

ФЕНОФИБРИНОВАЯ КИСЛОТА - СРЕДСТВО ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИНФИЦИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2

Ж. А. Ризаев, И. Р. Агабабян, С. Ш. Солева

Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: фенофибрат, SARS-CoV-2, ACE2, рецептор-связывающий домен (RBD), ИФА.

Таянч сўзлар: фенофибрат, SARS-CoV-2, ACE2, рецепторларни боғловчи домен (RBD), ИФА.

Key words: fenofibrate, SARS-CoV-2, ACE2, receptor-binding domain (RBD), IFA.

Настоящая пандемия и тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) привели к значительно-му числу летальных исходов во всем мире. На сегодняшний день число смертельных случаев превышает 4.55 миллиона человек. Чтобы определить препараты для дополнительного эффективного лечения инфекции SARS-CoV-2, был создан экран для измерения димеризации ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2), основного рецептора входа вируса в клетку. Этот экран идентифицировал фенофибриновую кислоту, активный метаболит фенофибрат. Фенофибриновая кислота также дестабилизировала рецептор-связывающий домен (RBD) спайкового белка вируса и ингибировала связывание RBD с ACE2 в иммуноферментном анализе (ИФА). Фенофибрат и фенофибриновая кислота были протестированы двумя независимыми лабораториями в Великобритании. В обоих случаях при концентрациях препарата в клинических дозах фенофибрат и фенофибриновая кислота снижали вирусную инфекцию до 70% [15, 23]. Вместе с обширной историей клинического применения и относительно хорошим профилем безопасности это исследование определяет фенофибрат как потенциальное терапевтическое средство, требующее клинической оценки для лечения инфекции SARS-CoV-2 у коморбидных больных с артериальной гипертензией и высоким индексом массы тела, а также сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца.

ФЕНОФИБРИН КИСЛОТАСИ -SARS-COV-2 КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИНИ БЕМОРЛАРГА ЮКИЛИШИНИ КАМАЙТИРИШ ВОСИТАСИ

Ж. А. Ризаев, И. Р. Агабабян, С. Ш. Солева

Самарканд давлат тиббиёт институти, Самарканд, Ўзбекистон

Хозирги пандемия ва ўткир нафас олиш синдроми (SARS-CoV-2) бутун дунё бўйлаб ўлимга олиб келди. Бугунги кунда вафот этганлар сони 4,55 миллиондан ошди. SARS-CoV-2 инфекциясини қўшимча самарали даволаш учун дори-дармонларни аниқлаш учун хужайра асосий вирус кириш рецепторлари бўлган ангиотензин айлантирувчи фермент 2 (ACE2) димеризациясини ўлчаш учун экран яратилди. Бу экран фенофибратнинг фаол метаболити бўлган фенофибрик кислотани аниқлади. Фенофибрик кислота, шунигдек, вирусли бошқли оқсилнинг рецепторлари билан боғланиш соҳасини (RBD) бекарорлаштирди ва фермент билан боғлиқ иммунофермент таҳлилида RBD нинг ACE2 га боғланиши аниқланди. Фенофибрат ва фенофибрик кислота иккита мустақил лаборатория томонидан синовдан ўтказилган. Иккала ҳолатда ҳам, препаратнинг клиник дозаларда концентрациясида фенофибрат ва фенофибрик кислота вирусли инфекцияни 70% гача камайтирди [15, 23]. Кенг клиник анамнез ва нисбатан яхши хавсизлик профилига эга кенг бўлган ҳолда, ушбу тадқиқод фенофибратни гипертензия ва тана массаси индекси юқори бўлган беморларда SARS-CoV-2 инфекциясини даволаш учун клиник баҳолашни талаб қиладиган потенциал терапевтик восита сифатида аниқлайди.

FENOFIBRINIC ACID IS A REMEDY OF REDUCING INFECTION IN CORONAVIRUS SARS-COV-2

J. A. Rizaev, I. R. Agababyan, S. Sh. Soleeva

Samarkand state medical institute, Samarkand, Uzbekistan

The present pandemic and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) have resulted in a significant number of deaths worldwide. Today the number of deaths exceeds 4.55 million people. To identify drugs for additional effective treatment of SARS-CoV-2 infection, a screen was created to measure the dimerization of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the main virus entry receptor into the cell. This screen identified fenofibric acid, the active metabolite of fenofibrate. Fenofibric acid also destabilized the receptor-binding domain (RBD) of the viral spike protein and inhibited the binding of RBD to ACE2 in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fenofibrate and fenofibric acid have been tested by two independent laboratories. In both cases, at concentrations of the drug in clinical doses, fenofibrate and fenofibric acid reduced viral infection by up to 70% [15, 23]. Together with an extensive history of clinical use and a relatively good safety profile, this study identifies fenofibrate as a potential therapeutic agent requiring clinical evaluation for the treatment of SARS-CoV-2 infection in comorbid patients with hypertension and high body mass index.

Коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) является причиной пандемии, которая на сегодняшний день унесла жизни более 4.55 миллиона чело-

век во всем мире. В связи с появлением новых вариантов вирусов с более высокими показателями трансмиссивности наблюдается быстрый рост показателей инфицирования и смертности во всем мире. Несколько вакцин прошли ускоренное утверждение и внедряются по всему миру [16, 20]. Несмотря на то, что клинические данные являются очень многообещающими, вакцины не рекомендуются или подходят не для всех групп пациентов, например, детей, страдающих гипериммунными заболеваниями, и тех, кто использует иммунодепрессанты и с глобальным распространением вирусных вариантов, таких как например, Альфа-В. 1.1.7, Бета-В. 1.351, Гамма-Р. 1 и Дельта-В. 1.617.2, в настоящее время неясно, обеспечат ли нынешние вакцины достаточную защиту для новых штаммов [23, 25]. В то время как в нескольких странах программы вакцинации развиваются быстрыми темпами, показатели охвата вакцинацией варьируются, и в большинстве стран с низким средним уровнем дохода значительная доля населения вряд ли будет вакцинирована до 2022 года. Кроме того, хотя было показано, что вакцинация снижает уровень инфицирования и тяжесть заболевания, пока не уверены в силе и продолжительности ответных мер.

Терапия по-прежнему срочно необходима для лечения пациентов с COVID-19, у которых развиваются симптомы и/или требуется госпитализация. Вирус проникает в клетки человека через рецептор-связывающий домен (RBD) спайкового белка вируса, связывающегося с ангиотензин превращающим ферментом 2 (ACE2) на клетках человека [1, 24]. Хотя были идентифицированы другие рецепторы вируса [18, 26]. Препараты, блокирующие связывание вируса с ACE2, могут существенно снизить поглощение вируса, тем самым уменьшая/облегчая симптомы у пациентов с активной инфекцией или снижая передачу вируса неинфицированным лицам [6, 13].

В то время как быстрая эскалация эпидемии SARS-CoV-2 оставляет недостаточно времени для разработки новых лекарств по традиционным каналам, перепрофилирование лекарств предлагает ускоренную альтернативу. Препараты, которые используются повторно, доступны для немедленного клинического применения, и их фармакокинетические характеристики и профили безопасности обычно хорошо описаны. Это уже доказано, поскольку установлено, что дексаметазон снижает смертность пациентов с SARS-CoV-2, а ремдесивир сокращает время, необходимое пациентам для выздоровления от инфекции [2,17]. В этих случаях, хотя препараты перепрофилируются, их применение все еще зависит от основного механизма действия препарата. Менее очевидно, какие препараты могут обладать новым механизмом действия и препятствовать связыванию SARS-CoV-2 и проникновению в клетки, опосредованному ACE2. С этой целью недавно был разработан анализ для измерения связывания RBD спайкового белка вируса с ACE2 [12, 21]. Структурные исследования показали, что ACE2 является димером и что может быть несколько спайковых RBD, взаимодействующих с каждым димером ACE2 [22]. Молекулярно-динамическое моделирование показало значительную гибкость ACE2, и это может позволить нескольким димерам ACE2 связываться с каждым спайковым шипом [8, 11]. Если бы это было так, димеризация ACE2 привела бы к множественным контактам с каждым спайковым шипом, увеличивая активность связывания [1, 10].

Эксперименты показали, что фенофибриновая кислота - активный метаболит перорального гипополипидемического препарата фенофибрат, по-видимому, индуцировала димеризацию ACE2 и дестабилизировала шип RBD, ингибируя связывание шипа RBD с ACE2. Важно отметить, что, как и предполагалось, вызванные фенофибратом изменения во взаимодействиях RBD-ACE2 коррелировали со значительно более низкими уровнями инфекции (< 60%) и высвобождением вируса в моделях клеточной культуры с использованием живого SARS-CoV-2. Эти данные в сочетании с неопубликованными данными других групп и существующими клиническими знаниями о фенофибрате определяют его как сильного кандидата для лечения инфекций SARS-CoV-2 [27].

Фенофибрат является единственным фибратом, который исследуется в рандомизированном конкретном испытании (РКИ) с участием пациентов с COVID-19. Основываясь на

знаниях РКИ по сердечно-сосудистым заболеваниям, следует отслеживать важные побочные эффекты. Миопатия является наиболее частым побочным эффектом при использовании статинов и купируется путем перехода на другие препараты статинов. Тяжелые мышечные осложнения (например, рабдомиолиз) чрезвычайно редки. Повышение уровня ферментов печени - еще один потенциальный, но нечастый побочный эффект. Фибраты также могут увеличивать риск миопатии и повреждения гепатоцитов. Лекарственные взаимодействия играют важную роль в этом повышенном риске и рассматриваются в текущих РКИ COVID-19 [3, 11].

Следует отметить, что побочные эффекты в массовых исследованиях сердечно-сосудистой системы, возникают в результате лечения от нескольких месяцев до нескольких лет, тогда как текущие исследования COVID-19 обычно имеют гораздо более короткую продолжительность лечения.

Исследования *in vitro* показывают, что фенофибрат, производное фиброевой кислоты, дестабилизирует рецептор-связывающий домен спайкового белка SARS-CoV-2 и ингибирует связывание рецептор-связывающего домена с ACE2. Это может снизить вирусную инфекционность до 70%.

Перспектива болезненного состояния COVID-19 расширилась от пневмонии до системного полиорганного заболевания, ключевыми особенностями которого являются системное воспаление и тромбоз. В настоящем обзоре были выявлены 34 РКИ, в которых оценивается роль липид-модулирующих агентов в лечении острого COVID-19, 2 РКИ у пациентов с постковидным синдромом и 4 РКИ по профилактике заражения COVID-19. Результаты этих испытаний могут расширить арсенал средств борьбы с COVID-19. Нейтральные результаты недавних РКИ по повышению дозы антикоагулянтов у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 могут указывать на значимость дезадаптивного иммунного ответа при тяжелой форме COVID-19. Именно в этом контексте липид-модулирующие агенты с плейотропным действием обладают возможным терапевтическим потенциалом. Умеренный иммуномодулирующий эффект этих агентов снижает вероятность чрезмерной иммуносупрессии и суперинфекции, которые обычно наблюдаются у других противовоспалительных агентов.

Среди иммунной модулирующей терапии, только стероиды показали последовательную эффективность у больных с COVID-19. Нейтральные результаты с ивермектином и гидроксихлорохином, а неоднозначные результаты с колхицином и тоцилизумабом напоминают нам, что биологическая достоверность не может привести к значимому лечению. Следовательно, особый интерес представляют текущие РКИ по липидомодулирующей терапии.

Несмотря на незначительное использование для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, фибраты могут снижать проникновение вирусов и инфекционность SARS-CoV-2 за счет повышения уровней сульфатидов и ингибирования домена, связывающего рецептор с ACE2. Сильные стороны продолжающихся исследований фибратов включают выбор конечной точки: смерть, исходы, связанные с ОРДС, маркеры воспаления и инвазивная механическая поддержка являются основным исходом. Лекарственные взаимодействия обычно рассматривались при назначении фенофибрата.

COVID-19 связан с системным воспалением, активацией эндотелия и мультиорганными проявлениями. Липид-модулирующие агенты могут быть полезны при лечении пациентов с COVID-19. Они могут ингибировать проникновение вируса за счет разрушения липидных рафт или уменьшать воспалительную реакцию и активацию эндотелия. Кроме того, дислипидемия с более низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и более высоким уровнем триглицеридов предвещает худший исход у пациентов с COVID-19. В результате систематического поиска было выявлено 40 РКИ с липид-модулирующими агентами, включая 17 исследований статинов, 14 РКИ с омега-3 жирными кислотами, 3 РКИ фибратов, 5 РКИ ниацина и 1 РКИ дальцетрапиба по лечению или профилактике COVID-19.

Исследовательская группа под руководством Бирмингемского университета и Университета Кила в Великобритании обнаружила, что лицензированный пероральный препарат фенофибрат и его активная форма, фенофибриновая кислота, могут существенно снизить инфекцию SARS-CoV-2 в клетках человека в лабораторных условиях [14, 25].

Одобренный в различных странах, фенофибрат используется для лечения таких состояний, как повышенный уровень холестерина и жирных веществ в крови [7].

Бирмингемский университет отметил, что фенофибрат снижает инфекцию Covid-19 до 70% в концентрациях, которые являются безопасными и достижимыми с его стандартной клинической дозой [4,9].

Исследования *in vitro* показывают, что фенофибрат, производное фиброевой кислоты, дестабилизирует рецептор-связывающий домен спайкового белка SARS-CoV-2 и ингибирует связывание рецептор-связывающего домена с ACE2, в результате чего снижается вирусную инфекционность [19, 28].

Также установлены противовирусные, иммуномодулирующие и антитромботические механизмы липидмодулирующих агентов при COVID-19 и их потенциальные побочные эффекты. Внутри альвеол первоначальное связывание SARS-CoV-2 с пневмоцитами приводит к инфильтрации клеток врожденного иммунитета (включая макрофаги и Т-клетки) и последующему высвобождению цитокинов. Статины и фибраты могут проявлять иммуномодулирующие свойства, уменьшая тяжесть воспалительной реакции. SARS-CoV-2 может подавлять экспрессию ACE2 и снижать его защитные реакции во многих тканях. Но статины и фибраты могут поддерживать целостность эпителиальных клеток альвеол за счет активации ACE2 и увеличения активности эндотелиальной синтетазы оксида азота. Статины могут также уменьшать отложение коллагена и легочный фиброз за счет активации рецептора III бета трансформирующего фактора роста [1, 29].

Дестабилизируя RBD спайкового белка вируса и ингибируя связывание RBD с ACE2, фибраты могут препятствовать проникновению вируса. Статины также могут ингибировать проникновение вирусов за счет нарушения пути синтеза холестерина и мембранных липидных рафтов [5, 14]. Имеются также некоторые доказательства прямого противовирусного воздействия статинов на вирусы в оболочке, такие как вирус гепатита С, путем утечки и разрушения оболочки вируса. Они также могут подавлять репликацию вируса за счет воздействия на белки пути репликации. Кроме того, статины могут оказывать иммуномодулирующее действие за счет блокирования активных форм кислорода. Внутри сосуда липидмодулирующие агенты могут модулировать иммунный ответ и подавлять цитокиновый шторм. Есть также некоторые свидетельства того, что статины и фибраты могут обладать антитромбоцитарной активностью. Более того, статины могут обладать дополнительными антитромботическими свойствами за счет ингибирования тканевого фактора, фактора фон Виллебранда, факторов V, XIII и ингибитора активатора плазминогена. Более того, высокий уровень ТГ и холестерина ЛПНП связан с худшими исходами; но до сих пор неясно, может ли снижение уровня триглицеридов или холестерина липопротеинов низкой плотности использоваться в качестве терапевтического вмешательства при COVID-19 или нет.

Выводы. Липидмодулирующие агенты могут смягчать полиорганные повреждения, связанные с COVID-19, за счет противовоспалительных, противовирусных и плеiotропных эффектов. Результаты текущих тщательно проводимых и адекватно проведенных РКИ позволяют оценить возможную эффективность липидмодулирующих агентов таких как статины, фенофибриновая кислота в профилактике или лечении различных стадий COVID-19 и могут открыть новые горизонты для дальнейших исследований в клинической практике. Особенно это касается больных с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа на фоне COVID-19.

Использованная литература:

1. Агабабян И.Р., Солеева С.Ш. Место статинов в комплексном лечении SARS-CoV-2. Вопросы науки и образования №14 (139) 2021. с.70-80.
2. Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность терапии статинами// Атмосфера. Новости кардиологии, 2019. № 1. С. 3-12.
3. Круглый Л.Б., Карпов Ю.А. Улучшение прогноза больных с сердечно-сосудистой патологией на фоне повышенного уровня С-реактивного белка: новые данные об эффектах аторвастатина и розувастатина. // Атмосфера. Новости кардиологии, 2016. № 2. 33-40.
4. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Синицин В.Е., Мареев Ю.В., Калинин А.Л., Беграббекова Ю.Л., Камалов А.А. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226. p.15-29.
5. Ризаев Ж.А., Ризаев Э.А., Ахмадолиев Н.Н. Коронавирус касаллиги (COVID-19): мелатониннинг физиологик таъсири нуктаи назаридан муаммонинг замонавий кўриниши // Journal of biomedicine and practice №SI (2020). – С. 7-18. <http://dx.doi.org/10.267392181-9300-2020-SI-1>
6. Ризаев Ж.А., Ризаев Э. А., Кубаев А. С. Роль иммунной системы ротовой полости при инфицировании пациентов коронавирусом SARS-COV-2 // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2020. № 3. - С. 67-69.
7. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. N Engl J Med 2020; 383:2427-2438.
8. Arutiunov G.P., Tarlovskaya E.I., Kozioleva N.A., Boldina M.V., Batiushin M.M., Ametov A.S. et al. The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-CoV-2. Therapeutic Archive. 2020; 92(9). DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703.
9. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;S0091674920307387. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
10. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;S0091674920307387. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
11. Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. Endocrine Practice. 2009;15(5):469–74. DOI: 10.4158/EP08331.RAR8. Shono A, Mori S, Nakamura K, Yatomi A, Takada H, Tanaka H et al. Glucocorticoid-sensitive Paroxysmal Atrial Fibrillation, Sick Sinus Syndrome, and Mitral Regurgitation in a Patient with Malignant Rheumatoid Vasculitis. Internal Medicine (Tokyo, Japan). 2019; 58(21):3093–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.3090-19.
12. Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grino M, Alessi M-C, Dutour A. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2006;291(5):E995–1002. DOI: 10.1152/ajpendo.00654.2005.
13. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on April 2020. Av. at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
14. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020;396:467-478.
15. Gorabi AM, Kiaie N, Hajighasemi S, Banach M, Penson PE, Jamialahmadi T et al. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. Journal of Clinical Medicine. 2019; 8(12):2051. DOI: 10.3390/jcm 8122051.
16. Irina Rubenovna Agababyan, Sitora Shahobovna Soleeva, Muyassar Gafurjanovna Mukhamedova, Jamol Uzokov. Condition of coronary arteries and change of lipid profile in coronary heart disease. Journal of critical reviews 2020 August .p.4719-4723.
17. Lindsey R. Baden, M.D., Hana M. El Sahly, M.D., Brandon Essink, M.D., Karen Kotloff, M.D., Sharon Frey, M.D., Rick Novak, M.D., David Diemert, M.D., Stephen A. Spector, M.D., Nadine Rouphael, M.D., C. Buddy Creech, M.D., John McGettigan, M.D., Shishir Khetan, M.D., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. for the COVE Study Group. February 4, 2021 N Engl J Med 2021; 384:403-416. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
18. Ludovico Cantuti-Castelvetri, Ravi Ojha, Liliana d. Pedro, Minou Djannatian, Jonas Franz, Suvi Kuivanen, Franziska Van der Meer, Katri Kalliotuğberk Kaya, Mikael Simons. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. SCIENCE • 13 Nov 2020 • Vol 370, Issue 6518 • pp. 856-860 • DOI: 10.1126/science.abd2985.
19. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiology. 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.

20. Markus Hoffmann, Hannah Kleine Weber, Simon Schroeder, Nadine Kruger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S.Schiergens, Georg Herrler, Nai-HueiWu, Andreas Nitsche, Marcel A. Müller, Christian Drost, Stefan Pöhlmann, SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *CellPress*. Volume 181, Issue 2, 16 April 2020, Pages 271-280.e8.
21. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
22. Merryn Voysey DPhil, Sue Ann Costa Clemens PhD, Shabir A Madhi PhD, Lily Y Weckx PhD, Pedro M Folegatti MD, Parvinder K Aley PhD, Brian Angus MD, Vicky L Baillie PhD, Shaun L Barnabas PhD, Qasim E Bhorat MSc, Sagida Bibi PhD, Carmen Briner MBBCh, Paola Cicconi PhD, Andrea M Collins PhD, Rachel Colin-Jones MSc, Clare L Cutland PhD, Thomas C Darton DPhil, Keertan Dhedha FRCPCH, Peter Zuidewind. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK Volume 397, Issue 10269, 9–15 January 2021, Pages 99–111.
23. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av.at:https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. 2020.
24. Renhong Yan , Yuanyuan Zhang , Yaning Li, Lu Xia , Yingying Guo , Qiang Zhou Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 2020 Mar 27; 367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762. Epub 2020 Mar 4.
25. S A Meo, I A Bukhari, J Akram, A S Meo, D C Klonoff. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *European review for medical and pharmacological sciences* 2021 Feb; 25(3):1663-1669. doi: 10.26355/eurrev_202102_24877.
26. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(5):271–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7.
27. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID -19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3):129–48. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
28. Soleeva S.Sh., Djabbarova N.M. Yarasheva Z.X. «Clinical and functional condition of patients with stable angina pectoris on the background of long-term use of Atorvastatin» International scientific review of the problems and prospects of modern science and education, Boston. USA. December 25-26, 2019. P.113-115.
29. Soleeva S.Sh., Djabbarova N.M., Muradov Sh.B. The state of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with myocardial infarction. *Journal of cardiorespiratory research* 2020 vol.3, issue 1, pp.78-81.DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-3-16>.
30. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020;53:38–42. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.0022. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. WHO Reference Number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. 2020. [Internet] 2020. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19>.
31. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.