse about COVID-19 transmissibility // *Lancet Glob Health.* – 2020. – March 24. – Access mode: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30113-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30113-3).
3. Liu W., Morse J.S., Lalonde T. et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV // *Chembiochem.* – 2020. – N 21 (5). – Pp. 730-738.
4. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N. et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells // *BIOR.* – XIV. – 2020. – Pp. 2022-2023.
5. Li T., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – N 9 (1). – Pp. 687-690.
6. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* – 2020. – S0140-736(20)30937-5.
7. Dalamaga M., Karampela I., Mantzoros C.S. 19 treatment regimens? // *Metabolism.* – 2020. – May 8. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154260/>.
8. Rivellese F. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia / F. Rivellese, E. Prediletto, W. Harvey, Q. Mary // *Autoimmunity Reviews.* – 2020. – N 19. – 102536. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102536/>.
9. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan // *China Clin Infect Dis.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248/>.
10. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses // *J Med Virol.* – 2020. – N 92. – Pp. 424-432.
11. Prompetcha E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic // *Asian Pac J Allergy Immunol.* – 2020. – N 38. – Pp. 1-9.
12. Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon // *Curr Opin Virol.* – 2012. – N 2. – Pp. 264-275.
13. Pedersen F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1172/JCI137647/>.
14. Harapan H., Itoh N., Yufika A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review // *Journal of Infection and Public Health.* – 2020. – N 13. – Pp. 667-673.
15. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the Porphyrin to inhibit human Heme metabolism. – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7/>.
16. Drakesmith H., Prentice A. Viral infection and iron metabolism // *Nat Rev Microbiol.* – 2008. – N 6. – Pp. 541-552.
17. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response // *Annu Rev Nutr.* – 2010. – N 30. – Pp. 105-122.
18. Ali M.K., Kim R.Y., Brown A.C. et al. Critical role for iron accumulation in the pathogenesis of fibrotic lung disease // *J Pathol.* – 2020. – Feb 21. – Access mode: <https://doi.org/10.1002/path.5401/>.
19. Favallia E.G., Ingegnolia F., De Lucia O. et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! // *Autoimmunity Reviews.* – 2020. – N 19. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523/>.

20. Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al. Could Sarscoronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102524/>.

21. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. // *Lancet.* – 2020. – Access mode: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3/](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3/).

22. Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al. Could Sarscoronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102524/>.

23. 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. – Mar 18. – Access mode: <https://doi.org/10.1056/NEJMOa2001282/>.

24. Yu-chen Cao, Qi-xin Deng, Shi-xue Dai. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence // *Travel Medicine and Infectious Disease [Published Online].* – 2020. – Access mode: <https://www.elsevier.com/locate/tmaid/1-s2.0-S1477893920301162/>.

25. Chong C.R., Sullivan D.J.Jr. New uses for old drugs // *Nature.* – 2007. – N 448 (7154). – Pp. 645-646.

26. Smith N., Fraser M. Straining the System: Novel Coronavirus (COVID-19) and Preparedness for Concomitant Disasters // *Am J Public Health.* – 2020. – N 110 (5). – P. 649.

27. Zhang H., Saravanan K.M., Yang Y. et al. Deep Learning Based Drug Screening for Novel Coronavirus 2019-nCoV // *Preprints.* – 2020. – Access mode: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0061/v1/>. – DOI: 10.20944/preprints202002.0061.v1/.

28. Lim J., Jeon S., Shin H.Y. et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR // *J Korean Med Sci.* – 2020. – N 35 (6).

29. Lythgoe M.P., Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic // *Trends in Pharmacological Sciences.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.03.006/>.

30. Li H., Wang Y.M., Xu J.Y. et al. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus // *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi.* – 2020. – N 43 (3). – Pp. 170-172.

31. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) // *Biosci Trends.* – 2020. – N 14 (1). – Pp. 69-71.

32. Wen Zhanga, Yan Zhaoa, Fengchun Zhanga et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // *Clinical Immunology.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393/>.

33. Suba Z. Prevention and Therapy of COVID-19 via Exogenous Estrogen Treatment for Both Male and Female Patients: An Opinion Paper // *J Pharm Pharm Sci.* – 2020. – N 23. – Pp. 75-85.

34. Rui Zhanga, Xuebin Wang, Leng Nia et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment // *Life Sciences.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583/>.

35. Carbonib E., Cartaa A.R., Carbonia E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with covid-19? // *Medical Hypotheses.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109776/>.

36. Cure E., Cure M.C. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis *Diabetes & Metabolic Syndrome // Clinical Research & Reviews*. – 2020. – N 14. – Pp. 405-406.

37. Zumla A., Chan J.F.W., Azhar E.I. et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options // *Drug discovery*. – 2016. – N 15. – Pp. 327-346.

38. Abreu G.E.A. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19 / G.E.A. Abreu, M.E.H. Aguilar, D.H. Covarrubias, F.R. Durán // *Medical Hypotheses*. – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109755/>.

39. Farouka A., Salmanb S. Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19 // *Medical Hypotheses*. – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109768/>.

40. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. et al. Comparative therapeutic efficacy of Remdesivir and combination Lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-COV // *Nat Commun*. – 2020. – N 11. – P. 222.

41. Meynard J.L., Moinot L., Landman R. et al. Week 96 efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy in virologically suppressed patients with HIV: a randomized non-inferiority trial (ANRS 140 DREAM) // *J Antimicrob Chemother*. – 2018. – N 73. – Pp. 1672–1676. – Access mode: <https://doi.org/10.1093/jac/dky055/>.

42. Sham H.L. et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease // *Antimicrob. Agents Chemother*. – 1998. – N 42. – Pp. 3218-3224.

43. Van der Laan L.E., Garcia-Prats A.J., Schaaf H.S. et al. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of lopinavir-ritonavir administered with first- and second-line antituberculosis drugs in HIV-infected children treated for multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2018. – N 62. – pii: e00420-17. – Access mode: <https://doi.org/10.1128/aac.00420-17/>.

44. Mallal S., Nolan D., Witt C. et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir // *Lancet*. – 2002. – N 359. – Pp. 727-732.

45. Littera R., Carcassi C., Masala A. et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients // *AIDS*. – 2006. – N 20. – Pp. 1621-1626.

46. Rotger M., Colombo S., Furrer H. et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients // *Pharmacogenet Genom*. – 2005. – N 15. – Pp. 1-5.

47. Dickinson L., Chaponda M., Carr D.F. et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of nevirapine in hypersensitive and tolerant HIV-infected patients from Malawi // *Antimicrobial Agents Chemother*. – 2014. – N 58. – Pp. 706-712.

48. Martín A.S., Gómez A.I., García-Berrocal B. et al. Dose reduction of efavirenz: an observational study describing cost-effectiveness, pharmacokinetics and pharmacogenetics // *Pharmacogenomics*. – 2014. – N 15. – Pp. 997-1006.

49. Pavlos R., Phillips E.J. Individualization of antiretroviral therapy // *Pharmgenomics Pers Med*. – 2012. – N 5. – Pp. 1-17.

50. Anderson P.L., Lamba J., Aquilante C.L. et al. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2006. – N 42. – Pp. 441-449.

51. Мавлянов И.Р. Лекарственная аллергия: иммунофармакологические аспекты / И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов, Н.В. Пирматова. – Т., 2015. – 102 с.

52. Мавлянов И.Р. Персонализированная фармакотерапия: цитохром P-450 и его изоформы / И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, А.Ш. Касимов, З.И. Мавлянов. – Т., 2016. – 300 с.

53. Mavlyanov I.R. *Cytochrome P-450: genetic and population aspects* / I.R. Mavlyanov, A.Kh. Ashirmetov, Z.I. Mavlyanov, G.I. Jarilkasinova. – Kosice, 2017. – 224 p.

Рецензент:

Саидов С.А., доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией синтеза координационных соединений и фармакологических исследований биоактивных веществ Ташкентского фармацевтического института.