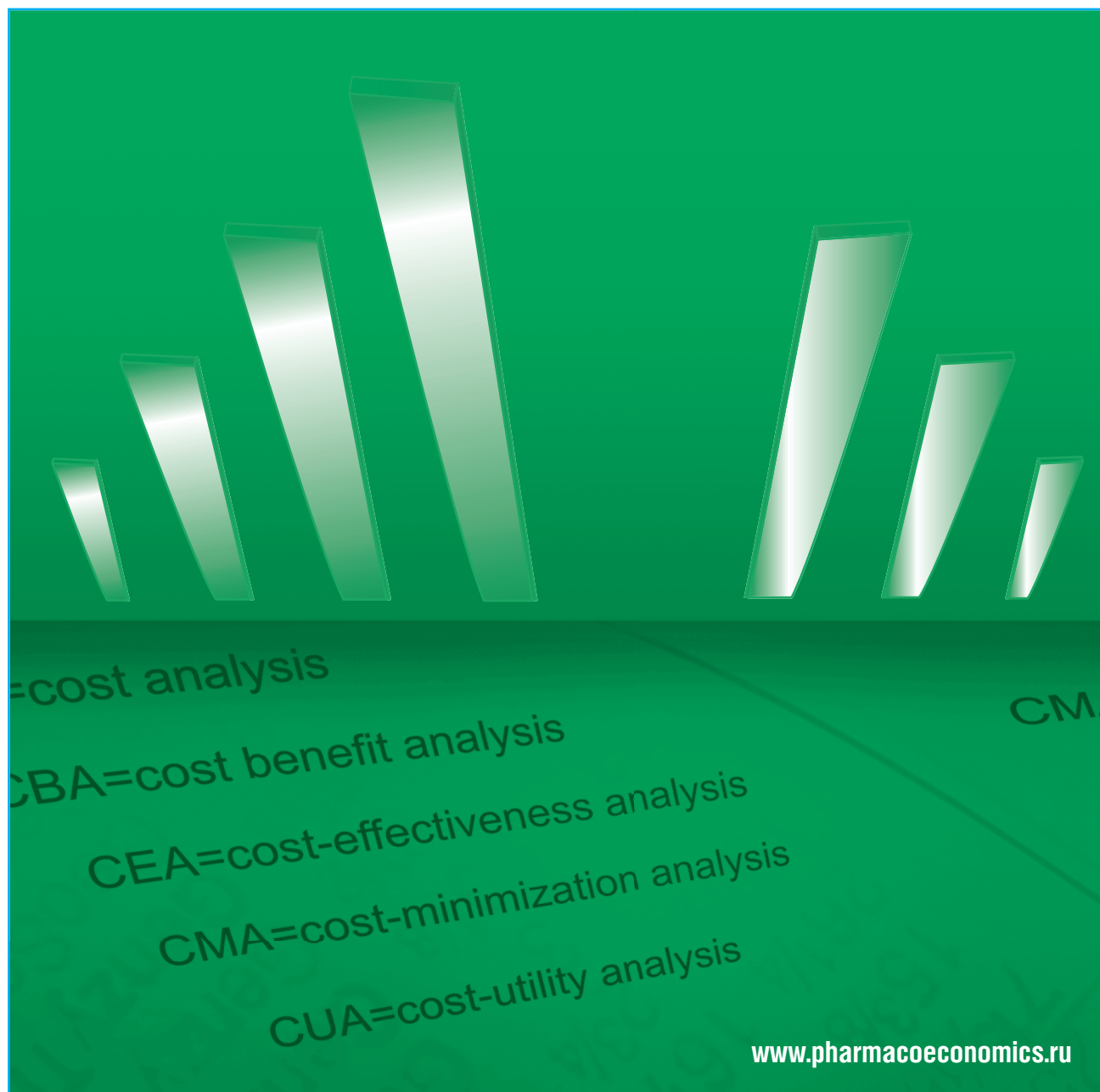


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 2

№2

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и виром человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Чучалин А.Г.³, Журавлев Ю.И.¹

¹ Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 2119333, Россия)

² Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Ленинские Горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Поиск эффективных и безопасных фармакологических подходов к лечению COVID-19 существенно затруднен в рамках так называемого рационального дизайна лекарств. Поэтому перспективно перепрофилирование лекарственных препаратов, зарегистрированных в анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарств (АТХ).

Материал и методы. Перепрофилирование около 2700 препаратов из АТХ проводилось методом хемореактомного скрининга, моделирующего результаты ингибирования роста вирусов в культуре клеток, воздействия препаратов на виром человека и оценки их побочных эффектов. Информационная технология хемореактомного анализа основана на топологической теории распознавания, развиваемой в Институте фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук.

Результаты. Установлены 62 препарата и 20 микронутриентов, которые характеризуются выраженным противовирусным действием в сочетании с минимальными побочными эффектами. Сопоставление полученных результатов с данными фундаментальных и клинических исследований показало, что для 31 из 62 препаратов имеются независимые подтверждения целесообразности их использования для лечения COVID-19. Установленные препараты являются ингибиторами коронавирусных белков и/или молекулами-адаптогенами, улучшающими функционирование клеток в условиях стресса при вирусной инфекции. Среди изученных «антикоронавирусных» микронутриентов наилучшим профилем безопасности, в т.ч. минимальным воздействием на виром здоровых людей, обладал глюкосамина сульфат.

Заключение. Перепрофилирование лекарственных препаратов, зарегистрированных в АТХ, может существенно ускорить нахождение более эффективных и безопасных подходов к фармакотерапии COVID-19. Перспективно применение ряда микронутриентов в программах долговременной профилактики коронавирусной инфекции, особенно у пожилых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

COVID-19, скрининг и репозиционирование лекарств, виром человека, микронутриенты, глюкосамина сульфат, искусственный интеллект, топологическая теория анализа данных.

Статья поступила: 23.12.2020 г.; в доработанном виде: 19.05.2021 г.; принята к печати: 27.05.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-07-00356.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактивный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и виром человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (2): 191–211. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.

Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Chuchalin A.G.³, Zhuravlev Yu.I.¹

¹ Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 2119333, Russia)

² Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (16 Pervaya Leonov Str., Moscow 129226, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Background. So-called rational drug design is suboptimal when it comes to finding effective and safe drug-based treatment for COVID-19. Another approach seems promising: to reprofile the pharmaceuticals registered in the Anatomical, Therapeutic, and Chemical Classifier (ATC).

Material and methods. Chemoreactome screening, a method that simulates the results of inhibiting viral growth in a cell culture, models the effects of pharmaceuticals on the human virome, and estimates the adverse effects of medicines, was used to reprofile about 2700 pharmaceuticals from the ATC. The information technology behind chemoreactome analysis is based on the topological recognition theory advanced by the Institute of Pharmaceutical Informatics, Federal Research Center for Informatics and Control, Russian Academy of Sciences.

Results. Sixty two pharmaceuticals and 20 micronutrients were found to have a pronounced antiviral effect with minimal side effects. Comparison against data of basic research and clinical trials showed 31 out of 62 pharmaceuticals to have been independently confirmed usable in COVID-19 treatment. These inhibit coronaviral proteins and/or function as adaptogenic molecules that improve the functioning of cells exposed to viral stress. Glucosamine sulfate was found to have the best safety profile and minimum effects on the healthy human virome out of all the tested anticoronaviral micronutrients.

Conclusions. Reprofiling of pharmaceuticals registered in the ATC could significantly speed up the search for more effective and safer drug-based COVID-19 treatments. Several micronutrients show promise for long-term coronavirus prevention, especially in the elderly.

KEYWORDS

COVID-19, drug screening and repositioning, human virome, micronutrients, glucosamine sulfate, artificial intelligence, topological data analysis theory.

Received: 23.12.2020; **in the revised form:** 19.05.2021; **accepted:** 27.05.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The work was supported by the RFBR grant No. 19-07-00356.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 191–211 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Поиск эффективной и безопасной фармакотерапии COVID-19 существенно затруднен в стандартном подходе к дизайну препаратов: тысячи уже имеющихся препаратов не были ранее систематически исследованы на противовирусные эффекты
- ▶ Перепрофилирование лекарственных препаратов, зарегистрированных в анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации лекарств, существенно ускоряет нахождение инновационных подходов к фармакотерапии COVID-19
- ▶ Основой фактического репрофилирования лекарств являются эффективные технологии скрининга *in silico*

Что нового дает статья?

- ▶ Хемореактомный скрининг около 2700 препаратов из АТХ позволил выявить 62 препарата и 20 микронутриентов с выраженным противовирусным действием и минимальными побочными эффектами
- ▶ Для 31 из 62 препаратов найдены экспериментальные подтверждения целесообразности их использования для лечения COVID-19
- ▶ Среди «антикоронавирусных» микронутриентов наилучшим профилем безопасности обладает глюкозамина сульфат

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Следует избегать неправомерной отмены назначенной долгосрочной фармакотерапии без учета результатов настоящего скрининга: 500 из 2700 зарегистрированных препаратов ингибируют SARS-CoV-2
- ▶ Ряд микронутриентов (бета-каротин, ретинол, токоферол, 7-гидроксиматаирезинол, цитруллин, бета-аланин, глюкозамина сульфат и 13 других) характеризуются высокой безопасностью и могут использоваться в долгосрочной профилактике COVID-19
- ▶ Долгосрочная микронутриентная терапия также тормозит формирование хронических коморбидных патологий, которые утяжеляют течение COVID-19

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Conventional drug design approach compromises search for effective and safe drug-based treatment of COVID-19, as thousands of the already existing pharmaceuticals have not yet been duly tested for antiviral effects
- ▶ Reprofitting the drugs registered in the Anatomical, Therapeutic, and Chemical Classification (ATC) may significantly speed up the search for such treatment

- ▶ Effective *in silico* screening technologies underly the actual reprofiling efforts

What are the new findings?

- ▶ Chemoreactome screening of about 2700 pharmaceuticals in the ATC identified 62 drugs and 20 micronutrients that have a pronounced antiviral effect with minimal side effects
- ▶ 31 out of 62 drugs have been experimentally proven suitable for use in COVID-19 treatment
- ▶ Glucosamine sulfate has the best safety profile out of all the anticoronaviral micronutrients

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It is unadvisable to cancel the prescribed long-term drug-based treatment without considering the results of the presented screening: 500 out of 2700 registered drugs inhibit SARS-CoV-2
- ▶ Several micronutrients (β -carotene, retinol, tocopherol, 7-hydroxymatairesinol, citrulline, β -alanine, glucosamine sulfate, and 13 more) are safe and could be used in long-term COVID-19 prevention
- ▶ Long-term micronutrient therapy also inhibits the development of chronic comorbidities, which complicate the course of COVID-19

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

«Неожиданно» возникшая коронавирусная пандемия оказалась стресс-тестом не только для систем здравоохранения различных стран, но и для «стандартных» подходов к поиску эффективных лекарств. Обычно для этого используется процедура так называемого рационального дизайна лекарств, в ходе которого 1) выполняется поиск «самого главного» таргетного белка, 2) определяют молекулы-кандидаты, модулирующие активность белка (как правило, ингибиторы), 3) проводится комплекс экспериментальных и клинических исследований, позволяющих оценить специфическую эффективность и побочные эффекты молекул-кандидатов.

Однако систематический компьютерный анализ всего массива литературы по COVID-19 [1] показал, что такой подход в принципе не позволяет найти подходящие фармакологические средства за кратчайшее время: средний срок утверждения нового противовирусного препарата составляет около 10 лет. Поэтому репрофилирование (репозиционирование) уже известных лекарственных средств может значительно ускорить нахождение новых подходов к фармакотерапии COVID-19. В частности, известные фармакологические профили препаратов из анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации ускоряют оценку доклинической и клинической безопасности их применения.

Репозиционирование известных лекарств может проводиться с использованием высокопроизводительных скрининговых технологий на клетках в культуре. Важной особенностью таких скринингов является оценка интегральных эффектов действия

исследуемых молекул, осуществляемая на основании данных о выживаемости клеток, зараженных исследуемым вирусом. Таким образом была показана перспективность применения данопревира, фавипиравира, ремдесивира для торможения репликации коронавируса SARS-CoV-2 *in vitro* [2].

Подобного рода скрининг/репозиционирование лекарств может обеспечить более быстрое внедрение эффективных способов фармакотерапии. Тем не менее вопросы безопасности фармакотерапии COVID-19 имеют первостепенное значение: течение этой инфекции существенно утяжеляется на фоне хронических коморбидных патологий [1]. Поэтому весьма важно оценивать действие молекул-кандидатов на *микробиом* человека (совокупность всех бактерий-комменсалов) и на *виром* человека (совокупность «вирусов-комменсалов»).

Состояние микробиома кишечника тесно взаимосвязано со здоровьем всех органов и систем человека, в т.ч. дыхательной системы. Поддержание физиологического состояния микробиома осуществляется посредством *пробиотиков* (т.е. живых микроорганизмов) или же особых низкомолекулярных соединений, обеспечивающих питание физиологической микробиоты («пребиотики», «метабиотики», «конбиотики», «нутрицевтики», «функциональное питание» и т.д.) [3].

По аналогии с концепцией оздоровления микробиома в настоящее время активно разрабатывается концепция оздоровления виroma человека. Состояние виroma кишечника играет важную роль в развитии заболеваний печени. Изучение взаимосвязи состояния виroma пациентов с COVID-19 особенно актуально, т.к. SARS-

CoV-2 стимулирует развитие дисфункции печени [4]. В отличие от микробиома, который изучается уже более 20 лет в фундаментальных и клинических исследованиях [5], первое всестороннее исследование виroma здорового человека было опубликовано только в 2020 г. [6].

Посредством метатранскриптомного анализа 51 разновидности соматической ткани здоровых добровольцев (n=547) было установлено присутствие 39 видов вирусов в здоровых тканях. Компоненты виroma здорового человека включают различные виды герпес-вирусов (типы 1, 3, 4, 5, 6, 7), вирусов простого герпеса (типы 3, 4), аденоассоциированный вирус AAV-2, коронавирус человека 229E, респираторно-синцитиальный вирус RSV, анеллоидный торкеновирус TTV, вирусы папилломы человека, вирус Ласса, вирус парагриппа 3, коксавирус человека HCoV-A, ряд очевидно патогенных вирусов (вирусы гепатита В и С), а также вирусы, приобретенные от других организмов (хубэйский вирус артоподов-1, коронавирус крупного рогатого скота, вирус «острый пчелиный паралич», вирус денуклеоза комаров *Anopheles gambiae*, нитчатый вирус пчел *Apis mellifera*, вирус пятнистого увядания томатов и др.) [6].

Состояние виroma человека неразрывно связано с состоянием систем врожденного противовирусного иммунитета [1] и, соответственно, определяет тяжесть течения вирусных инфекций. Например, наличие вируса Эпштейна–Барра в селезенке и крови ассоциировано с увеличением числа В-лимфоцитов в плазме крови здоровых добровольцев. Наличие герпесвируса-7, часто в тканях желудка, коррелирует с долей лейкоцитов человека в желудке и с экспрессией генов, важных для осуществления функции пищеварения [6].

Компоненты виroma могут быть ассоциированы как с патогенным, так и с протективным воздействием на здоровье человека. Например, респираторно-синцитиальный вирус и некоторые риновирусы человека ассоциированы с формированием астмы в раннем возрасте. С другой стороны, инфекция, вызванная вирусом GBV-C (вирус гепатита G, HGV), может защищать от ВИЧ-инфекции и повышать выживаемость соответствующих групп пациентов [7]. В эксперименте инфицирование мышей гамма-герпесвирусом, который соответствует вирусу Эпштейна–Барра у людей (EBV, герпесвирус-4), обеспечивало защиту от некоторых бактериальных инфекций [8].

Тяжесть течения COVID-19 также ассоциирована с состоянием виroma конкретных больных. Например, образцы крови госпитализированных пациентов с COVID-19 (n=159, Италия) анализировались на наличие антител к 93 904 вирусным пептидам, представляющим 1276 штаммов различных вирусов. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 сопровождалось заметным увеличением разнообразия индивидуальных антител иммунной памяти. Иначе говоря, пациенты с тяжелым течением COVID-19 относятся к «тяжко и длительно болеющим», причем переболевшим множественными вирусными инфекциями в анамнезе жизни. Тяжелое течение COVID-19 было ассоциировано с наличием в иммунном анамнезе пациента не только патогенных вирусов (человеческий риновирус-3, человеческий аденовирус D, штамм полиовируса-1 Sabin, SARS-CoV и др.), но также и трех представителей виroma здоровых людей (вирусы герпеса человека 1, 3 и 4) [9].

Крайне интересно отметить, что частоты встречаемости антител к патогенным вирусам (респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа В) дозозависимо возрастали при увеличении тяжести COVID-19. В то же время антитела к представителям виroma здорового человека (герпесвирусы 1, 3, 4) встречались значительно реже у пациентов в критическом состоянии при COVID-19, чем

у больных с умеренно-тяжелым, но некритическим течением инфекции [9]. Это позволяет предположить, что обсуждаемые представители виroma здорового человека могут являться факторами, защищающими от критического течения COVID-19.

Таким образом, эффективный поиск лекарств для лечения COVID-19 должен включать по меньшей мере 1) высокопроизводительный скрининг эффектов воздействия молекул на функцию клеток, зараженных SARS-CoV-2, 2) оценку побочных эффектов и 3) оценку влияния молекул-кандидатов на виром человека. В настоящей работе представлены результаты хемореактивного моделирования *in silico* эффектов около 2700 лекарств, рубрицированных в ATX, осуществленного посредством современных методов топологического анализа данных [10, 11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Хемореактивный подход к анализу проблемы «структура–свойство» молекул – новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. Фармакологические свойства исследуемых молекул в рамках хемореактивной методологии определяются посредством сравнения их химической структуры со структурами миллионов других молекул, для которых фармакологические свойства уже были изучены. Обучение алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе больших данных, представленных в базах PubChem/PHARMGKB [12], HMDB [13], STRING [14] и др., и осуществляется в рамках топологической теории распознавания с применением многоуровневого контроля качества обучения [15].

Топологическая теория распознавания представляет собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания и важна как инструмент исследования признаков описаний объектов. В случае хемореактивного анализа объектами исследования являются хемографы (χ -графы) – особые разновидности графа (т.е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер – связей между вершинами). В рамках топологической теории распознавания для χ -графов вводится VTN-функция расстояния d_χ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [10]. При использовании метрики Хэмминга функция расстояния между хемографами d_χ над бинарными χ -инвариантами определяется как

$$d_\chi(X_1, X_2) = \frac{1}{|\chi|} \sum_{k=1}^{|\chi|} \omega_k \hat{i}[k] \hat{p}[X_1] \chi \oplus \hat{i}[k] \hat{p}[X_2] \chi, \quad (1)$$

где χ – множество элементарных χ -инвариантов (всех возможных фрагментов химических структур), $\hat{i}[\chi]$ – кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы), $\hat{p}[X_j]$ – способ вычисления бинарных признаков описаний для хемографа X_j , соответствующих фрагментам молекулярной структуры из множества χ , ω_k – вес k -го признака.

Приведенное выше выражение, отражающее «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами X_1 и X_2 , является основой хемоинформационного анализа.

Расстояние d_χ является настраиваемой метрикой, т.к. содержит произвольные параметры (веса ω_k). Для настройки вектора параметров (ω_k) используются алгоритмы хеометрического анализа, которые подразумевают применение процедуры согласования пар метрик. Одной из метрик является «химическое расстояние» d_χ , а другой – метрика d_Δ , вычисляемая на основе значений Δ_{ij} i -й биологической активности (например, ингибирование репликации вируса, поддержка роста клеток и др.). Согласование заключается в подборе таких значений весов ω_k , при которых различия между

значениями согласуемой пары метрик, d_x и d_Δ , минимально [15]. Задача машинного обучения для согласования метрик формулируется как

$$\arg \min_{(\omega_i)} [L(d_x(\mathbf{X}_{ij}, \mathbf{X}_{ij}), d_\Delta(\Delta_{ij}, \Delta_{ij}))], i = 1, \dots, N, j = 1, \dots, n, \quad (2)$$

где L – выбранная функция потерь (сумма квадратов невязок, стандартное отклонение и т.п.). В результате обучения алгоритма «химическое расстояние» $d_x(\mathbf{X}_{i1}, \mathbf{X}_{i2})$ между парой молекул \mathbf{X}_{i1} и \mathbf{X}_{i2} соответствует различию в значениях активности Δ_{i1} и Δ_{i2} , отражаемых метрикой $d_\Delta(\Delta_{i1}, \Delta_{i2})$ с точностью до линейного преобразования y_i , т.е.

$$d_\Delta(\Delta_{i1}, \Delta_{i2}) = y_i(d_x(\mathbf{X}_{i1}, \mathbf{X}_{i2})) = a_{x \rightarrow \Delta} d_x(\mathbf{X}_{i1}, \mathbf{X}_{i2}) + b_{x \rightarrow \Delta} \quad [t2019]. \quad (3)$$

Данные о k -й биологической активности представимы в виде конечного числа значений $I_k = \{\lambda_{k_1}, \lambda_{k_2}, \dots, \lambda_{k_b}, \dots, \lambda_{k_{|I_k|+1}}, \Delta\}$; в случае числовой k -й переменной множество I_k линейно упорядочено ($\lambda_{k_{b+1}} \leq \lambda_{k_b} \leq \lambda_{k_{b+1}}$). Поэтому практически важным частным случаем экспертной метрики является метрика на основе скаляра (в качестве которого выступает прогнозируемая числовая величина). Для такой «одномерной» метрики выполнены все три аксиомы метрики (т.к. они выполнены для любых трех различных точек на числовой прямой).

В случае d_Δ -метрики типа (3) постановка задачи в форме (2), фактически, эквивалентна аддитивной схеме учета признаков, т.е. суммирования значений признаков с весами с последующим применением корректирующей операции (функции-корректора). Действительно, пусть нулевой элемент $\{0\}$ входит во все множества I_k , так что можно определить расстояние от нулевого элемента до любого другого элемента множества I_k посредством скалярной экспертной метрики d_e . Тогда критерий (2) может быть переформулирован через расстояния от нулевого элемента $\{0\}$, так что производится переход от оценки попарных расстояний к суммированию по всем объектам. При этом задача машинного обучения формулируется как

$$\arg \min_{\{\omega_i\}, P} \sum_{m=1}^N |d_{x\eta}((\omega_i), \{0\}, X_m) - T(X_m)|, \quad (4)$$

где $T(X_m)$ – значение прогнозируемой числовой переменной для объекта X_m , взятое из соответствующей обучающей выборки из N объектов.

В целом на первом этапе хемореактивного анализа посредством минимизации условий (2) и (4) проводится обучение алгоритмов и настройка весов (ω) по d_Δ -метрике (3) для вычисления химических расстояний d_x . На втором этапе для исследуемой молекулы \mathbf{X} рассчитываются расстояния $d_{x\eta}((\omega_i), \{0\}, \mathbf{X})$, которые в соответствии с (4) являются прогнозами значений исследуемой биологической активности. На третьем этапе строится эмпирическая функция распределения значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих эмпирических функций распределения [11].

Выборки данных для обучения алгоритмов хемореактивного анализа противовирусных свойств лекарств / Datasets for training algorithms for chemoreactome analysis of antiviral properties of drugs

На основе ресурсов PubChem [12] и HMDB [13] были извлечены данные по 34 300 противовирусным активностям различных молекул по отношению к 58 безвредным вирусам (в т.ч.

SARS-CoV-2) и к 21 вирусу, представляющему мир человека [6]. Формулы лекарств – из списка ATX и базы данных STRING [14]. В собранный массив данных включили как информацию об ингибировании различных вирусных белков, так и сведения о повышении выживаемости в культуре клеток, инфицированных вирусами. Предпочтение было отдано данным, полученным на культурах клеток линий Vero, дефицитных по интерферону, которые используются для выращивания вирусов и оценки интенсивности вирусной репликации при проведении фармацевтических исследований. В частности, эпителиальные клетки почек линии Vero E6 обладают высокой восприимчивостью к инфекции COVID-19 и позволяют оценивать репликацию вируса SARS-CoV-2 путем измерения индуцированных вирусами цитопатических эффектов и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [2].

Высокопроизводительный хемореактивный скрининг эффектов лекарств из ATX и оценка эффектов воздействия лекарств на мир человека / High-performance chemoreactome screening of drugs from the ATC, estimation of their effects on the human virome

В ходе высокопроизводительного хемореактивного скрининга лекарств против SARS-CoV-2 для каждой из исследуемых молекул вычисляются показатели, оценивающие функционирование инфицированных клеток линии Vero E6: 1) параметр FC, отражающий кратность изменения уровней АТФ после инкубации клеток в течение 72 ч с 5 мкМ исследуемой молекулы; 2) логарифм параметра FC, Log2FC; 3) Z-балл, рассчитанный на основе Log2FC с поправками на среднее значение и стандартное отклонение значений FC; 4) процент ингибирования репликации вируса [2]. Самым важным параметром является Z-балл, более высокие значения которого соответствуют более высоким уровням синтеза АТФ в инфицированных клетках. Иными словами, более высокие значения Z-балла указывают на большую жизнеспособность инфицированных вирусом клеток и, соответственно, на более выраженное противовирусное действие изучаемого препарата. Полученные алгоритмы хемореактивного анализа позволяют прогнозировать значения Z-балла с высокими значениями коэффициента ранговой корреляции на тестовых выборках ($r=0,78-0,84$) (рис. 1).

Хемореактивный скрининг проводится посредством алгоритмов, полученных при обучении на двух независимых выборках данных по оценке функционирования инфицированных клеток линии Vero E6. Далее результаты скрининга отображаются на диаграмме в координатах «Z-балл по независимой выборке 1» и «Z-балл по независимой выборке 2».

Для оценки безопасности лекарств была использована информация о побочных эффектах, представленная в публикациях, зарегистрированных в базе данных SIDER [16]. Результаты анализа представлены на диаграмме с осями «эффективность» (среднее значение Z-балла препарата по двум независимым выборкам) и «безопасность» (процент пациентов, отказавшихся от приема препарата вследствие тех или иных побочных эффектов).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Хемореактивный скрининг около 2700 лекарств, представленных в списке рубрикатора ATX, позволил выделить около 500 молекул, перспективных для дальнейшего рассмотрения в качестве терапевтических средств для лечения/профилактики COVID-19 (рис. 2, а). Скрининг проводился посредством алгоритмов, полученных при обучении на двух независимых выборках данных, причем среднее по двум выборкам значение Z-балла было пропорционально степени ингибирования репликации вируса (рис. 2, б).

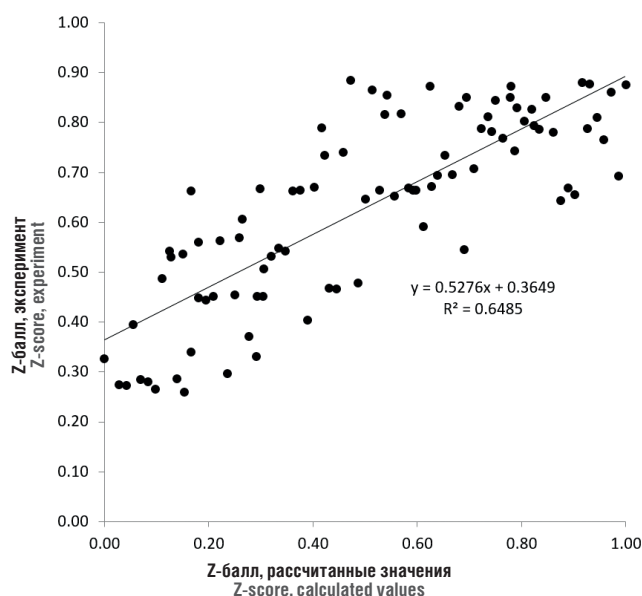


Рисунок 1. Пример корреляции между вычисленными и экспериментально определенными значениями Z-балла противовирусного действия на тестовых выборках препаратов. Каждая точка соответствует одному препарату
Figure 1. Example of correlation between the simulated and experimental Z-scores of antiviral effects observed in test samples of drugs. Each point corresponds to one drug

Хотя среди 500 выделенных противовирусных действующих начал встречались известные противовирусные препараты, абсолютное большинство исследованных молекул относились к самым разным рубрикам АТХ. Например, наибольшим эффектом против коронавируса отличился холецистокинетический препарат синкаlid (Z1=0,86, Z2=0,84, ингибирование репликации коронавируса более 60%). Несмотря на то что формально данный препарат относится к рубрике V04CC Тесты на проходимость желчных протоков и используется в диагностике заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы, он также является одним из сильнейших ингибиторов *основной протеазы* коронавируса SARS-CoV-2 [17]. Среди противовирусных препаратов наиболее выраженным действием против SARS-CoV-2 отличился телпревир (Z1=0,85, Z2=0,82, 58% ингибирования репликации коронавируса), который также является ингибитором основной протеазы SARS-CoV-2 [18].

Безопасность препаратов особенно важна для терапии COVID-19 – патологии, которая отличается выраженной полиорганной дисфункцией, вовлекающей системы детоксикации (печень и почки). Поэтому препараты для фармакотерапии COVID-19 должны иметь минимум проявления побочных эффектов. Для оценки побочного действия лекарств мы использовали базу данных SIDER [16], содержащую информацию о побочных эффектах препаратов из публикаций в PubMed. В качестве оценки безопасности был использован процентный показатель количества пациентов, отказавшихся от приема препарата вследствие тех или иных побочных эффектов в ходе клинических исследований (рис. 3). В результате были выделены 62 фармакологических и 20 микронутриентных препаратов, которые могут применяться для эффективной и безопасной терапии COVID-19.

Фармакологические препараты, которые уже используются в терапии COVID-19 / Pharmaceuticals already used in COVID-19 treatment

Из 62 фармакологических препаратов, выделенных в результате настоящего хемореактивного скрининга, для 31 была проде-

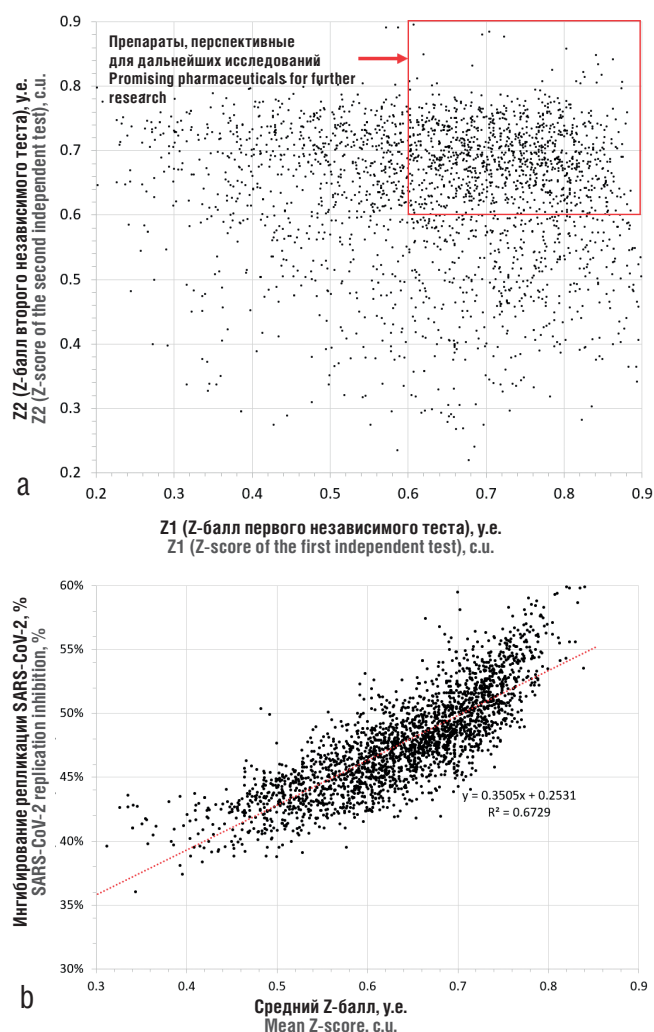


Рисунок 2. Результаты хемореактивного скрининга 2700 препаратов из рубрикатора АТХ, оценивающего перспективность их применения для терапии COVID-19. Противовирусная активность определялась как степень поддержки препаратом синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в культуре клеток Vero E6, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (Z-балл). Большие значения Z-балла соответствуют большим концентрациям АТФ и, следовательно, более выраженному противовирусному эффекту:
 а – результаты в координатах Z1, Z2 (значения Z-балла для двух независимых обучающих выборок экспериментов);
 б – корреляция между средними значениями Z-балла препаратов $(Z1 + Z2) / 2$ и процентом ингибирования репликации вирусов в клетках Vero E6

Figure 2. Chemoreactome screening of 2700 pharmaceuticals from the ATC for potential use against COVID-19. Antiviral activity was estimated in terms of adenosine triphosphate (ATP) synthesis support in Vero E6 cells infected with SARS-CoV-2 (Z-score). Higher Z-score corresponded to higher ATP concentrations, therefore standing for a more pronounced antiviral effect:
 a – results in Z1, Z2 coordinates (Z-score values for two independent training sets);
 b – correlation between the mean Z-scores $(Z1 + Z2) / 2$ and virus replication inhibition in Vero E6 cells

монстрирована целесообразность их использования в комплексной терапии COVID-19. Данные лекарственные средства относятся к 29 рубрикам АТХ, включая противовирусные препараты, муколитики, иммуномодуляторы. Для многих из них были установлены целевые белки коронавируса (табл. 1).

Многие из препаратов, указанных в таблице 1, могут повышать выживаемость клеток посредством *иммуномодуляторного* и *противовоспалительного* действия. Наиболее сильный эффект в настоящем скрининге был установлен для препарата *финголимод*, используемого в фармакотерапии рассеянного склероза.

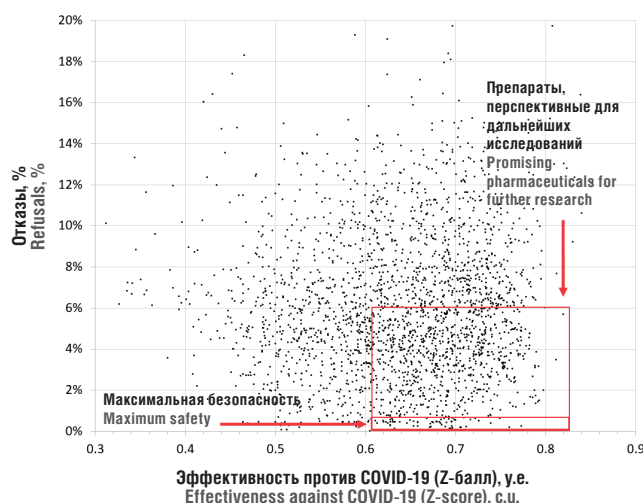


Рисунок 3. Результаты скрининга в координатах «эффективность–безопасность». В качестве оценки эффективности использовано среднее значение Z-балла по двум независимым выборкам. Безопасность препарата оценивалась как процентное количество пациентов, отказавшихся от приема препарата вследствие тех или иных побочных эффектов (по данным ресурса SIDER [16])

Figure 3. Screening results in effectiveness-safety coordinates. The estimate is the mean Z-score of two independent sets. Safety was estimated in terms of the percentage of patients who refused to take the drug due to side effects (data sourced from SIDER [16])

Модулируя рецепторы сфингозин-1-фосфата, финголимод был ассоциирован с умеренным [19] и даже бессимптомным течением COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом [20]. В клиническом случае отмечено резкое обострение инфекции COVID-19 после отмены финголимода [21]. Подобного рода противовирусные эффекты наблюдались и для терифлуномида, также применяемого для терапии рассеянного склероза [22].

Антигистаминный препарат фамотидин также может ингибировать основную протеазу вируса SARS-CoV2 [23]. В клинической практике фамотидин снижал симптоматику кашля, одышки, обструкции бронхов при COVID-19 [24], способствуя улучшению результатов лечения госпитализированных пациентов [25].

Кроме того, противовоспалительным действием при COVID-19, связанным с подавлением формирования цитокинового шторма, отличались следующие препараты:

- ингибитор топоизомеразы II *этопозид* [26] (который рекомендуется для терапии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, вызванного COVID-19 [27]);
- модулятор рецепторов эстрогена *базедоксифен* [28];
- *диметилфумарат* из группы N07XX Другие препараты для нервной системы [29];
- *метилпреднизолон*, применяемый при умеренном и тяжелом течении COVID-19 [30] и способствующий улучшению оксигенации крови [31].

Никотинамид ($Z_1=0,64$, $Z_2=0,67$) является формой витамина PP, необходимой для биосинтеза никотинамиддинуклеотида – кофактора ферментов синтеза АТФ. Кроме того, никотинамид является ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы [32] и толл-подобного рецептора-2, что важно для торможения репликации коронавируса и снижения выработки провоспалительного интерлейкина-8 при COVID-19 [33]. Никотинамид может модулировать активность никотиновых рецепторов ацетилхолина, которые играют важную роль в регуляции экспрессии гена ACE2, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2 – белок-рецептор вируса SARS-CoV-2 [34]. Никотиновые рецепторы ацетилхолина также взаимодействуют со спайк-белком SARS-CoV-2 [35]. Специ-

фический профиль метаболома пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, подтверждает ключевую роль триптофан-никотинамидного пути в заражении коронавирусом [36]. Поэтому модуляция никотиновой холинергической системы может быть полезна для лечения пациентов с COVID-19 [37].

Антибиотик *азитромицин* успешно используется в терапии COVID-19 [38]. Показано, что азитромицин проявляет прямое ингибирующее действие на проникновение вирусов гриппа А и SARS-CoV-2 внутрь клеток [39]. Азитромицин продемонстрировал целый комплекс противовирусных эффектов на молекулярном уровне: 1) подавление экспрессии генов интерлейкина-16ета [40]; 2) ингибирование сигнальных путей TMPRSS2 и TMPRSS11D, необходимых для инфицирования клеток SARS-CoV-2 [40]; 3) торможение взаимодействия спайк-белка вируса SARS-CoV-2 с таргетным белком CD147 на поверхности клеток [41]; 4) снижение репликации вирусов за счет лизосомных эффектов [42].

Муколитик *бромгексин*, обычно используемый для разжижения мокроты, также является ингибитором мембранной сериновой протеазы TMPRSS2 человека, которая активирует вирус SARS-CoV-2 [43]. Эффективность бромгексина в лечении пациентов со среднетяжелым COVID-19 была показана в рандомизированном клиническом исследовании [44].

Муколитик *амброксол* проявляет активность против вируса SARS-CoV2 в клетках Vero E6 в клинически значимых концентрациях [45], подавляя взаимодействие между спайк-белком коронавируса и АПФ человека [46]. Рекомендуется совместное использование амброксола и легочного сурфактанта для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19 [47].

Амантадин и *мемантин* используются в терапии деменции. Эти препараты снижают нейротоксические эффекты COVID-19, в т.ч. при ОРДС, а также репликацию вирусов за счет лизосомных эффектов [48]. Противовоспалительные эффекты амантадина и мемантина могут быть полезны для лечения COVID-19 [49], что подтверждается результатами клинических исследований [50]. Мемантин способен ингибировать Е-белок вируса SARS-CoV-2 [51]. Кроме того, мемантин как антагонист рецепторов альфа7-nAChR и NMDA-рецепторов снижает экспрессию АПФ (ген ACE2), тем самым снижая вирулентность SARS-CoV-2 [52].

Ряд препаратов, которые принадлежат к весьма различным группам АТХ, являются ингибиторами специфических белков вируса SARS-CoV2 (см. табл. 1). Прежде всего следует отметить противовирусный препарат *маравирок*, который подавляет размножение SARS-CoV-2 и опосредованное спайк-белком слияние вирусов с клетками в культуре клеток [53]. Маравирок также является высокоаффинным ингибитором основной протеазы SARS-CoV-2 [54]. Антибиотик *паромомицин* ингибирует и спайк-белок, и основную протеазу SARS-CoV-2 [55]. Протеазу SARS-CoV-2 также ингибируют дофаминергический агент *добутамин* [56] и серосодержащий препарат *дисульфирам* [32995786]. Антагонист периферических опиоидных рецепторов *налксогел* блокирует связывание SARS-CoV-2 с АПФ [57], а нестероидный противовоспалительный препарат *нимесулид* ингибирует транспортер аминокислот B0AT1 (SLC6A19), который совместно с АПФ участвует в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки человека [58].

Заметим, что хлорохиновые препараты были предложены одними из первых для терапии COVID-19. Однако практически все инициированные клинические исследования были остановлены вследствие выраженных токсических эффектов у пациентов с COVID-19, в т.ч. гепатотоксичности и кардиотоксичности [59]. По результатам настоящего скрининга, хлорохиновые препараты отличались весьма умеренным действием на выживание культуры

Таблица 1. Препараты, для которых продемонстрирована перспективность применения для лечения COVID-19

Table 1. Pharmaceuticals that have shown promise with respect to COVID-19 treatment

Соединение Compound	Z1	Z2	Ингибирование репликаций вируса, % Viral replication inhibition, %	Отказы, % Refusal, %	Класс по АТХ ATC class	Механизмы действия при COVID-19 Mechanism of action in case of COVID-19
Финголимод Fingolimod	0,84	0,66	55	1,73	L04AA Селективные иммунодепрессанты / L04AA Selective immunosuppressants	Модуляция рецепторов сфингозин-1-фосфата / Modulates sphingosine-1- phosphate receptors
Аргатробан Argatroban	0,79	0,7	52	5,17	B01AE Прямые ингибиторы тромбина / B01AE Direct thrombin inhibitors	Ингибирование тромбина / Inhibits thrombin
Паромомицин Paromomycin	0,71	0,75	49	2,01	A07AA Антибиотики / A07AA Antibiotics	Ингибитор основной протеазы SARS-CoV2 / Inhibits SARS-CoV2 main protease
Азитромицин Azithromycin	0,71	0,73	50	2,11	S01AA Антибиотики / S01AA Antibiotics	Ингибирование проникновения вирусов в клетку через CD147 TMPRSS2, противовоспалительное действие / Inhibits viral entry via CD147 TMPRSS2; anti- inflammatory effect
Маравирик Maraviroc	0,67	0,77	52	5,01	J05AX Другие противовирусные препараты / J05AX Other antivirals	Ингибитор основной протеазы и s-белка SARS-CoV-2 / SARS-CoV2 main protease and s-protein inhibitor
Налоксегол Naloxegol	0,81	0,63	46	2,72	A06AH Антагонисты периферических опиоидных рецепторов / A06AH Antagonists of peripheral opioid receptors	Блокирует связывание SARS-CoV-2 с АПФ / Blocks SARS-CoV-2 and ACE binding
Вальпроевая кислота Valproic acid	0,66	0,78	53	3,66	N03AG Производные жирных кислот / N03AG Fatty acid derivatives	Иммуномодуляция / Immunomodulation
Мемантин Memantine	0,78	0,65	47	0,56	N06DX Другие препараты от деменции / N06DX Other drugs for dementia	Ингибирование Е-белка SARS-CoV-2 / Inhibits SARS- CoV-2 E-protein
Бромгексин Bromhexine	0,73	0,7	46	3,41	R05CB Муколитики / R05CB Mucolytics	Ингибитор протеазы TMPRSS2 / Inhibits TMPRSS2 protease
Амброксол Ambroxol	0,73	0,7	46	3,54	R05CB Муколитики / R05CB Mucolytics	Подавляет взаимодействие спайк-белка коронавируса с АПФ / Suppresses coronavirus spike protein and ACE interaction
Фавипиравир Favipiravir	0,79	0,63	46	7,29	J05AX Прочие противовирусные препараты / J05AX Other antivirals	Ингибирование репликации / Inhibits replication
Дапаглифлозин Dapagliflozin	0,75	0,67	52	2,92	A10BK Ингибиторы котранспортера натрия/глюкозы SGLT2 / A10BK Inhibitors of SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2)	Цитопротекция / Cytoprotection
Дисульфирам Disulfiram	0,73	0,68	49	3,78	P03AA Серосодержащие продукты / P03AA Sulfur- containing products	Ингибитор основной протеазы SARS-CoV-2 / Inhibits SARS- CoV-2 main protease
Метилпреднизолон Methylprednisolone	0,73	0,67	49	5,92	D07AC Кортикостероиды сильнодействующие (группа III) / D07AC Strong corticosteroids (Group III)	Противовоспалительное действие, повышение оксигенации / Anti-inflammatory; improves oxygenation

Таблица 1 (продолжение). Препараты, для которых продемонстрирована перспективность применения для лечения COVID-19
Table 1 (continuation). Pharmaceuticals that have shown promise with respect to COVID-19 treatment

Соединение Compound	Z1	Z2	Ингибирование репликации вируса, % Viral replication inhibition, %	Отказы, % Refusal, %	Класс по АТХ ATC class	Механизмы действия при COVID-19 Mechanism of action in case of COVID-19
Амантадин Amantadine	0,69	0,7	47	0,03	N04BB Производные адамантиана / N04BB Adamantane derivatives	Снижение экспрессии АПФ и воспаления / Reduces ACE expression and inflammation
Цитруллин Citrulline	0,64	0,74	53	4,32	A13A Общетонирующие препараты / A13A General roborants	Снижение системного воспаления / Reduces systemic inflammation
Артемизинин Artemisinin	0,67	0,71	49	5,06	P01BE Артемизинин и его производные, простой / P01BE Artemisinin and its derivatives, simple	Ингибирование репликации / Inhibits replication
Добутамин Dobutamine	0,7	0,68	53	3,82	C01CA Адренергические и дофаминергические агенты / C01CA Adrenergic and dopaminergic agents	Ингибитор основной протеазы SARS-CoV-2 / Inhibits SARS- CoV-2 main protease
Базедоксифен Bazedoxifene	0,73	0,64	49	5,25	G03XC Селективные модуляторы рецепторов эстрогена / G03XC Selective estrogen receptor modulators	Торможение цитокинового шторма / Inhibits cytokine storm
Пиридостигмин Pyridostigmine	0,67	0,69	46	3,17	N07AA Антихолинэстеразы / N07AA Anticholinesterases	Модуляция никотиновых рецепторов / Modulates nicotine receptors
Ибупрофен Ibuprofen	0,66	0,69	54	3,29	C01EB Другие сердечные препараты / C01EB Other heart drugs	Снижение воспаления / Reduces inflammation
Метронидазол Metronidazole	0,62	0,73	47	4,76	G01AF Производные имидазола / G01AF Imidazole derivatives	Терапия сопутствующих инфекций / Treatment of comorbidities
Фамотидин Famotidine	0,64	0,71	46	3,79	A02BA Антагонисты H2- рецепторов / A02BA H2 receptor blockers	Блокада гистаминовых рецепторов, ингибирование белков SARS-CoV-2 / Blocks histamine receptors, inhibits SARS-CoV-2 proteins
Нимесулид Nimesulide	0,69	0,67	49	1,55	M02AA Противовоспалительные препараты, нестероиды для местного применения / M02AA Anti-inflammatory drugs, topical non-steroids	Ингибитор субъединицы B0AT1 рецептора SARS-CoV-2 / Inhibits the B0AT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor
Терифлуномид Teriflunomide	0,69	0,66	48	5,06	L04AA Селективные иммунодепрессанты / L04AA Selective immunosuppressants	Иммуномодуляция / Immunomodulation
Циклофосфамид Cyclophosphamide	0,68	0,66	47	4,85	L01AA Азотные аналоги иприта / L01AA Nitrogen mustards	Цитопротекция / Cytoprotection
Ацетазоламид Acetazolamide	0,63	0,69	47	1,28	S01EC Ингибиторы карбоангидразы / S01EC Carboanhydrase inhibitors	Цитопротекция эпителиоцитов / Cytoprotection of epitheliocytes
Никотинамид Nicotinamide	0,64	0,67	45	2,67	A11HA Другие простые витаминные препараты / A11HA Other simple vitamins	Ингибитор поли (АДФ-рибоза) полимеразы, никотиновая холинергическая система, ингибирование толл-подобного рецептора 2 / Inhibits poly (ADP-ribose) polymerase, nicotine cholinergic system, inhibits toll-like receptor 2

Таблица 1 (окончание). Препараты, для которых продемонстрирована перспективность применения для лечения COVID-19
Table 1 (end). Pharmaceuticals that have shown promise with respect to COVID-19 treatment

Соединение Compound	Z1	Z2	Ингибирование репликации вируса, % Viral replication inhibition, %	Отказы, % Refusal, %	Класс по АТХ ATC class	Механизмы действия при COVID-19 Mechanism of action in case of COVID-19
Диметилфумарат Dimethyl fumarate	0,6	0,7	47	2,33	N07XX Другие препараты для нервной системы / N07XX Other nervous system drugs	Подавление передачи сигналов NRF2 / Suppression NRF2 signal transmission
Хлорохин Chloroquine	0,66	0,63	46	3,44	P01BA Аминохинолины / P01BA Aminochinolines	Неизвестны / Unknown
Этопозид Etoposide	0,62	0,62	48	4,90	L01CB Производные подофиллотоксина / L01CB Podophyllotoxin derivatives	Торможение цитокинового шторма / Inhibits cytokine storm

Примечание. Z1, Z2 – значения Z-балла для двух независимых обучающих выборок экспериментов. Отказы – процент пациентов, отказавшихся от приема препарата вследствие тех или иных побочных эффектов. АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АДФ – аденозиндифосфат. Препараты упорядочены по убыванию значений суммы Z1 + Z2. Ссылки, подтверждающие указанные механизмы действия, приведены в тексте статьи.

Note. Z1, Z2 – Z-score values for two independent training sets used in the experiments. Refusal – percentage of patients who refused to take the pharmaceutical due to side effects. ATC – Anatomical, Therapeutic, and Chemical Classification; ACE-angiotensin converting enzyme; ADP – adenosine diphosphate. Pharmaceuticals are ordered by Z1 + Z2 (descending). References to show the mechanism of action are given in the article text.

инфицированных коронавирусом клеток. В то же время была показана эффективность и высокая безопасность противомаларийного артемизинина для лечения COVID-19 [60].

Для некоторых препаратов, перечисленных в таблице 1, не были установлены точные механизмы молекулярного действия при COVID-19. Тем не менее они используются в терапии коронавирусной инфекции. В соответствии с результатами настоящего исследования такие препараты могут обладать определенной противовирусной активностью по отношению к SARS-CoV-2. Так, *пиридогистмина бромид* применяется для снижения смертности и необходимости назначения искусственной вентиляции легких у взрослых с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 [61]. Для профилактики диссеминированного внутрисосудистого свертывания при COVID-19 применяется *аргатробан* [62], для профилактики острого повреждения почек – *ацетазоламид* [63]. Иммуномодуляторные эффекты при COVID-19 были отмечены для *вальпроевой кислоты* [64], *циклофосамида* [65], *дапаглифлозина* [66].

Помимо лекарственных средств с подтвержденным действием на COVID-19 настоящий скрининг выделил 33 препарата, перспективных для терапии COVID-19. Они относятся к 29 рубрикам АТХ: противовирусные препараты, средства от кашля, антигистаминные средства и др. (табл. 2).

Следует отметить, что среди перспективных средств представлен ряд микронутриентов (бета-каротин, ретинол, глюкозамина сульфат и др.). Более детальный анализ результатов скрининга показал, что для эффективной и безопасной терапии COVID-19 могут применяться 20 микронутриентных препаратов (табл. 3).

Противовирусные свойства микронутриентов / Antiviral properties of micronutrients

Детальный анализ молекулярных механизмов и перспектив использования микронутриентов при COVID-19 представлен в монографии [1]. Результаты хемореактивного скрининга показали, что многие из рассмотренных в работе микронутриентов могут проявлять противовирусные свойства.

Например, сигнальные каскады с вовлечением ретиноидов важны для контроля репликации вирусов иммунной системой организма-хозяина [2]. В настоящем скрининге среди микронутриентов наибольшим эффектом отличались витамин А – бета-ка-

ротин и ретинол. Подчеркнем, что в ходе скрининга оценивалось действие веществ на один вид клеток в культуре (эпителиоциты). Очевидно, что в культуре отсутствовали любые другие типы клеток, в т.ч. клетки иммунной системы. Поэтому можно предположить, что противовирусный эффект витамина А может быть обусловлен прямым ингибированием репликации коронавируса SARS-CoV-2. Кроме того, витамин А может являться адаптогеном, активируя ретиноидные рецепторы внутри клеток. Активация ретиноидных рецепторов приводит к регуляции микроРНК-10а, участвующей в сигнальных путях адаптации клеток к стрессу [67].

Другой пример: пациенты с COVID-19 имеют низкие концентрации цитруллина в плазме, которые связаны с системным воспалением, особенно у больных с желудочно-кишечными симптомами COVID-19 [68]. Цитруллин, участвующий в энергетическом метаболизме клеток, может являться адаптогеном, и прямым ингибитором репликации коронавируса. Хемореактивный анализ указал на противовоспалительные, антикоагулянтные, гипогликемические, антихолестеринемические и антибактериальные свойства цитруллина [69], которые также важны для терапии COVID-19.

Среди «антикоронавирусных» микронутриентов наилучшим профилем безопасности отличался глюкозамина сульфат (ГС) (см. табл. 3). ГС и хондроитина сульфат (ХС) являются ингибиторами сигнального каскада ядерного фактора NF-κB. Данный каскад участвует в реализации биологических эффектов провоспалительного цитокина (фактора некроза опухоли альфа, ФНО-альфа), избыточная активность которого связана с формированием цитокинового шторма при COVID-19. Синергетический эффект ГС и ХС в отношении механизма реализации цитокинового шторма при COVID-19 связан со следующими межмолекулярными взаимодействиями, выявленными с помощью фармакопротеомного анализа. ХС вызывает противовоспалительный эффект за счет вовлечения мембранных рецепторов (CD44, TLR4 и ICAM1). Связываясь с CD44, он может модулировать факторы транскрипции, такие как NF-κB, таким образом блокируя провоспалительные сигнальные пути с подавлением активности генов-мишеней (ADAMTS, MMP, IL-1b, iNOS) [70]. G. Campo et al. продемонстрировали, что ХС может действовать на толл-подобный рецептор (TLR) 4, ингибируя провоспалительные цитокины MyD88, и рецептор ФНО-альфа (TRAF) 6 посредством ингибирования активации

Таблица 2. Перспективные препараты для лечения COVID-19
Table 2. Promising medications for COVID-19

Действующее начало Active ingredient	Z1	Z2	Ингибирование репликации вируса, % Viral replication inhibition, %	Отказы, % Refusal, %	Класс по АТХ ATC class
Солифенацин / Solifenacin	0,88	0,76	54	5,68	G04BD Лекарства от учащенного мочеиспускания и недержания мочи / G04BD Frequent urination and urinary incontinence drugs
Ксимелагатран / Ximelagatran	0,82	0,81	56	3,47	B01AE Прямые ингибиторы тромбина / B01AE Direct thrombin inhibitors
Эбастин / Ebastine	0,87	0,73	57	6,00	R06AX Другие антигистаминные препараты системного применения / R06AX Other systemic antihistamines
Колфосерил пальмитат / Colfosceril palmitate	0,87	0,71	58	3,15	R07AA Легочные сурфактанты / R07AA Pulmonary surfactants
Циклизин, комбинации / Cyclizine, combinations	0,86	0,72	53	1,35	R06AE Производные пиперазина (антигистаминные средства) / R06AE Piperazine derivative (antihistamines)
Бета-каротин / β -carotene	0,83	0,74	53	3,20	A11CA Витамин А / A11CA Vitamin A
Фенпипран / Fenpiprane	0,81	0,77	59	1,99	A03AX Другие препараты для ЖКТ / A03AX Other gastrointestinal drugs
Циннаризин / Cinnarizine	0,87	0,71	53	1,63	N07CA Препараты от головокружения / N07CA Drugs for vertigo
Дептропин / Deptropine	0,85	0,71	54	4,56	R06AX Другие антигистаминные препараты системного применения / R06AX Other systemic antihistamines
Преноксдиазин / Prenoxdiazine	0,82	0,74	57	3,76	R05DB Другие средства от кашля / R05DB Other cough remedies
Марибавир / Maribavir	0,78	0,76	49	4,47	J05AX Другие противовирусные препараты / J05AX Other antivirals
Толперизон / Tolperisone	0,82	0,71	54	2,62	M03BX Прочие миорелаксанты центрального действия / M03BX Other centrally acting muscle relaxants
Лизиноприл / Lisinopril	0,68	0,83	55	2,71	C09AA Ингибиторы АПФ / C09AA ACE inhibitors
Эперизон / Eperisone	0,82	0,69	54	2,62	M03BX Прочие миорелаксанты центрального действия / M03BX Other centrally acting muscle relaxants
Ретинол / Retinol	0,77	0,74	51	5,33	A11CA Витамин А / A11CA Vitamin A
Орлистат / Orlistat	0,73	0,78	53	3,18	A08AB Средства от ожирения периферического действия / A08AB Medications for peripheral treatment of obesity
Бромперидол / Bromperidol	0,85	0,65	54	3,34	N05AD Производные бутирофенона / N05AD Butyrophenone derivatives
Куинаприл / Quinapril	0,82	0,68	52	3,48	C09AA Ингибиторы АПФ / C09AA ACE inhibitors
Бибензония бромид / Bibenzonium bromide	0,77	0,73	56	3,55	R05DB Другие средства от кашля / R05DB Other cough remedies
Ибутилид / Ibutilide	0,81	0,67	56	3,04	C01BD Антиаритмические средства, класс III / C01BD Antiarrhythmics, Class III
Фенформин / Phenformin	0,80	0,69	53	3,86	A10BA Бигуаниды / A10BA Biguanides
Трамадол / Tramadol	0,72	0,76	53	5,58	N02AX Другие опиоиды / N02AX Other opioids
Фенопрофен / Fenoprofen	0,76	0,71	54	4,25	M01AE Производные пропионовой кислоты / M01AE Propionic acid derivatives
Митиглинид / Mitiglinide	0,74	0,72	53	4,05	A10BX Другие препараты для снижения уровня глюкозы в крови / A10BX Other blood glucose reducing agents
Оротовая кислота / Orotic acid	0,71	0,71	47	6,01	A14BX Другие анаболические агенты / A14BX Other anabolic agents
Милдронат / Mildronate	0,70	0,70	49	0,23	C01EB Прочие препараты для лечения заболеваний сердца / C01EB Other heart drugs

Таблица 2 (окончание). Перспективные препараты для лечения COVID-19
Table 2 (end). Promising medications for COVID-19

Действующее начало Active ingredient	Z1	Z2	Ингибирование репликации вируса, % Viral replication inhibition, %	Отказы, % Refusal, %	Класс по АТХ ATC class
Римантадин / Rimantadine	0,66	0,72	0,48	1,47	J05AX Прочие противовирусные препараты / J05AX Other antivirals
Мексидол / Mexidol	0,63	0,75	52	3,25	N07XX Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы / N07XX Other nervous system drugs
Цитруллин / Citrulline	0,64	0,74	53	4,32	A13A Общетонирующие препараты / A13A General roborants
Атенолол / Atenolol	0,70	0,67	53	5,47	C07AB Бета-блокаторы, селективные / C07AB Beta blockers, selective
Бета-аланин / β -alanine	0,63	0,73	47	0,46	G02CX Другие препараты для применения в гинекологии / G02CX Other drugs for use in gynecology
Глюкозамин сульфат / Glucosamine sulfate	0,62	0,74	47	0,43	M01AX Прочие нестероидные противовоспалительные препараты / M01AX Other non-steroidal anti-inflammatory drugs
Никотиновая кислота / Nicotinic acid	0,62	0,67	44	3,52	C10AD Никотиновая кислота и производные / C10AD Nicotinic acid and derivatives

Примечание. Z1, Z2 – значения Z-балла для двух независимых обучающих выборок экспериментов. Отказы – процент пациентов, отказавшихся от приема препарата вследствие тех или иных побочных эффектов. АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент. Препараты упорядочены по убыванию значений суммы Z1 + Z2.

Note. Z1, Z2 – Z-score values for two independent training sets used in the experiments. Refusal – the percentage of patients who refused to take the pharmaceutical due to side effects. ATC – Anatomical, Therapeutic, and Chemical Classification; ACE-angiotensin converting enzyme. Pharmaceuticals are ordered by Z1 + Z2 (descending).

NF- κ B [71]. ГС проникает в клетки с помощью переносчиков глюкозы. После поглощения клетками экзогенный ГС фосфорилируется в ГС-6-фосфат, который впоследствии вступает в путь биосинтеза гексозамина и генерирует образование уридиндифосфо-N-ацетилглюкозамина (УДФ-N-ацетилглюкозамина), являющегося субстратом для синтеза протеогликанов, гликолипидов и гликопротеинов и для ацилирования белков через обратимую ферментативную посттрансляционную модификацию бета-гликозидной связью между гидроксильной группой боковых цепей серина или треонина и N-ацетилглюкозамином. ГС снижает ядерную транслокацию NF- κ B и устраняет транскрипцию генов-мишеней с протеолитической и провоспалительной активностью. Следовательно, перспективным является хемореактомный анализ ХС в качестве перспективной молекулы для применения при COVID-19, а также для получения синергетического эффекта ГС и ХС в отношении цитокиновой активности при COVID-19.

Хорошо известный антикоагулянт гепарин, весьма близкий по своей химической структуре к ХС (в его состав также входит глюкозамин), проявил крайне высокую аффинность к связыванию спайк-белка коронавируса SARS-CoV-2: установленное значение константы диссоциации лежит в субнанолярном диапазоне (10–11 моль/л) [72].

ГС может проявлять синергизм с другими лекарственными средствами с подтвержденным механизмом действия в отношении COVID-19, перспективными лекарственными препаратами и микронутриентами, выделенными в ходе хемореактомного анализа, при назначении в составе режимов лекарственной профилактики COVID-19 на амбулаторно-поликлиническом этапе и этапах реабилитации, а также способствовать снижению тяжести течения коронавирусной инфекции на стационарном этапе ле-

чения [73]. Примером синергизма фармакологического эффекта в отношении SARS-CoV-2 является комбинированный прием антибиотика азитромицина (с показателем ингибирования репликации вируса 50%) и хондропротектора ГС (с показателем ингибирования репликации вируса 47%), являющегося перспективным лекарственным средством для применения по новому показанию «COVID-19».

Авторы экспериментальных исследований показали, что в клинически значимых концентрациях азитромицин может повышать способность РНК-вирусов индуцировать синтез интерферона 1-го типа за счет усиления экспрессии активированного вирусом белка 5-го типа, связанного с дифференцировкой клеток меланомы (англ. melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5). Известно, что обратимая ферментативная посттрансляционная модификация бета-гликозидной связью между гидроксильной группой боковых цепей серина или треонина и N-ацетилглюкозамином митохондриального антивирусного сигнального белка (англ. mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS), являющегося мишенью для белка MDA5, увеличивает эффективность индукции интерферона 1-го типа. Введение высоких доз глюкозамина (3 г 2–3 раза в день) активирует обратимую ферментативную посттрансляционную модификацию бета-гликозидной связью между гидроксильной группой боковых цепей серина или треонина и N-ацетилглюкозамином MAVS за счет увеличения клеточного пула УДФ-N-ацетилглюкозамина [74]. Следовательно, предлагается совместное введение азитромицина и высоких доз ГС на ранней стадии инфицирования РНК-вирусом SARS-CoV-2, которые вследствие синергизма фармакологического эффекта на уровне механизма действия увеличивают индукцию интерферона 1-го типа путем активации активности как MDA5, так и MAVS.

Таблица 3. Микронутриентные препараты, показавшие противирусное действие против инфекций SARS-CoV-2

Table 3. Micronutrients with a demonstrated antiviral effect against SARS-CoV-2

Действующее начало Active ingredient	Z1	Z2	Z1+Z2	Ингибирование репликации вируса, % Viral replication inhibition, %	Отказы, % Refusal, %	Микронутриент Micronutrient
Бета-каротин / β -carotene	0,83	0,74	1,58	53	3,20	Витамин А / Vitamin A
Ретинол / Retinol	0,77	0,74	1,51	51	5,33	Витамин А / Vitamin A
Токоферол / Tocopherol	0,81	0,64	1,45	52	3,28	Витамин Е / Vitamin E
7-гидроксиматаирезинол / 7-hydroxymatairesinol	0,71	0,73	1,44	51	1,65	7-гидроксиматаирезинол / 7-hydroxymatairesinol
Оротовая кислота / Orotic acid	0,71	0,71	1,42	47	6,01	Оротовая кислота / Orotic acid
Пантетин / Pantethine	0,72	0,66	1,38	50	4,31	Витамин В5 / Vitamin B5
Цитруллин / Citrulline	0,64	0,74	1,38	53	4,32	Цитруллин / Citrulline
Тиоктовая кислота / Thioctic acid	0,68	0,69	1,37	48	2,67	Тиоктовая кислота / Thioctic acid
Бета-аланин / β -alanine	0,63	0,73	1,36	47	0,46	Бета-аланин / β -alanine
Глюкозамина сульфат / Glucosamine sulfate	0,62	0,74	1,36	47	0,43	Глюкозамина сульфат / Glucosamine sulfate
Биотин / Biotin	0,58	0,75	1,33	48	4,51	Витамин Н / Vitamin H
Яблочная кислота / Malic acid	0,58	0,74	1,32	51	4,63	Яблочная кислота / Malic acid
Янтарная кислота / Succinic acid	0,64	0,68	1,32	49	2,06	Янтарная кислота / Succinic acid
Никотинамид / Nicotinamide	0,64	0,67	1,31	45	2,67	Витамин РР / Vitamin PP
Кальцитриол / Calcitriol	0,68	0,57	1,26	47	2,32	Витамин D3 / Vitamin D3
Альфакальцидол / Alfacalcidol	0,63	0,58	1,21	49	1,41	Витамин D3 / Vitamin D3
Пиридоксин / Pyridoxine	0,60	0,60	1,20	44	4,91	Витамин В6 / Vitamin B6
Холекальциферол / Cholecalciferol	0,62	0,58	1,20	49	2,07	Витамин D3 / Vitamin D3
Рибофлавин / Riboflavin	0,56	0,58	1,14	43	5,90	Витамин В2 / Vitamin B2
Тиамин / Thiamine	0,53	0,60	1,12	43	5,42	Витамин В1 / Vitamin B1

Примечание. Z1, Z2 – значения Z-балла для двух независимых обучающих выборок экспериментов. Отказы – процент пациентов, отказавшихся от приема препарата вследствие тех или иных побочных эффектов. Препараты упорядочены по убыванию значений суммы Z1 + Z2.

Note. Z1, Z2 – Z-score values for two independent training sets used in the experiments. Refusal – the percentage of patients who refused to take the pharmaceutical due to side effects. Pharmaceuticals are ordered by Z1 + Z2 (descending).

Хемореактомные оценки воздействия микронутриентных и фармакологических препаратов на виром человека / Pharmareactome estimates of how the micronutrients and pharmaceuticals affect the human virome

Как было отмечено во введении, оценка воздействия на виром человека является важной составляющей оценки эффективности и безопасности средств, направленных на терапию/профилактику инфекции COVID-19. Информационная технология хемореактомного анализа позволяет оценивать эффекты различных веществ на различные компоненты вирома с достаточно высокой точностью (среднее по вирому значение коэффициента корреляции между рассчитанными и экспериментально определенными значениями различных биологических констант на 250 тестовых выборках составило 0,80).

В ходе хемореактомного анализа воздействия на виром ряда микронутриентных и фармакологических препаратов оценили процент ингибирования репликации вирусов, константы EC50 и IC50 противирусной активности, а также уровни синтеза АТФ в клетках линий Vero в культуре. В исследовании сравнили эф-

фекты воздействия на виром ряда противовирусных препаратов (атазанавир, марибавир, телупревир) и ряда микронутриентов (бета-каротин, токоферол, цитруллин, никотинамид, глюкозамина сульфат). Статистически достоверные отличия для исследованных препаратов были установлены для 33 штаммов 16 вирусов, входящих в физиологический виром, т.е. виром здоровых людей (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барра, аденовирус, вирусы гепатита, герпеса, папилломавирус человека, вирусы Ласса, паргриппа, респираторно-синцитиальный вирус и др.). Среди исследованных молекул наименьшим воздействием на физиологический виром отличался глюкозамина сульфат.

Анализ констант противирусной активности EC50 и IC50 (концентрации, при которых достигается 50% исследуемой активности) (рис. 4) показал, что исследованные молекулы в наибольшей степени ингибировали цитомегаловирус человека и штаммы вируса простого герпеса 1-го типа (меньшие значения констант соответствуют большему противирусному эффекту). В наименьшей степени исследованные микронутриенты воздействовали на RS-вирус. В среднем по всем исследованным штаммам значения

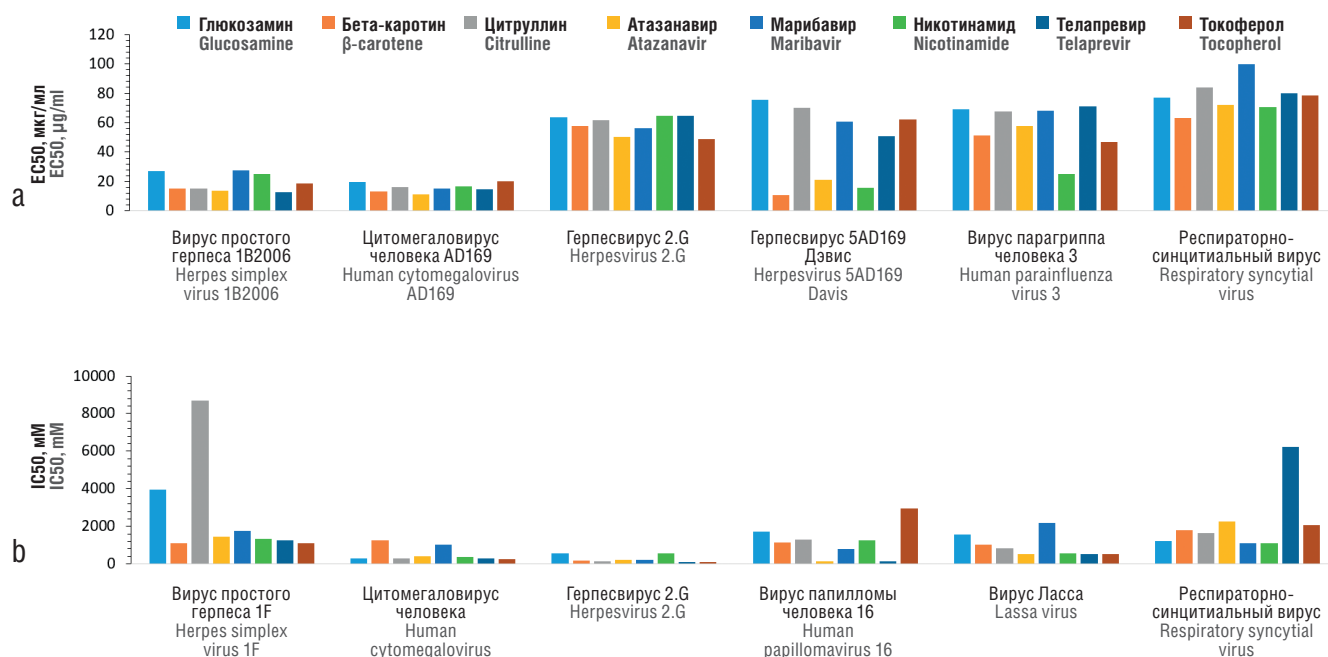


Рисунок 4. Хемореактомный анализ констант противовирусной активности EC50 (a) и IC50 (b) ряда микронутриентов и противовирусных препаратов по отношению к компонентам виroma человека

Figure 4. Chemoreactome analysis of antiviral activity constants EC50 (a) and IC50 (b) of several micronutrients and antiviral drugs with respect to the human virome

констант были наибольшими для ГС: значение IC50 составило 1860 нМ (остальные молекулы – 849–2041 нМ), а EC50 – 49 мкг/мл (остальные молекулы – 31–52 мкг/мл).

Хемореактомный анализ воздействия исследованных молекул на ингибирование репликации вирусов и синтез АТФ в клетках линии Vero в культуре (рис. 5) подтвердил, что ГС отличается минимальным подавлением исследованных компонентов виroma человека. Средние по виromу значения оценок ингибирования репликации для ГС составили 34% (остальные молекулы – 34...48%), а средние значения оценок воздействия на синтез АТФ для ГС – 44 у.е. (остальные молекулы – 42...69 у.е.).

Профилактика коронавирусной инфекции у пожилых / Prevention of coronavirus infection for older adults

На наш взгляд, наиболее приемлемые для терапии COVID-19 препараты должны максимально ингибировать активность вируса SARS-CoV-2 и минимально – компоненты виroma здоровых людей. Эти требования наряду с минимизацией побочных эффектов (см. рис. 3) соответствуют критериям выбора препаратов, назначаемых пожилым пациентам в рамках концепции так называемой геропротекции (т.е. увеличения продолжительности и качества жизни) [75].

Для геропротекции важны адекватная диета, двигательная активность и рациональный выбор фармакологических препаратов (во избежание ятрогенных перегрузок систем детоксикации и выведения). При назначении лекарственных средств пациентам пожилого возраста следует выбирать препараты: 1) с максимальным набором положительных эффектов (мультиадресность), 2) с минимальным спектром побочных эффектов, 3) способствующие замедлению темпов клеточного и тканевого старения. Такие препараты будут отдалять формирование хронических коморбидных патологий, ассоциируемых с пожилым возрастом [75].

В рамках геропротекторного подхода к фармакотерапии максимальная безопасность и возможность длительного применения

препаратов гораздо более важны, чем их высокая эффективность на фоне выраженных побочных эффектов. С этой точки зрения результаты настоящего хемореактомного анализа позволяют утверждать, что ГС, характеризующийся 1) умеренными противовирусными эффектами, 2) минимумом побочных действий и 3) минимальным воздействием на виrom здорового человека, может представлять собой важный компонент программ долгосрочной профилактики коронавирусной инфекции у пожилых.

Подчеркнем, что высокая безопасность характерна только для субстанций ГС с высокой степенью фармацевтической стандартизации действующего вещества. Отсутствие фармацевтической стандартизации подразумевает, что такие препараты могут содержать нефротоксичные примеси микроэлементов (кадмий, ртуть, свинец, мышьяк, висмут, таллий), белков, провоцирующих образование нефротоксичных иммунных комплексов, а также различаться молекулярно-весовыми характеристиками. Примером препарата с высокой степенью стандартизации субстанции действующего вещества является препарат Сустагарт Артро (фармацевтическая субстанция микрокристаллического ГС 99,9% чистоты, производство субстанции Биоиберики, С.А.У. Испания, Европейский сертификат качества) [5, 76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В период пандемии COVID-19 появилась необходимость пересмотра «стандартного» подхода к созданию новых лекарств, который подразумевает десятилетия поиска и апробации молекул-кандидатов. Тысячи имеющихся препаратов ранее не были систематически исследованы на наличие противовирусных эффектов. В то же время фармакология знает много примеров, когда препарат, первоначально отнесенный к одной группе АТХ, оказывался эффективным для применения по новым показаниям вследствие широкого спектра зарегистрированных фармакологических свойств.

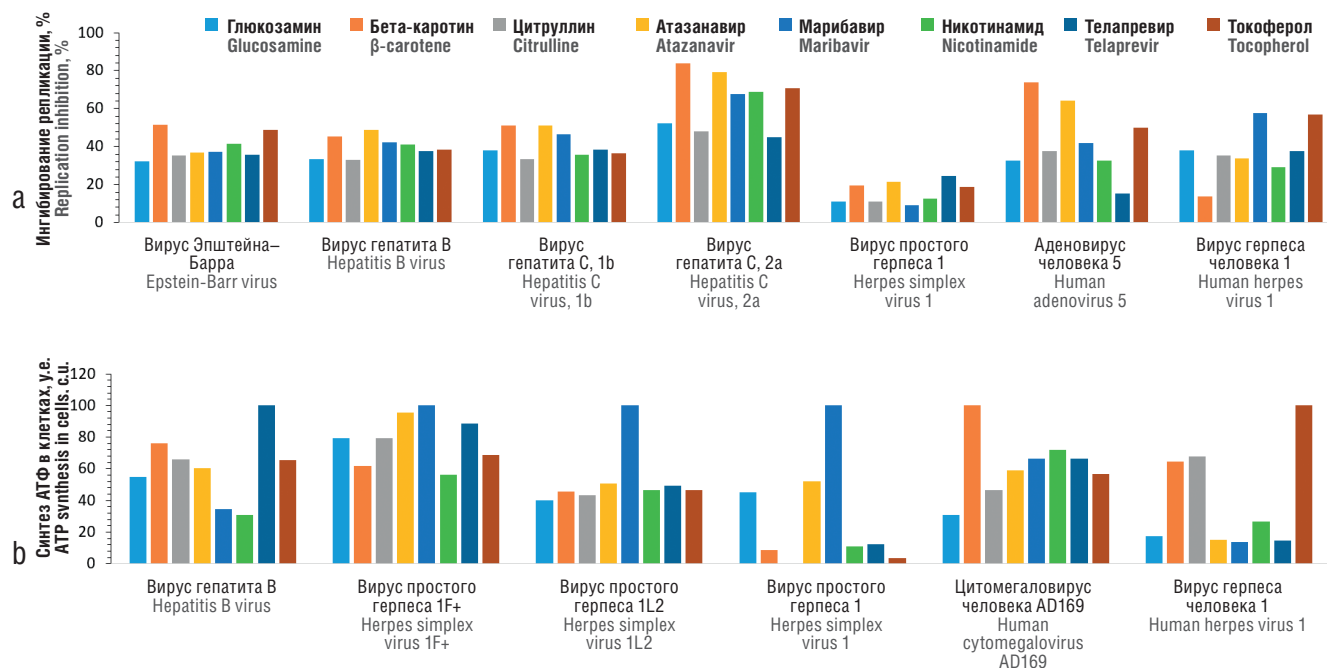


Рисунок 5. Хемореактомный анализ воздействия исследованных молекул на ингибирование репликации (а) и синтез аденозинтрифосфата (АТФ) (б) в инфицированных клетках в культуре (линия клеток Vero)

Figure 5. Chemoreactome analysis of the tested molecules for replication inhibition (a) and adenosine triphosphate (ATP) synthesis (b) in the infected cells (Vero line)

Самый известный пример – ацетилсалициловая кислота (АСК): ATX N02BA01. Ацетилсалициловая кислота в группе N02B Другие анальгетики и антипиретики. Исходно она применялась как жаропонижающее средство, но к началу 1980-х гг. стало известно, что АСК проявляет и антиагрегантные свойства (причем в дозах, в 5–10 раз меньших, чем антипиретические). Поэтому АСК была репозиционирована и получила дополнительный код B01AC06. Ацетилсалициловая кислота раздела B01AC Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) в комбинациях в группе B01A Антикоагулянты.

Другой пример – ацетилцистеин (АЦЦ) исходно применялся только для разжижения мокроты (ATX R05CB01 раздела R05CB Муколитики). Затем были подробно изучены антиоксидантные свойства АЦЦ (включая синтез глутатиона), что позволило репозиционировать АЦЦ и использовать его как офтальмологическое средство (ATX S01XA08) и как антидот (V03AB23 раздела V03AB Антидоты группы V03A Прочие разные препараты).

Еще один важный пример – аскорбиновая кислота, исходно отнесенная к группе A11 Витамины, которая впоследствии была репозиционирована как противомикробный препарат для лечения гинекологических заболеваний (ATX G01AD03 Аскорбиновая кислота) и как офтальмологический препарат (S01XA15 Аскорбиновая кислота).

Поэтому современные методы анализа больших данных в фармакологическом анализе принципиально необходимы для систематического поиска препаратов против COVID-19. Одним из методов фармакологического анализа большого массива данных является хемореактомный скрининг, с помощью которого осуществляют репозиционирование уже известных лекарственных средств *in silico*. Представленные в настоящей работе результаты хемореактомного скрининга около 2700 лекарственных средств из ATX указали на целесообразность репозиционирования по крайней мере 62 препаратов из разнородных рубрик ATX и 20 микронутриентов, которые характеризуются потенци-

альным противовирусным действием в сочетании с минимально выраженными побочными эффектами, в т.ч., на вирус здоровых людей. Выделенные на этапах хемореактомного скрининга активные субстанции могут выступать как ингибиторы коронавирусных белков и как молекулы-адаптогены, улучшающие функционирование клеток в условиях стресса, создаваемого вирусной инфекцией. Среди изученных «антикоронавирусных» микронутриентов наилучшим профилем безопасности обладал микрокристаллический ГС.

Важными направлениями дальнейших исследований являются 1) подтверждение дозозависимых эффектов отобранных препаратов и микронутриентов на ингибирование репликации коронавируса SARS-CoV-2 и 2) выявление (в ряде случаев подтверждение) целевых белков коронавируса, на которые могут действовать отобранные в результате скрининга препараты. Перспективными являются прогностические исследования синергизма фармакологических эффектов микрокристаллического ГС и «антикоронавирусных» микронутриентов, а также других лекарственных средств с подтвержденным механизмом действия в отношении COVID-19 и перспективных препаратов, выделенных в ходе хемореактомного анализа. Необходимо провести хемореактомный анализ воздействия хондроитина сульфата на активность SARS-CoV2 и вирус человека.

Результаты настоящего скрининга также указывают на пути повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов, которые заболели COVID-19 на фоне уже имеющихся коморбидных патологий. В частности, следует избегать «резких движений» по отмене уже назначенной пациенту долговременной фармакотерапии без учета результатов настоящего скрининга: по меньшей мере 500 из 2700 препаратов рубрикатора ATX проявляют те или иные противовирусные свойства против коронавируса. Наглядным примером является финголид, используемый в терапии рассеянного склероза. Отмена данного препарата под благовидным предлогом «избежания полипрагмазии» привела к резкому утяжелению течения COVID-19 (см. примеры в тексте).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Торшин И.Ю., Громова О.А. Микронутриенты против коронавирусов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
2. Riva L., Yuan S., Yin X., et al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. *Nature*. 2020; 586 (7827): 113–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2577-1>.
3. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: ГРАНТЬ; 2001.
4. Scarpellini E., Fagoonee S., Rinninella E., et al. Gut microbiota and liver interaction through immune system cross-talk: a comprehensive review at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Med*. 2020; 9 (8): 2488. <https://doi.org/10.3390/jcm9082488>.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Наумов А.В., Максимов В.А. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология*. 2020; 13 (3): 270–82. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.049>.
6. Kumata R., Ito J., Takahashi K., et al. A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol*. 2020; 18 (1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00785-5>.
7. Xiang J., Wünschmann S., Diekema D.J., et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2001; 345 (10): 707–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003364>.
8. Barton E.S., White D.W., Cathelyn J.S., et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*. 2007; 447 (7142): 326–9. <https://doi.org/10.1038/nature05762>.
9. Wang L., Candia J., Ma L., et al. Serological responses to human virome define clinical outcomes of italian patients infected with SARS-CoV-2. medRxiv. Version 1. medRxiv. Preprint. 2020 Sep 7. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20187088>.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24: 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24: 196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
12. Bolton E., Wang Y., Thiessen P.A., Bryant S.H. PubChem: Integrated platform of small molecules and biological activities. Chapter 12. *Ann Rep Comput Chem*. 2008; 4: 217–41. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1).
13. Wishart D.S., Tzur D., Knox C., et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35 (Database issue): D521–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
14. Mering C., Jensen L., Snel B., et al. STRING: known and predicted protein–protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33 (Database issue): D433–7. <https://doi.org/10.1093/nar/gki005>.
15. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
16. Kuhn M., Letunic I., Jensen L.J., Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44 (D1): D1075–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1075>.
17. Balakrishnan V., Lakshminarayanan K. Screening of FDA approved drugs against SARS-CoV-2 main protease: coronavirus disease. *Int J Pept Res Ther*. 2020; Sep 28: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10115-6>.
18. Kneller D.W., Galanie S., Phillips G., et al. Malleability of the SARS-CoV-2 3CL Mpro active-site cavity facilitates binding of clinical antivirals. *Structure*. 2020; 28 (12): 1313–20e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.10.007>.
19. Bollo L., Guerra T., Bavaro D.F., et al. Seroconversion and indolent course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod and teriflunomide. *J Neurol Sci*. 2020; 416: 117011. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117011>.
20. Mallucci G., Zito A., Fabbro B.D., Bergamaschi R. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in two patients with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 45: 102414. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102414>.
21. Gomez-Mayordomo V., Montero-Escribano P., Matías-Guiu J.A., et al. Clinical exacerbation of SARS-CoV2 infection after fingolimod withdrawal. *J Med Virol*. 2021; 93 (1): 546–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.26279>.
22. Ciardi M.R., Zingaropoli M.A., Pasculli P., et al. The peripheral blood immune cell profile in a teriflunomide-treated multiple sclerosis patient with COVID-19 pneumonia. *J Neuroimmunol*. 2020; 346: 577323. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577323>.
23. Ortega J.T., Serrano M.L., Jastrzebska B. Class A G protein-coupled receptor antagonist famotidine as a therapeutic alternative against SARS-CoV2: an in silico analysis. *Biomolecules*. 2020; 10 (6): 954. <https://doi.org/10.3390/biom10060954>.
24. Hogan li RB, Hogan lii RB, Cannon T, et al. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine – famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020; 63: 101942. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101942>.
25. Freedberg D.E., Conigliaro J., Wang T.C., et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 1129–31.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053>.
26. Patel M., Dominguez E., Sacher D., et al. Etoposide as salvage therapy for cytokine storm due to coronavirus disease 2019. *Chest*. 2021; 159 (1): e7–11. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.077>.
27. Takami A. Possible role of low-dose etoposide therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis by COVID-19. *Int J Hematol*. 2020; 112 (1): 122–4. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02888-9>.
28. Smetana K. Jr., Rosel D., BrÅbek J. Raloxifene and Bazedoxifene could be promising candidates for preventing the COVID-19 related cytokine storm, ARDS and mortality. *In Vivo*. 2020; 34 (5): 3027–8. <https://doi.org/10.21873/in vivo.12135>.
29. Olagnier D., Farahani E., Thyrsted J., et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 4938. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18764-3>.
30. Fatima S.A., Asif M., Khan K.A., et al. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020; 60: 413–6. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.027>.
31. Rana M.A., Hashmi M., Qayyum A., et al. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in improving PaO2/FiO2 ratio among COVID-19 patients. *Cureus*. 2020; 12 (10): e10918. <https://doi.org/10.7759/cureus.10918>.
32. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. <https://doi.org/10.1042/BSR20202856>.
33. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002; 169 (3): 1535–41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.3.1535>.
34. Ten Hove A.S., Brinkman D.J., Li Yim A.Y., et al. The role of nicotinic

- receptors in SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression in intestinal epithelia. *Bioelectron Med.* 2020; 6: 20. <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00057-1>.
35. Oliveira A.S., Ibarra A.A., Bermudez I., et al. Simulations support the interaction of the SARS-CoV-2 spike protein with nicotinic acetylcholine receptors. Version 3. *bioRxiv*. Preprint. NaN NaN [revised 2020 Sep 14]. <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.206680>.
36. Blasco H., Bessy C., Plantier L., et al. The specific metabolome profiling of patients infected by SARS-CoV-2 supports the key role of tryptophan-nicotinamide pathway and cytosine metabolism. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 16824. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73966-5>.
37. Farsalinos K., Eliopoulos E., Leonidas D.D., et al. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: in silico identification of an interaction between SARS-CoV-2 and nicotinic receptors with potential therapeutic targeting implications. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (16): 5807. <https://doi.org/10.3390/ijms21165807>.
38. Ghiasvand F., Ghadimi M., Sadr S., et al. COVID-19 treatment success after repeat courses of azithromycin: a report of three cases. *Infect Disord Drug Targets.* 2020; Nov 26. <https://doi.org/10.2174/1871526520999201126203510>.
39. Du X., Zuo X., Meng F., et al. Direct inhibitory effect on viral entry of influenza A and SARS-CoV-2 viruses by azithromycin. *Cell Prolif.* 2021; 54 (1): e12953. <https://doi.org/10.1111/cpr.12953>.
40. Renteria A.E., Mfuna Endam L., Adam D., et al. Azithromycin downregulates gene expression of IL-1 β and pathways involving TMPRSS2 and TMPRSS11D required by SARS-CoV-2. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020; 63 (5): 707–9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0285LE>.
41. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev Rep.* 2020; 16 (3): 434–40. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.
42. Scherrmann J.M. Possible role of ABCB1 in lysosomal accumulation of azithromycin in COVID-19 therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108: 201–11. <https://doi.org/10.1002/cpt.2020>.
43. Maggio R., Corsini G.U. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 104837. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104837>.
44. Ansarin K., Tolouian R., Ardalan M., et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: a randomized clinical trial. *Bioimpacts.* 2020; 10 (4): 209–15. <https://doi.org/10.34172/bi.2020.27>.
45. Bradfute S.B., Ye C., Clarke E.C., et al. Ambroxol and ciprofloxacin show activity against SARS-CoV2 in Vero E6 cells at clinically-relevant concentrations. Version 1. *bioRxiv*. Preprint. 2020 Aug 11. <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.245100>.
46. Olaleye O.A., Kaur M., Onyenaka C.C. Ambroxol hydrochloride inhibits the interaction between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein's receptor binding domain and recombinant human ACE2. *bioRxiv*. Preprint. 2020 Sep 14:2020.09.13.295691. <https://doi.org/10.1101/2020.09.13.295691>.
47. Kumar P. Co-aerosolized pulmonary surfactant and ambroxol for COVID-19 ARDS intervention: what are we waiting for? *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 577172. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.577172>.
48. Brenner S.R. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol.* 2020; 92 (1): 2341–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.26030>.
49. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez J.A. Anti-inflammatory effects of amantadine and memantine: possible therapeutics for the treatment of COVID-19? *J Pers Med.* 2020; 10 (4): 217. <https://doi.org/10.3390/jpm10040217>.
50. Aranda-Abreu G.E., Aranda-Martínez J.D., Araújo R., et al. Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine. *Pharmacol Rep.* 2020; 72 (6): 1538–41. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00168-1>.
51. Singh Tomar P.P., Arkin I.T. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 530 (1): 10–4. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.206>.
52. Hasanagic S., Serdarevic F. Potential role of memantine in the prevention and treatment of COVID-19: its antagonism of nicotinic acetylcholine receptors and beyond. *Eur Respir J.* 2020; 56 (2): 2001610. <https://doi.org/10.1183/13993003.01610-2020>.
53. Risner K.H., Tieu K.V., Wang Y., et al. Maraviroc inhibits SARS-CoV-2 multiplication and s-protein mediated cell fusion in cell culture. *bioRxiv*. Preprint. 2020 Aug 13:2020.08.12.246389. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.246389>.
54. Shamsi A., Mohammad T., Anwar S., et al. Glecaprevir and Maraviroc are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: possible implication in COVID-19 therapy. *Biosci Rep.* 2020; 40 (6): BSR20201256. <https://doi.org/10.1042/BSR20201256>.
55. Tariq A., Mateen R.M., Afzal M.S., Saleem M. Paromomycin: a potential dual targeted drug effectively inhibits both spike (S1) and main protease of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 98: 166–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.063>.
56. Bolelli K., Ertan-Bolelli T., Unsalan O., Altunayar-Unsalan C. Fenoterol and dobutamine as COVID-19 main protease inhibitors: a virtual screening study. *J Mol Struct.* 2021; 1228: 129449. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129449>.
57. Bagheri M., Niavarani A. Molecular dynamics analysis predicts ritonavir and naltrexone strongly block the SARS-CoV-2 spike protein-hACE2 binding. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; Oct 8: 1–10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1830854>.
58. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the BOAT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov.* 2020; 25 (10): 1171–3. <https://doi.org/10.1177/2472555220934421>.
59. Peng H., Chen Z., Wang Y., et al. Systematic review and pharmacological considerations for chloroquine and its analogs in the treatment for COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 554172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.554172>.
60. Li G., Yuan M., Li H., et al. Safety and efficacy of artemisinin-piperaquine for treatment of COVID-19: an open-label, non-randomised and controlled trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2021; 57 (1): 106216. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106216>.
61. Fragoso-Saavedra S., Iruelas-Nunez D.A., Quintero-Villegas A., et al. A parallel-group, multicenter randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2/3, clinical trial to test the efficacy of pyridostigmine bromide at low doses to reduce mortality or invasive mechanical ventilation in adults with severe SARS-CoV-2 infection: the pyridostigmine in severe COVID-19 (PISCO) trial protocol. *BMC Infect Dis.* 2020; 20 (1): 765. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05485-7>.
62. Aliter K.F., Al-Horani R.A. Thrombin inhibition by argatroban: potential therapeutic benefits in COVID-19. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35: 195–203. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07066-x>.
63. Habibzadeh P., Mofatteh M., Ghavami S., Roozbeh J. The potential effectiveness of acetazolamide in the prevention of acute kidney injury in COVID-19: a hypothesis. *Eur J Pharmacol.* 2020; 888: 173487. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173487>.
64. Unal G., Turan B., Balcioglu Y.H. Immunopharmacological management of COVID-19: potential therapeutic role of valproic acid. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109891. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109891>.
65. Revannasiddaiah S., Kumar Devadas S., Palassery R., et al. A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with SARS-CoV-2. *Med*

- Hypotheses*. 2020; 144: 109850. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109850>.
66. Cure E., Cumhur Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (4): 405–6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.024>.
67. Lee D.Y., Lin T.E., Lee C.I., et al. MicroRNA-10a is crucial for endothelial response to different flow patterns via interaction of retinoid acid receptors and histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (8): 2072–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621425114>.
68. Uzzan M., Soudan D., Peoc'h K., et al. Patients with COVID-19 present with low plasma citrulline concentrations that associate with systemic inflammation and gastrointestinal symptoms. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (10): 1104–5. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.06.042>.
69. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., и др. Хемореактомный анализ молекул цитруллина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 30–5. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
70. Legendre F., Bauge C., Roche R., et al. Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes-study in hypoxic alginate bead cultures. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16: 105–14. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.020>.
71. Campo G., Avenoso A., Campo S., et al. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2009; 491: 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.09.017>.
72. Kwon P.S., Oh H., Kwon S.J., et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 50. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00192-8>.
73. Ferreira A.O., Polonini H.C., Dijkers E.C. Postulated adjuvant therapeutic strategies for COVID-19. *J Pers Med*. 2020; 10 (3): 80. <https://doi.org/10.3390/jpm10030080>.
74. DiNicolantonio J., Barroso-Aranda J., McCarty M. Azithromycin and glucosamine may amplify the type 1 interferon response to RNA viruses in a complementary fashion. *Immunology Letters*. 2020; 228: 83–5. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.09.008>.
75. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (4): 46–54. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
76. Торшин И.Ю., Лила А.М., Лиманова О.А., Громова О.А. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (1): 23–34. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34>.

REFERENCES:

- Torshin I.Yu., Gromova O.A. Micronutrients against coronaviruses. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
- Riva L., Yuan S., Yin X., et al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. *Nature*. 2020; 586 (7827): 113–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2577-1>.
- Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol. 3. Probiotics and functional nutrition. Moscow: GRANT; 2001 (in Russ.).
- Scarpellini E., Fagoonee S., Rinninella E., et al. Gut microbiota and liver interaction through immune system cross-talk: a comprehensive review at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Med*. 2020; 9 (8): 2488. <https://doi.org/10.3390/jcm9082488>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Naumov A.V., Maksimov V.A. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (3): 270–82 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.049>.
- Kumata R., Ito J., Takahashi K., et al. A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol*. 2020; 18 (1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00785-5>.
- Xiang J., Wünschmann S., Diekema D.J., et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2001; 345 (10): 707–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003364>.
- Barton E.S., White D.W., Cathelyn J.S., et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*. 2007; 447 (7142): 326–9. <https://doi.org/10.1038/nature05762>.
- Wang L., Candia J., Ma L., et al. Serological responses to human virome define clinical outcomes of italian patients infected with SARS-CoV-2. medRxiv. Version 1. medRxiv. Preprint. 2020 Sep 7. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20187088>.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24: 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014; 24: 196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
- Bolton E., Wang Y., Thiessen P.A., Bryant S.H. PubChem: Integrated platform of small molecules and biological activities. Chapter 12. *Ann Rep Comput Chem*. 2008; 4: 217–41. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1).
- Wishart D.S., Tzur D., Knox C., et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35 (Database issue): D521–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.
- Mering C., Jensen L., Snel B., et al. STRING: known and predicted protein–protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33 (Database issue): D433–7. <https://doi.org/10.1093/nar/gki005>.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
- Kuhn M., Letunic I., Jensen L.J., Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44 (D1): D1075–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1075>.
- Balakrishnan V., Lakshminarayanan K. Screening of FDA approved drugs against SARS-CoV-2 main protease: coronavirus disease. *Int J Pept Res Ther*. 2020; Sep 28: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10115-6>.
- Kneller D.W., Galanie S., Phillips G., et al. Malleability of the SARS-CoV-2 3CL Mpro active-site cavity facilitates binding of clinical antivirals. *Structure*. 2020; 28 (12): 1313–20e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.10.007>.
- Bollo L., Guerra T., Bavaro D.F., et al. Seroconversion and indolent course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod and teriflunomide. *J Neurol Sci*. 2020; 416: 117011. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117011>.
- Mallucci G., Zito A., Fabbro B.D., Bergamaschi R. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in two patients with multiple sclerosis treated

- with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 45: 102414. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102414>.
21. Gomez-Mayordomo V., Montero-Escribano P., Matías-Guiu J.A., et al. Clinical exacerbation of SARS-CoV2 infection after fingolimod withdrawal. *J Med Virol*. 2021; 93 (1): 546–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.26279>.
 22. Ciardi M.R., Zingaropoli M.A., Pasculli P., et al. The peripheral blood immune cell profile in a teriflunomide-treated multiple sclerosis patient with COVID-19 pneumonia. *J Neuroimmunol*. 2020; 346: 577323. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577323>.
 23. Ortega J.T., Serrano M.L., Jastrzebska B. Class A G protein-coupled receptor antagonist famotidine as a therapeutic alternative against SARS-CoV2: an in silico analysis. *Biomolecules*. 2020; 10 (6): 954. <https://doi.org/10.3390/biom10060954>.
 24. Hogan Ii RB, Hogan Iii RB, Cannon T, et al. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine – famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020; 63: 101942. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101942>.
 25. Freedberg D.E., Conigliaro J., Wang T.C., et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 1129–31.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053>.
 26. Patel M., Dominguez E., Sacher D., et al. Etoposide as salvage therapy for cytokine storm due to coronavirus disease 2019. *Chest*. 2021; 159 (1): e7–11. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.077>.
 27. Takami A. Possible role of low-dose etoposide therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis by COVID-19. *Int J Hematol*. 2020; 112 (1): 122–4. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02888-9>.
 28. Smetana K. Jr., Rosel D., BrÅbek J. Raloxifene and Bazedoxifene could be promising candidates for preventing the COVID-19 related cytokine storm, ARDS and mortality. *In Vivo*. 2020; 34 (5): 3027–8. <https://doi.org/10.21873/in vivo.12135>.
 29. Olganier D., Farahani E., Thyrsted J., et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 4938. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18764-3>.
 30. Fatima S.A., Asif M., Khan K.A., et al. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020; 60: 413–6. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.027>.
 31. Rana M.A., Hashmi M., Qayyum A., et al. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in improving PaO2/FiO2 ratio among COVID-19 patients. *Cureus*. 2020; 12 (10): e10918. <https://doi.org/10.7759/cureus.10918>.
 32. Badawy A.A. Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020; 40 (10): BSR20202856. <https://doi.org/10.1042/BSR20202856>.
 33. Kim J., Ochoa M.T., Krutzyk S.R., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002; 169 (3): 1535–41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.3.1535>.
 34. Ten Hove A.S., Brinkman D.J., Li Yim A.Y., et al. The role of nicotinic receptors in SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression in intestinal epithelia. *Bioelectron Med*. 2020; 6: 20. <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00057-1>.
 35. Oliveira A.S., Ibarra A.A., Bermudez I., et al. Simulations support the interaction of the SARS-CoV-2 spike protein with nicotinic acetylcholine receptors. Version 3. bioRxiv. Preprint. NaN NaN [revised 2020 Sep 14]. <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.206680>.
 36. Blasco H., Bessy C., Plantier L., et al. The specific metabolome profiling of patients infected by SARS-COV-2 supports the key role of tryptophan-nicotinamide pathway and cytosine metabolism. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 16824. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73966-5>.
 37. Farsalinos K., Eliopoulos E., Leonidas D.D., et al. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: in silico identification of an interaction between SARS-CoV-2 and nicotinic receptors with potential therapeutic targeting implications. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (16): 5807. <https://doi.org/10.3390/ijms21165807>.
 38. Ghiasvand F., Ghadimi M., Sadr S., et al. COVID-19 treatment success after repeat courses of azithromycin: a report of three cases. *Infect Disord Drug Targets*. 2020; Nov 26. <https://doi.org/10.2174/1871526520999201126203510>.
 39. Du X., Zuo X., Meng F., et al. Direct inhibitory effect on viral entry of influenza A and SARS-CoV-2 viruses by azithromycin. *Cell Prolif*. 2021; 54 (1): e12953. <https://doi.org/10.1111/cpr.12953>.
 40. Renteria A.E., Mfuna Endam L., Adam D., et al. Azithromycin downregulates gene expression of IL-1 β and pathways involving TMPRSS2 and TMPRSS11D required by SARS-CoV-2. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020; 63 (5): 707–9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0285LE>.
 41. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev Rep*. 2020; 16 (3): 434–40. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>.
 42. Scherrmann J.M. Possible role of ABCB1 in lysosomal accumulation of azithromycin in COVID-19 therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108: 201–11. <https://doi.org/10.1002/cpt.2020>.
 43. Maggio R., Corsini G.U. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res*. 2020; 157: 104837. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104837>.
 44. Ansarin K., Tolouian R., Ardalan M., et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: a randomized clinical trial. *Bioimpacts*. 2020; 10 (4): 209–15. <https://doi.org/10.34172/bi.2020.27>.
 45. Bradfute S.B., Ye C., Clarke E.C., et al. Ambroxol and ciprofloxacin show activity against SARS-CoV2 in Vero E6 cells at clinically-relevant concentrations. Version 1. bioRxiv. Preprint. 2020 Aug 11. <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.245100>.
 46. Olaleye O.A., Kaur M., Onyenaka C.C. Ambroxol hydrochloride inhibits the interaction between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein's receptor binding domain and recombinant human ACE2. bioRxiv. Preprint. 2020 Sep 14:2020.09.13.295691. <https://doi.org/10.1101/2020.09.13.295691>.
 47. Kumar P. Co-aerosolized pulmonary surfactant and ambroxol for COVID-19 ARDS intervention: what are we waiting for? *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 577172. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.577172>.
 48. Brenner S.R. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol*. 2020; 92 (1): 2341–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.26030>.
 49. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez J.A. Anti-inflammatory effects of amantadine and memantine: possible therapeutics for the treatment of COVID-19? *J Pers Med*. 2020; 10 (4): 217. <https://doi.org/10.3390/jpm10040217>.
 50. Aranda-Abreu G.E., Aranda-Martínez J.D., Araújo R., et al. Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine. *Pharmacol Rep*. 2020; 72 (6): 1538–41. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00168-1>.
 51. Singh Tomar P.P., Arkin I.T. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 530 (1): 10–4. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.206>.
 52. Hasanagic S., Serdarevic F. Potential role of memantine in the prevention and treatment of COVID-19: its antagonism of nicotinic acetylcholine receptors and beyond. *Eur Respir J*. 2020; 56 (2): 2001610. <https://doi.org/10.1183/13993003.01610-2020>.
 53. Risner K.H., Tieu K.V., Wang Y., et al. Maraviroc inhibits SARS-

- CoV-2 multiplication and s-protein mediated cell fusion in cell culture. bioRxiv. Preprint. 2020 Aug 13:2020.08.12.246389. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.246389>.
54. Shamsi A., Mohammad T., Anwar S., et al. Glecaprevir and Maraviroc are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: possible implication in COVID-19 therapy. *Biosci Rep*. 2020; 40 (6): BSR20201256. <https://doi.org/10.1042/BSR20201256>.
55. Tariq A., Mateen R.M., Afzal M.S., Saleem M. Paromomycin: a potential dual targeted drug effectively inhibits both spike (S1) and main protease of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 98: 166–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.063>.
56. Bolelli K., Ertan-Bolelli T., Unsalan O., Altunayar-Unsalan C. Fenoterol and dobutamine as COVID-19 main protease inhibitors: a virtual screening study. *J Mol Struct*. 2021; 1228: 129449. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129449>.
57. Bagheri M., Niavarani A. Molecular dynamics analysis predicts ritonavir and naloxegol strongly block the SARS-CoV-2 spike protein-ACE2 binding. *J Biomol Struct Dyn*. 2020; Oct 8: 1–10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1830854>.
58. Scalise M., Indiveri C. Repurposing nimesulide, a potent inhibitor of the BOAT1 subunit of the SARS-CoV-2 receptor, as a therapeutic adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov*. 2020; 25 (10): 1171–3. <https://doi.org/10.1177/2472555220934421>.
59. Peng H., Chen Z., Wang Y., et al. Systematic review and pharmacological considerations for chloroquine and its analogs in the treatment for COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 554172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.554172>.
60. Li G., Yuan M., Li H., et al. Safety and efficacy of artemisinin-piperazine for treatment of COVID-19: an open-label, non-randomised and controlled trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57 (1): 106216. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106216>.
61. Fragoso-Saavedra S., Iruelas-Nunez D.A., Quintero-Villegas A., et al. A parallel-group, multicenter randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2/3, clinical trial to test the efficacy of pyridostigmine bromide at low doses to reduce mortality or invasive mechanical ventilation in adults with severe SARS-CoV-2 infection: the pyridostigmine in severe COVID-19 (PISCO) trial protocol. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 765. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05485-7>.
62. Aliter K.F., Al-Horani R.A. Thrombin inhibition by argatroban: potential therapeutic benefits in COVID-19. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35: 195–203. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07066-x>.
63. Habibzadeh P., Mofatteh M., Ghavami S., Roozbeh J. The potential effectiveness of acetazolamide in the prevention of acute kidney injury in COVID-19: a hypothesis. *Eur J Pharmacol*. 2020; 888: 173487. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173487>.
64. Unal G., Turan B., Balcioglu Y.H. Immunopharmacological management of COVID-19: potential therapeutic role of valproic acid. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109891. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109891>.
65. Revannasiddaiah S., Kumar Devadas S., Palassery R., et al. A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109850. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109850>.
66. Cure E., Cumhur Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? *A hypothesis. Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (4): 405–6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.024>.
67. Lee D.Y., Lin T.E., Lee C.I., et al. MicroRNA-10a is crucial for endothelial response to different flow patterns via interaction of retinoid acid receptors and histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (8): 2072–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621425114>.
68. Uzzan M., Soudan D., Peoc'h K., et al. Patients with COVID-19 present with low plasma citrulline concentrations that associate with systemic inflammation and gastrointestinal symptoms. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (10): 1104–5. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.06.042>.
69. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., et al. Chemoreactive analysis of citrulline malate molecules. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (2): 30–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
70. Legendre F., Bauge C., Roche R., et al. Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes-study in hypoxic alginate bead cultures. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16: 105–14. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.020>.
71. Campo G., Avenoso A., Campo S., et al. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2009; 491: 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.09.017>.
72. Kwon P.S., Oh H., Kwon S.J., et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 50. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00192-8>.
73. Ferreira A.O., Polonini H.C., Dijkers E.C. Postulated adjuvant therapeutic strategies for COVID-19. *J Pers Med*. 2020; 10 (3): 80. <https://doi.org/10.3390/jpm10030080>.
74. DiNicolantonio J., Barroso-Aranda J., McCarty M. Azithromycin and glucosamine may amplify the type 1 interferon response to RNA viruses in a complementary fashion. *Immunology Letters*. 2020; 228: 83–5. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.09.008>.
75. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (4): 46–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
76. Torshin I.Yu., Lila A.M., Limanova O.A., Gromova O.A. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate with osteoarthritis associated with pathology of the kidneys and urinary system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (1): 23–34 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34>.

Сведения об авторах

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук; Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Чучалин Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, пульмонолог, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>; РИНЦ SPIN-код: 7742-2054.

Журавлев Юрий Иванович – д.мат.н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-8478>; Scopus Author ID: 7005285135.

About the authors

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Aleksandr G. Chuchalin – Dr. Med. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pulmonologist, Head of Chair of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>; RSCI SPIN-code: 7742-2054.

Yuriy I. Zhuravlev – Dr. Math. Sc, Professor, Academician of RAS, Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-8478>; Scopus Author ID: 7005285135.