

Г.Г. Мейрамов¹, Ж.Д. Мунтинов², В.И. Корчин³, Ф.С. Абикенова^{2*},
А.К. Абдрахметова², М.Т. Оспанов², Д.Н. Омаров²

¹Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан;

²Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан;

³Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

*Автор для корреспонденции: abikenova.pf@mail.ru

Опыт применения противовирусных препаратов в терапии конъюнктивита при COVID-19

Авторами исследовано влияние препарата «Фавипиравир» в комплексной терапии конъюнктивита, вызванного коронавирусом COVID-19. Диагноз «коронавирусная инфекция» был подтвержден положительными ПЦР-тестами; степень тяжести оценивалась на основании рентгеноскопического обследования легких и компьютерной томографии. Для лечения глазных симптомов конъюнктивита, вызванных SARS-CoV-2, использованы противовирусные препараты: Ацикловир, Офтальмоферон и Фавипиравир. Авторами показано, что лечение с помощью Фавипиравира в сочетании с противовирусными препаратами в 1,86 раз сокращает сроки лечения у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы, прошедшими терапию Ацикловиром и Офтальмофероном. Высокая эффективность лечения конъюнктивита Фавипиравиром обусловлена механизмом его тропного действия в отношении РНК-содержащих вирусов, обусловленного его способностью встраиваться в цепь РНК коронавируса COVID-19, ингибируя его РНК-зависимую РНК-полимеразу и нарушая репликацию коронавируса. Помимо этого, Фавипиравир индуцирует летальные мутации РНК-трансверсии, приводя к гибели вируса. Пролонгирование сроков лечения конъюнктивита пациентов 1-й группы можно объяснить эффектом Ацикловира, направленного на ингибирование вирусной ДНК-полимеразы и блокирование синтеза ДНК вируса, в то время как коронавирус COVID-19 относится к одноцепочному РНК-содержащему вирусу, несмотря на действие Офтальмоферона, способного нарушать репродукцию вируса посредством взаимодействия со специфическими мембранными рецепторами — белком CD 147 эпителия конъюнктивы глаза.

Ключевые слова: конъюнктивит, коронавирус COVID-19 SARS-CoV-2, Ацикловир, Офтальмоферон, Фавипиравир, РНК-содержащий вирус.

Введение

Известно, что в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемией вспышку коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. По состоянию на 1 февраля в мире зарегистрировано более 100 млн случаев заболевания, при которых 2 млн закончились летально [2]. Установлено, что данная инфекция распространяется контактным и аэрозольным путями [3] и обладает высокой степенью контагиозности, что во многом может быть связано с молекулярной структурой S1-субъединицы белка S, в составе которой преобладают положительно заряженные аминокислоты [4].

В настоящее время в связи с относительно малой изученностью заболевания имеются незначительные сведения о терапии глазной симптоматики конъюнктивита при развитии COVID-19. Согласно метаанализам, проведенным в период с августа по ноябрь 2020 г. с количеством пациентов от 1533 до 2347, частота встречаемости конъюнктивита при COVID-19 составляет от 8 до 11,2 % случаев от общего количества больных данной инфекцией, причем положительные ПЦР-тесты, полученные при взятии мазка конъюнктивы, составляли 3 % [5–7]. Установлено, что приблизительно 2 % проявлений коронавирусной инфекции начинались с глазных симптомов и являлись единственным проявлением COVID-19 [7]. Отдельный интерес вызывает тот факт, что среди детей распространенность конъюнктивита, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, равнялась 54 % [8]. Также можно отметить, что в журнале «Lancet» уже в феврале 2020 г., в свете предыдущих публикаций о коронавирусе, поверхность глаза назвали потенциальной мишенью для проникновения данной инфекции [9].

Известно, что важным звеном в механизме действия вируса на клетку-реципиент является его интернализация с высвобождением РНК коронавируса в цитоплазму клетки с последующей репликацией вирусного генома и освобождением новых вирионов из инфицированной клетки, которые

запускают механизм воспалительного ответа [13]. Вспышка коронавирусной инфекции характеризуется огромным спектром разных вариантов протекания и наличием разной симптоматики, в том числе и развитием глазных симптомов, в частности, картины вирусного фолликулярного конъюнктивита [5–8].

Изыскание эффективной патогенетической терапии противовирусными препаратами, блокирующими звенья патогенеза коронавируса, является на сегодняшний день актуальной задачей клинической офтальмологии.

Цель исследования — описать опыт применения противовирусных препаратов в лечении конъюнктивита, вызванного вирусом COVID–19.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано и пролечено 220 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с характерной симптоматикой конъюнктивита, вызванной коронавирусной инфекцией. Исследования провели на базе инфекционного стационара для больных коронавирусной инфекцией Центральной больницы г. Темиртау; период обследований — с 13.07.2020 г. по 27.07.2020 г.; с 07.12.2020 г. по 21.12.2020 г. Диагноз «коронавирусная инфекция», который был подтвержден положительными ПЦР-тестами; степень тяжести оценивалась на основании рентгеноскопического обследования легких и компьютерной томографии. 100 % пациентам была выставлена средняя степень тяжести коронавирусной инфекции. Для лечения глазных симптомов, вызванных SARS–CoV–2, были использованы противовирусные препараты: Ацикловир, Офтальмоферон и Фавипиравир. В зависимости от назначения противовирусных препаратов были выделены две группы пациентов. В первую группу входили 118 пациентов, из них 57 (48,3 %) женщин и 61 (51,7 %) мужчина; во вторую — 102 пациента, из них 56 (54,9 %) женщин и 46 (45,1 %) мужчин.

Первой группе пациентов назначили глазную мазь Ацикловир 3 % 5 раз в день, глазные капли Офтальмоферон по 1 капле 5 раз в день в течение 12 дней. Второй группе пациентов назначили Фавипиравир в таблетках в первые сутки 1600 мг × 2 раза в день, со 2 по 7 сутки по 600 мг × 2 раза в день, глазную мазь Ацикловир 3 % 5 раз в день и Офтальмоферон глазные капли 10 мл по 1 капле 5 раз в день в течение 7 дней. Лечение конъюнктивита проводилось до исключения его симптомов.

Результаты исследования обработаны статистически с расчетом средних показателей и ошибки средней ($M \pm m$); достоверность различий сравниваемых величин оценивалась с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Предварительные данные, полученные в ходе исследования, были проверены на нормальное распределение и равенство общих дисперсий сравниваемых популяций, кроме того, было установлено, что они соответствуют этим требованиям. Различия результатов исследования при $p < 0,05$ достоверны. Корреляционная зависимость рассчитывалась с помощью корреляционного анализа Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Эффективность терапии конъюнктивита, вызванного ковидной этиологией, оценивали по исчезновению глазных симптомов: блефароспазм, слезотечение, гиперемия конъюнктивы, светобоязнь, отделяемое слизистого характера, рези и боли в глазу. Установлено, что средняя продолжительность лечения пациентов первой группы составила $12,44 \pm 1,57$ дней, из них среди женщин — $13,96 \pm 1,52$ дней; мужчин $11,95 \pm 1,36$ дней соответственно ($p < 0,05$). В ходе анализа диаграммы удельного веса у пациентов 1-й группы, в зависимости от сроков лечения конъюнктивита SARS–CoV–2 (%), отмечается аналогичная тенденция: у 50,42 % респондентов продолжительность лечения заболевания находится в диапазоне от 11 до 12 дней (рис. 1).

Из 118 пациентов 1-й группы 78,8 % респондентов составили лица в возрасте от 56 до 65 лет. Одновременно установлено, что сроки лечения конъюнктивита, индуцированного SARS–CoV–2 в возрастной группе пациентов от 20 до 25 лет, составили $17,1 \pm 1,15$ дней, в то время как положительный эффект от терапии у пациентов в возрастной группе от 26 до 65 лет не имел принципиальных различий и составил $12,33 \pm 1,66$ дня. Данное обстоятельство, возможно, объяснить нарушением режима терапии респондентов.

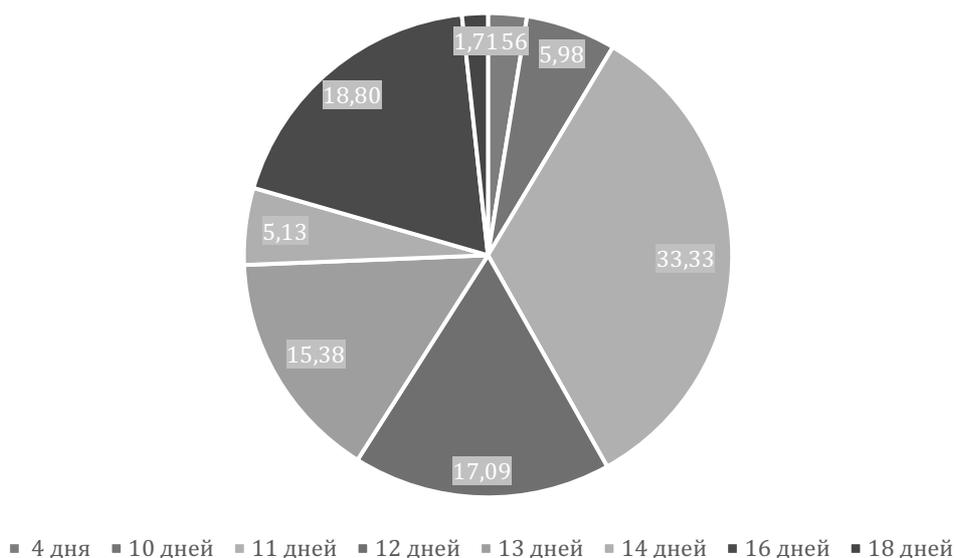


Рисунок 1. Удельный вес пациентов 1-й группы в зависимости от сроков лечения конъюнктивита SARS-CoV-2 (%)

Из 102 пациентов 2-й группы, которым к тому же комплексу препаратов (глазная мазь Ацикловир 3 % и глазные капли Офтальмоферон), получаемому и пациентами 1-й группы, добавили противовирусный препарат Фавипиравир, доля лиц старше 56 лет составила 50 %. Отмечено, что при лечении конъюнктивита пациентам 2-й группы сроки лечения в среднем составили $6,68 \pm 1,35$ суток, в том числе среди женщин $7,15 \pm 1,47$ суток и мужчин $5,91 \pm 1,03$ суток ($p < 0,05$). На основании данных, приведенных в диаграмме, у 75,61 % пациентов 2-й группы сроки лечения конъюнктивита длились от 6 до 7 дней (рис. 2).

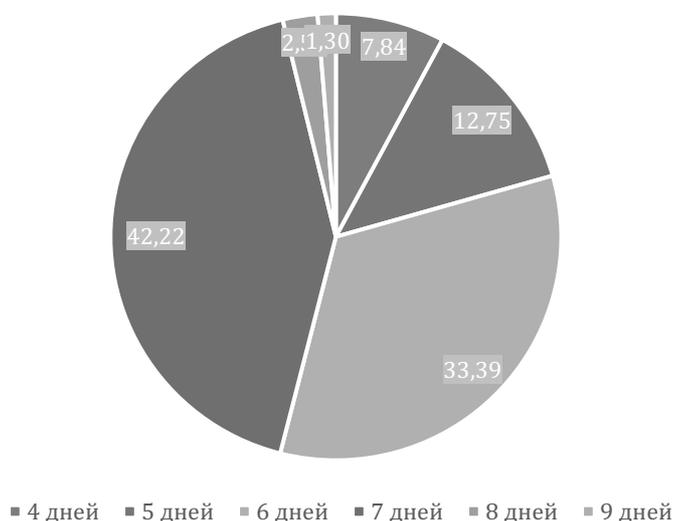


Рисунок 2. Удельный вес пациентов 2-й группы в зависимости от сроков лечения конъюнктивита SARS-CoV-2 (%)

Продолжительность терапии от конъюнктивита ковидной этиологии у мужчин 2-й группы была короче, чем у женщин, в 1,1 раза. Однонаправленная тенденция в сроках лечения конъюнктивита отмечается у пациентов 1-й группы, данный показатель равнялся в 1,25 раза соответственно.

Нами установлена корреляционная связь между дозой препаратов и полом пациентов. Отчетливо выраженная прямая корреляционная связь прослеживается между дозой Фавипиравира и пациентами мужского пола ($r = 0,9012$; $p < 0,05$), однонаправленная тенденция характерна и у женщин ($r = 0,8633$

соответственно, $p < 0,05$). При расчете коэффициента корреляции между дозами Ацикловира и Офтальмоферона у мужчин она равнялась $r = 0,8024$ и $r = 0,7615$ при $p < 0,05$; между дозами препаратов у женщин также отмечается сильная прямая корреляционная связь $r = 0,7522$ и $r = 0,7331$, соответственно, при $p < 0,05$.

Таким образом, показано, что терапия конъюнктивита с добавлением противовирусного препарата Фавипиравира позволила сократить сроки лечения заболевания до полного исчезновения симптомов у пациентов 2-й группы, по сравнению с пациентами 1-й группы, в среднем в 1,86 раза, с 12 до 7 дней.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, о том, что добавление Фавипиравира в комплексную терапию противовирусными препаратами в 1,86 раз сокращает сроки лечения конъюнктивита, вызванного коронавирусом COVID–19, у пациентов 2-й группы, по сравнению с пациентами 1-й группы, прошедших терапию Ацикловиrom и Офтальмофероном. Высокая эффективность лечения конъюнктивита и сокращение сроков лечения данной вирусной инфекции Фавипиравиром обусловлены механизмом его тропного действия в отношении РНК-содержащих вирусов, которые вызваны его способностью встраиваться в цепь РНК коронавируса COVID–19, избирательно ингибировать его РНК-зависимую РНК-полимеразу и нарушать репликацию коронавируса, что является важным звеном в патогенезе цитотоксического действия SARS–CoV–2 [14]. Помимо этого, Фавипиравир потенцирует мутации РНК-транскрипции коронавируса, приводя к его гибели [15].

Пролонгирование сроков лечения конъюнктивита у пациентов 1-й группы можно объяснить эффектом Ацикловира, направленного на ингибирование вирусной ДНК-полимеразы и блокирование синтеза ДНК вируса, в то время, как коронавирус COVID–19 относится к одноцепочному РНК-содержащему вирусу, несмотря на действие Офтальмоферона, способного нарушать репродукцию вируса посредством взаимодействия со специфическими мембранными рецепторами — белком CD 147 эпителия конъюнктивы глаза [16, 17]. Необходимо отметить, что длительное применение Фавипиравира не рекомендуется, так как данный препарат обладает побочными эффектами, тератогенным действием и противопоказан не только беременным, но и мужчинам и женщинам, планирующим беременность [18]. Одновременно хотелось бы предположить, что пролонгирование срока лечения от SARS–CoV–2 у женщин как 1-й, так и 2-й группы исследования связано с более низкой реактивностью организма к инфекционным агентам, чем у мужчин, обусловленного особенностями гормональной регуляции организма обоих полов [19, 20].

Список литературы

- 1 Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID–19 от 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
- 2 Панель мониторинга COVID–19. Центр системных наук и инженерии Университета Джонса Хопкинса. — 2021. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecfb>
- 3 Вопросы и ответы: Как передается COVID–19? Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
- 4 Харченко Е.П. Коронавирус SARS–Cov–2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е.П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2020 — Т. 19, № 2. — С. 13–30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>
- 5 Wang K. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells / K. Wang, W. Chen, Z. Zhang, Y. Deng, J.-Q. Lian, P. Du et al. // Signal transduction and targeted therapy. — 2020. — Vol. 283, Iss. 5. — P. 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>
- 6 Inomata T. Clinical and prodromal ocular symptoms in coronavirus disease: a systematic review / T. Inomata, K. Kitazawa, T. Kuno, J. Sung, M. Nakamura, M. Iwagami, H. Takagi et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2020. — Vol. 61, № 10. — P. 29. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.10.29>
- 7 Жиликова Е.Т. Анализ рынка фармацевтических препаратов для лечения вирусных конъюнктивитов. Научные результаты биомедицинских исследований / Е.Т. Жиликова, А.В. Баскакова, О.О. Новиков, М.Ю. Новикова. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rynka-farmatsevticheskikh-preparatov-dlya-lecheniya-virusnyh-konyunktivitov>

- 8 Cao K. Evidence of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Ocular Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Cao, B. Kline, Y. Han, G.-S. Ying, N.L. Wang // *BioMed Research International*. — 2020. — Article ID 7605453. <https://doi.org/10.1155/2020/7605453>
- 9 Aggarwal K. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / K. Aggarwal, A. Agarwal, N. Jaiswal, N. Dahiya, A. Ahuja, S. Mahajan, L. Tong, M. Duggal, M. Singh, R. Agarwal, V. Gupta // *PLoS One*. — 2020. — Vol. 15, Iss. 11. — e0241661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241661>
- 10 Baradaran A. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Baradaran, A. Malek, N. Moazzen, Z. Abbasi Shaye // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. — 2020. — Vol. 19, № 6. — P. 570–588. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v19i6.4927>
- 11 Lu C.-W. The transmission of CoV 2019-n through the surface of the eye cannot be ignored / C.-W. Lu, X.-F. Liu, Z.-F. Jia // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395 (10224). — e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)
- 12 Ulrich H. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement / H. Ulrich, M.M. Pillat // *Stem Cell Rev Rep*. — 2020. — Vol. 16, № 3. — P. 434–440. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>
- 13 Li Y.P. Eyes on coronavirus / Y.P. Li, N. Wang, Z.B. Jin // *Stem Cell Res*. — 2021. — Vol. 51. — Article ID 102200. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102200>
- 14 Абатуров А.Н. Патогенез COVID-19 / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Е.Л. Кривуша, А.А. Никулина // *Здоровье дитины*. — 2020. — Т. 15, № 2. — С. 133–144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200596>
- 15 Shiraki K. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections / K. Shiraki, T. Daikoku // *Pharmacol Ther*. — 2020. — Vol. 209. — Article ID 107512. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- 16 Гайсёнок О.В. Применение ингибиторов вирусных РНК-полимераз в сочетании с ингибитором фузии в лечении пациентов с COVID-19: гипотеза / О.В. Гайсёнок // *Вопросы вирусологии*. — 2020. — Т. 65, № 3. — С. 167–175. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-3-167-175>
- 17 Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон в лечении аллергических, инфекционно-аллергических, токсико-аллергических конъюнктивитов и болезни сухого глаза / Ю.Ф. Майчук // *Рос. офтальмол. журн*. — 2011. — № 3. — С. 78–84.
- 18 Kaptein S.J.F. Antiviral treatment of SARS-CoV-2-infected hamsters reveals a weak effect of favipiravir and a complete lack of effect for hydroxychloroquine / S.J.F. Kaptein, S. Jacobs, L. Langendries, L. Seldeslachts, S. ter Horst et al. // *BioRxiv*. Preprint. — 2020. — June 19. <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.159053>
- 19 Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих. Принцип формирования регуляции и прогнозирования / А.В. Шафиркин, И.Б. Ушаков, А.С. Штемберг. — М.: Наука, 2007. — 189 с.
- 20 Курчевенко С.И. Формирование естественной реактивности при воздействии производственных физических факторов / С.И. Курчевенко, Т.М. Бодинкова // *Техносферная безопасность*. — 2016. — Т. 1, № 4. — С. 1–6.

Г.Г. Мейрамов, Ж.Д. Мунтинов, В.И. Корчин, Ф.С. Абикенова,
А.К. Абдрахметова, М.Т. Оспанов, Д.Н. Омаров

COVID-19 кезінде конъюнктивит терапиясында вирусқа қарсы препараттарды қолдану тәжірибесі

Мақалада фавипирамир препаратының COVID-19 коронавирусынан туындаған конъюнктивиттің кешенді терапиясына әсері зерттелген. «Коронавирустық инфекция» диагнозы оң ПТР-тесттермен расталды; ауырлық дәрежесі өкпені рентгеноскопиялық тексеру және компьютерлік томография негізінде бағаланды. SARS-CoV-2 туындаған көздің конъюнктивит белгілерін емдеу үшін вирусқа қарсы препараттар қолданылды: ацикловир, офтальмоферон және фавипирамир. Авторлар фавипирамирді вирусқа қарсы препараттармен біріктіріп емдеуде, яғни ацикловир және офтальмоферонмен ем алған 1 топтағы пациенттерге қарағанда 2-топтағы пациенттер емдеу ұзақтығын 1,86 есе қысқартатынын дәлелдеген. Конъюнктивитті фавипирамирмен емдеудің жоғары тиімділігі оның құрамында РНҚ бар вирустарға қатысты троптық әсер ету механизміне және оның РНҚ-ға тәуелді РНҚ полимеразасын тежейтін және коронавирустың репликациясын бұзатын COVID-19 коронавирусының РНҚ тізбегіне ену қабілетіне байланысты. Сонымен қатар, фавипирамир вирустың өліміне әкелетін РНҚ-трансверсия ажал мутацияларын тудырады. Бірінші топтағы пациенттердің конъюнктивитін емдеу мерзімдерін ұзартуды вирустық ДНҚ полимеразасын тежеуге және вирустың ДНҚ синтезін тежеуге бағытталған ацикловир әсерімен түсіндіруге болады, ал COVID-19 коронавирусы құрамында РНҚ бар біртүзбекті вирус болса да, офтальмоферонның әсеріне қарамастан, көздің конъюнктивальды эпителийінің CD147 ақуызының мембраналық рецепторларымен әрекеттесу арқылы вирустың көбеюін бұзуы мүмкін.

Кілт сөздер: конъюнктивит, COVID-19 коронавирусы, SARS-CoV-2, ацикловир, офтальмоферон, фавипирамир, құрамында РНҚ бар вирус.

G.G. Meyramov, Zh.D. Muntinov, V.I. Korchin, F.S. Abikenova,
A.K. Abdrakhmetova, M.T. Ospanov, D.N. Omarov

Experience in the use of antiviral drugs in the treatment of conjunctivitis in COVID-19

The study presents the effect of the drug Favipiravir in the complex therapy of conjunctivitis caused by COVID-19. The diagnosis of coronavirus infection was confirmed by positive PCR tests; the severity was assessed based on fluoroscopic examination of the lungs and computed tomography. To treat eye symptoms of conjunctivitis caused by SARS-CoV-2, antiviral drugs have been used: Acyclovir, Ophthalmoferon, and Favipiravir. The authors have shown that treatment with Favipiravir in combination with antiviral drugs reduces the duration of treatment by 1.86 times in patients of group 2 compared to patients of the first group who were treated with acyclovir and Ophthalmoferon. The high effectiveness of treatment of conjunctivitis with Favipiravir is due to the mechanism of its tropic action in relation to RNA-containing viruses, due to its ability to integrate into the RNA chain of the COVID-19, inhibiting its RNA-dependent RNA polymerase and disrupt the replication of the coronavirus. In addition, Favipiravir induces lethal RNA transversion mutations, leading to the death of the virus. The prolongation of the duration of treatment of conjunctivitis in patients of the first group can be explained by the effect of Acyclovir, aimed at inhibiting viral DNA polymerase and blocking the synthesis of viral DNA, while the COVID-19 belongs to a single-stranded RNA-containing virus, despite the action of Ophthalmoferon, which can disrupt the reproduction of the virus by interacting with specific membrane receptors, the CD147 protein of the conjunctival epithelium.

Keywords: conjunctivitis, coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Acyclovir, Oftalmoferon, Favipiravir, RNA-containing virus.

Reference

- 1 (2020). Vstupitelnoe slovo Generalnogo direktora na press-brifinge po COVID-19 ot 11 marta 2020 goda [Introductory speech of the Director General at the press briefing on COVID-19 on March 11, 2020]. *Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia – World Health Organization*. Retrieved from <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> [in Russian].
- 2 (2021). Panel monitoringa COVID-19. Tsentri sistemnykh nauk i inzhenerii Universiteta Dzhonsa Khopkinsa [Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)]. *gisanddata.maps.arcgis.com* Retrieved from <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> [in Russian].
- 3 (2019). Voprosy i otvety: Kak peredaetsia COVID-19? Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia [Questions and answers: How is COVID-19 transmitted? World Health Organization]. *www.who.int* Retrieved from <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted> [in Russian].
- 4 Kharchenko, E.P. (2020). Koronavirus SARS-Cov-2: osobennosti strukturnykh belkov, kontagioznost i vozmozhnye immunnye kollizii [Coronavirus SARS-Cov-2: features of structural proteins, contagion and possible immune collisions]. *Epidemiologiia i vaksinoprofilaktika — Epidemiology and Vaccine Prevention*, 19 (2), 13–30 [in Russian]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>
- 5 Wang, K., Chen, W., Zhang, Z., Deng, Y., Lian, J.-Q., Du, P., & et al. (2020). CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal transduction and targeted therapy*, 283 (5); 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>
- 6 Inomata, T., Kitazawa, K., Kuno, T., Sung, J., Nakamura, M., Iwagami, M., Takagi, H., & et al. (2020). Clinical and prodromal ocular symptoms in coronavirus disease: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 61 (10); 29. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.10.29>
- 7 Zhiliakova, E.T., Baskakova, A.V., Novikov, O.O., & Novikova, M.Yu. Analiz rynka farmatsevticheskikh preparatov dlia lecheniia virusnykh koniunktivitov. Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniia [Market analysis of pharmaceuticals for the treatment of viral conjunctivitis. Scientific results of biomedical research]. *cyberleninka.ru* Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rynka-farmatsevticheskikh-preparatov-dlya-lecheniya-virusnykh-koniunktivitov> [in Russian].
- 8 Cao, K., Kline, B., Han, Y., Ying, G.-S., & Wang, N.L. (2020). Evidence of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Ocular Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 7605453. <https://doi.org/10.1155/2020/7605453>.
- 9 Aggarwal, K., Agarwal, A., Jaiswal, N., Dahiya, N., Ahuja, A., & Mahajan, S., et al. (2020). Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15 (11); e0241661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241661>
- 10 Baradaran, A., Malek, A., Moazzen, N., & Abbasi Shaye, Z. (2020). COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.*, 19 (6); 570–588; <https://doi.org/10.18502/ijaa.v19i6.4927>
- 11 Lu, C., Liu, X., & Jia, Z. (2020). 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *The Lancet*, 395 (10224); e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)

- 12 Ulrich, H. & Pillat, M.M. (2020). CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep.*, 16 (3); 434–440. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>
- 13 Li Y.P., Ma, Y., Wang, N., & Jin, Z.B. (2021). Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res.*, 51; ID 102200. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.1022000>.
- 14 Abaturov, A.N., Agafonova, E.A., Krivusha, E.L., & Nikulina, A.A. (2020). Patogenez COVID-19 [Patogenesis of COVID-19]. *Zdorove ditiny — Children Health*, 15 (2); 133–144 [in Russian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200596>
- 15 Shiraki, K., & Daikoku, T. (2020). Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.*, 209; 107512. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>.
- 16 Gaisyonok, O.V. (2020). Primenenie ingibitorov virusnykh RNK-polimeraz v sochetanii s ingibitorom fuzii v lechenii patsientov s COVID-19: gipoteza [Use of viral RNA polymerase inhibitors in combination with a fusion inhibitor in the treatment of patients with COVID-19: hypothesis]. *Voprosy virusologii — Questions of virology*, 65 (3); 167–175 [in Russian]. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-3-167-175>.
- 17 Maichuk, Yu.F. (2011). Oftalmoferon v lechenii allergicheskikh, infektsionno-allergicheskikh, toksiko-allergicheskikh koniunktivitov i bolezni sukhogo glaza [Ophthalmoferon in the treatment of allergic, infectious-allergic, toxic-allergic conjunctivitis, and dry eye disease]. *Oftalmologiya — Ophthalmology*, 3, 78–84 [in Russian].
- 18 Kaptein, S.J.F., Jacobs, S., & Langendries, L., et al. (2020). Antiviral treatment of SARS-CoV-2-infected hamsters reveals a weak effect of favipiravir and a complete lack of effect for hydroxychloroquine. *BioRxiv. Preprint*, 19. <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.159053>.
- 19 Shafirkin, A.V., Ushakov, I.B., & Shtemberg, A.S. (2007). *Reaktivnost i rezistentnost organizma mlekopitaiushchikh. Printsip formirovaniia reguliatsii i prognozirovaniia [Reactivity and resistance of mammalian organism. Principle of regulation and forecasting]*. Moscow: Nauka [in Russian].
- 20 Kurchevenko, S.I., & Bodinkova, T.M. (2016). Formirovanie estestvennoi reaktivnosti pri vozdeistvii proizvodstvennykh fizicheskikh faktorov [Formation of natural reactivity under the influence of production physical factors]. *Tekhnosfernaia bezopasnost — Technosphere safety*, 1 (4), 1–6 [in Russian].