

УДК [615.375:616.24-08]:578.834.1
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-74-84>

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОСУПРЕССОРОВ И ИХ АЭРОЗОЛЬНОЙ ДОСТАВКИ В ЛЕГКИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19 (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

КОБЫЛЯНСКИЙ В.И. *

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва, Россия

Резюме

Одним из приоритетных направлений современной медицины является повышение эффективности лечения COVID-19, являющегося причиной тяжелых осложнений, часто обуславливающих летальный исход. С учетом патофизиологических особенностей заболевания, характеризующегося частым наличием гипериммунного ответа на патоген, определённый потенциал в этом плане заложен в средствах иммуносупрессивного действия (СИСД). Наиболее перспективными из них признаны иммунобиологические препараты, обладающие прецизионным иммуносупрессивным действием, к которым относятся моноклональные антитела (МКАТ). Однако появились единичные работы, предлагающие использование цитостатиков, в том числе и в ингаляционном виде, от применения которых с целью лечения воспаления дыхательных путей (ДП), как хорошо известно, отказались еще в 1990-е годы в силу их малой эффективности и сопряженности с целым рядом грозных побочных эффектов. Определение целесообразности использования данной группы препаратов с современных позиций – цель обзора. Рассмотрены возможности и некоторых

других СИСД, в том числе и иммунобиологических препаратов, составляющих тренд в современной медицине. Дан анализ эффективности воздействия различных подгрупп СИСД, в том числе и при ингаляционном их введении в ДП. Отражены методы и подходы их использования, преимущества и недостатки, оценка целесообразности и перспективы их применения. Эффективность цитостатиков и ингибиторов кальциневрина при лечении воспаления ДП при COVID-19 остаётся не подтвержденной и бесперспективной. Перспективными средствами в этом плане являются биологические препараты, включая моноклональные антитела и средства пуринаргической регуляции.

Ключевые слова: COVID-19, воспаление, цитокины, цитостатики, ингибиторы кальциневрина, иммуносупрессоры, моноклональные антитела, пуринаргическая регуляция, аэрозоль, регуляторные Т-клетки.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кобылянский В.И. Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении COVID-19 (аналитический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(3): 74-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-74-84>

*Корреспонденцию адресовать:

Кобылянский Вячеслав Иванович, 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28, E-mail: kobylyansky@mail.ru
© Кобылянский В.И.

REVIEW ARTICLE

IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS AND THEIR AEROSOL DELIVERY FOR COVID-19 TREATMENTS

VYACHESLAV I. KOBLYANSKY *

Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract

Despite numerous efforts of healthcare, the incidence of COVID-19 and its fatal complications remains unacceptably high. As COVID-19 pathophysiology is notable for an uncurbed immune response, its treatment protocols routinely include immunosuppressive drugs such as corticosteroids, cytostatic drugs, calcineurin inhibitors, and monoclonal antibodies. Here we review the efficacy of the latter 3 drug classes, in particular inhalation preparations, in COVID-19 treatment and SARS-CoV-2 elimination as well as their potential advantages and drawbacks. Efficacy of cytostatic drugs

and calcineurin inhibitors in the treatment of airway inflammation in COVID-19 remains unconfirmed. Promising agents in this regard are biologics, including monoclonal antibodies and purinergic agents.

Keywords: COVID-19, inflammation, cytokines, cytostatic drugs, calcineurin inhibitors, immunosuppressive drugs, monoclonal antibodies, purinergic agents, aerosols, regulatory T cells.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Vyacheslav I. Koblyansky. Immunosuppressive drugs and their aerosol delivery for COVID-19 treatment. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(3): 74-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-74-84>

***Corresponding author:**

Dr. Vyacheslav I. Koblyansky, 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation, E-mail: koblyansky@mail.ru
© Vyacheslav I. Koblyansky

Введение

Начиная с декабря 2019 года мир поразила пандемия COVID-19, вызванная вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Отсутствие специфического противовирусного лечения COVID-19 и способность SARS-CoV-2 вызывать тяжелую иммунно-воспалительную реакцию обуславливает трудно контролируемое лечение, длительную госпитализацию и высокий уровень смертности. Характерной особенностью патогенеза COVID-19 является повышение уровня цитокинов, нередко до критического уровня, что образно еще называют «цитокиновым штормом» [1, 2]. При этом подобное состояние обуславливает системное повреждение микрососудов с полиорганной недостаточностью и выраженный острый респираторный дистресс-синдром с высокой летальностью [3]. Более 50% пациентов с COVID-19 нуждались в респираторной поддержке из-за подобного иммунного ответа, предрасполагающего к развитию тяжелой рас-

пространенной пневмонии [4]. Поэтому стратегия лечения COVID-19, помимо противовирусного, предусматривает направленность на купирование медиаторов воспаления и требует совершенствования, так как имеющиеся способы и подходы не удовлетворяют клиницистов.

С этой позиции определенный интерес представляют средства разного механизма действия, но одной направленности, снижающие гипериммунную реакцию со стороны органа-мишени на патоген, которая имеет место при COVID-19. Учитывая общую направленность всех этих средств на ингибирование гипериммунного ответа, они в рабочем порядке объединены в общую группу средств иммуносупрессорного действия (СИСД). Имеются данные, что подобные средства снижают уровень интерлейкинов (ИЛ) и купируют Т2 воспаление дыхательных путей (ДП), в частности, при бронхиальной астме. Часть из них действует как антипролиферативно, блокируя процессы репликации, так и иммуносупрессивно, ока-

зывая воздействие на Т- и В-лимфоциты. К ним относят цитостатики. Часть – ингибирует активность кальциневрина, передающего сигнал от Т-клеточного рецептора цитокиновым промоторам. Часть – способна с высокой степенью специфичности связываться с антигеном и характерно взаимодействовать с иммунной системой, адресно снижая ее активность. Ее представляют моноклональные антитела (МКАТ). Часть – обладает возможностями вмешиваться в передачу внутриклеточных сигналов и депрессивно влиять на активацию иммукомпетентных клеток, например, средства пуринаргической регуляции (СПР). И если анализ возможностей использования некоторых СИСД недавно проведен относительно тяжелой бронхальной астмы [5], то касательно COVID-19 он не осуществлялся.

Цель обзора – анализ эффективности СИСД разного механизма действия и их аэрозольной доставки в легкие при лечении COVID-19.

Для анализа использовались полнотекстовые литературные источники, включая оригинальные исследования и обзорные работы, найденные в базах данных PubMed, Embase, Cochrane, Index Medicus, открытых источниках по патентам, а также Clinical Trials.gov с использованием таких ключевых слов и словосочетаний, как COVID-19, воспаление, цитокины, цитостатики, ингибиторы кальциневрина, иммуносупрессоры, моноклональные антитела, пуринаргическая регуляция, аэрозоль, регуляторные Т-клетки. В анализ были включены 55 публикаций.

Средства иммуносупрессорного действия и их аэрозольная доставка в легкие при лечении COVID-19

Как известно, COVID-19 представляет собой двухфазное заболевание. Ранняя фаза характеризуется интенсивной репликацией вируса SARS-CoV-2 на фоне широкой экспрессии основных связанных с инфекцией генов человека ACE2, TMPRSS2 и CTSL в тканях респираторного и желудочно-кишечного тракта. Последующая, поздняя фаза характеризуется неконтролируемым гипервоспалительным состоянием (называемым еще образно «цитокиновым штормом») из-за широкого органотропизма SARS-CoV-2. Это состояние характеризуется гиперцитокинемией, включая фактор некроза опухоли- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-1 и ИЛ-6, интерферон (ИФН)- γ , и повреждением

тканей, а также активацией системы свертывания, приводящей к протромботическому состоянию. Основными составляющими подхода к решению проблемы лечения COVID-19 являются прекращение прогрессирования репликации вируса SARS-CoV-2 и раннее купирование его гипервоспалительной фазы, определяющей тяжесть состояния пациента и летальность. Однако лечение противовоспалительными препаратами не приносит ожидаемого эффекта и может сопровождаться серьезными побочными эффектами. В этом плане представляют интерес СИСД, представленные различными группами препаратов.

Цитостатики и ингибиторы кальциневрина

Использование в пульмонологии СИСД разных механизмов их воздействия с целью контроля над воспалительным процессом, который может протекать и с гипериммунным состоянием, началось еще с 1970 года прошлого столетия с цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, использующихся традиционно для лечения злокачественных заболеваний и в трансплантологии [6]. К ним, например, можно отнести, циклофосфан, мелфалан и циклоспорин. Однако потенциал их оказался явно недостаточным и не позволял компенсировать их побочные эффекты, одним из которых является выраженная карциногенная активность [7]. С целью повышения безопасности их использования разработаны технологии их аэрозольной доставки в легкие для повышения локальных концентраций данных средств и снижения эффективных доз. Данные технологии совершенствовались разными путями на протяжении десятилетий. Так, препараты переводились из гидрофобного состояния, характеризующегося низкой биодоступностью, в гидрофильное состояние, обеспечивающее проникновение действующего вещества через клеточные мембраны [8]. С той же целью применялись и другие солиubilизаторы, такие как пропиленгликоль или этанол [9]. Однако они вызывают гипергидратацию слизистой оболочки ДП, а также подавляют активность ресничек, что нарушает мукоцилиарный клиренс и ведет к развитию бронхолегочной патологии [8–11]. Поэтому предложены другие составы аэрозолей, предусматривающие применение липосом или наноносителей, что исключает эти негативные влияния, а также способствует улучшению степени проникновения и равномерности отложения ингалированных

ного препарата в ДП, его пролонгированному высвобождению и действию, а следовательно, и повышению эффективности лечения [12, 13]. Эффективность аэрозолей цитостатиков может быть повышена также путем предварительной оптимизации бронхиальной проходимости и/или выбора режима ингаляции на основании параметров дыхания пациента и работы ингалятора [14, 15]. Однако, несмотря и на эти усовершенствования, осталась неподтвержденной эффективность лечения воспаления в ДП с помощью цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, в частности, при бронхиальной астме [5]. С начала 2000-х годов исследования по воздействию цитостатиков и ингибиторов кальциневрина в области пульмонологии были прекращены в силу их бесперспективности. Исключение составили единичные работы, в которых был отражен положительный эффект при их использовании для лечения тяжелой астмы [16–18]. По мнению авторов этой работы, положительный эффект достигался 100-кратным уменьшением эффективной дозы препаратов за счет простого линейного разведения их физиологическим раствором, так как, по их представлению, этим нивелируется вредоносный эффект обычной дозы и сохраняется иммуносупрессорный эффект, который нарастает. Вместе с тем анализ свидетельствует о наличии в этих работах существенных артефактов. Во-первых, не учитывается целый ряд ключевых рассмотренных выше факторов, влияющих на эффективность воздействия ингалированного препарата (аэродинамические свойства воздухоносных путей и ингалируемого аэрозоля, физико-химические свойства ингалянта, режим ингаляции по дыханию и работе ингалятора, характер патологии и др.). Во-вторых, отсутствуют адекватные группы сравнения, не обосновано формирование и применение доз препаратов, используемых на уровне гомеопатических, не принятых традиционной наукой, а также имеет место значительный их необъяснимый разброс [16–18]. Поэтому наличие положительного результата в данном случае, когда следовало бы ожидать обратного, в том числе и относительно результатов более совершенных в методологическом и технологическом плане работах, вызывает соответствующие сомнения. Однако подобный подход с использованием низких доз цитостатиков и наличием все тех же недостатков был (также) предложен авторами данных работ и в последующем при

лечении воспаления ДП, но при COVID-19, целесообразность чего вызывает также весомые сомнения [19]. Попытки использования цитостатиков и ингибиторов кальциневрина при COVID-19 в аспекте предполагаемого иммуносупрессорного эффекта привлекательна, учитывая и то, что с экономических позиций цитостатики и ингибиторы кальциневрина – более дешёвая группа препаратов относительно других СИСД. Но при этом нельзя не согласиться с мнением исследователей, что ценовой критерий при отсутствии должного эффекта при их использовании теряет смысл, тем более, что он априори не может быть главенствующим при такой тяжелой, смертельно опасной патологии, как COVID-19, когда на фоне агрессивного воспалительного ответа соотношение польза/риск является определяющим [20–23]. При этом необходимо иметь в виду, что эффект воздействия при использовании цитостатиков при COVID-19, согласно их фармакодинамике и, в отличие от бронхиальной астмы, направлен на две фазы заболевания. Прежде всего, он касается ранней его фазы и ориентирован на ингибирование репликации вируса, что требует значительного повышения их концентрации, сопряженного с серьёзными побочными эффектами [20–22]. Тогда как при подходе с использованием, наоборот, низких доз цитостатиков и ингибиторов кальциневрина подобный целевой лечебный эффект, по сути, исключается. При этом отметим, что данная лечебная компонента при бронхиальной астме не предусмотрена, поскольку патогенез при данном страдании иной. Мало того, при воздействии низких доз данных препаратов на поздней фазе COVID-19, характеризующейся неконтролируемым гипервоспалительным состоянием, как правило, указывают на истощение Treg клеток, что обуславливает гипериммунный ответ, не соответствующий цели, предусматривающей купирование гипериммунного состояния. При этом, несмотря на снижение доз цитостатиков, наряду с возможным отдаленным риском карциногенного эффекта, особенно при использовании их ингаляционным путем, остаются те же недостатки, которые имеют место при попытках использовать цитостатики ингаляционным путем с целью терапии бронхиальной астмы [7]. На них останавливаться не будем, так как они проанализированы и отражены в литературе и выше [5].

Некоторые подобные недостатки имеет также экспериментальная часть работы, прове-

денная на небольшом числе наблюдений и декларирующая предположения, гипотезы и не нашедшая подтверждения у других исследователей [23–24]. В отличие от неё, практически все работы, посвященные воздействию небольших доз цитостатиков, указывают на их истощающее регуляторные Т-клетки влияние, которое способствует повышенному иммунному ответу, что не соответствует цели терапии [23–25].

Этому соответствовало отсутствие клинических доказательств эффективности данных препаратов при цитокиновом шторме или остром респираторном дистресс-синдроме, обуславливающих тяжесть заболевания, как и при лечении бронхиальной астмы, несмотря на то, что она также сопровождается цитокинемией, но в меньшей степени, чем при COVID-19 [5, 25].

Поэтому попытки некоторых исследователей использовать цитостатики при COVID-19 – более тяжелой и проблематичной патологии, чем астма, являются явно нецелесообразными [26]. В этом случае создается весьма неоптимальная клиническая ситуация, когда при уменьшении лечебной компоненты воздействия цитостатика (на начальную и наличие некоторого обратного его эффекта на позднюю фазу), по сути, на обеих фазах патогенеза COVID-19, связанного с необоснованным, более чем 100-кратным уменьшением его эффективной дозы, сохраняются побочные эффекты, в частности, карциногенный.

Моноклональные антитела и средства пуринергической регуляции

Вместе с тем необходимо иметь в виду, что за последние годы появились средства прямую и специфически блокирующие или модифицирующие действие провоспалительных ИЛ, оказывая прецизионный гипоиммунный эффект, в частности, *моноклональные антитела* [27]. Это предусматривает купирование Т2 воспаления и повышение эффективности лечения. Антагонисты ИЛ рецепторов относительно хорошо переносятся, но противопоказаны при гиперчувствительности к ним и лицам с нарушениями функции печени. Использование ИЛ имеет некоторую общность для больных астмой и COVID-19, и здесь просматривается определенная логика, учитывая наличие известной общности в иммунном ответе. Последняя проявляется в существенном повышении при обоих заболеваниях уровня ИЛ, играющих ключевую роль в патогенезе Т2 воспаления, ха-

рактерного для этих заболеваний. На это указывает тот факт, что предполагаемая предрасположенность к COVID-19 у больных бронхиальной астмой не наблюдалась. По крайней мере, бронхиальная астма не была идентифицирована как фактор риска тяжелого COVID-19 в серии случаев из Китая [28]. Не исключено также, что это является следствием того, что препараты, входящие в комплекс лечения при астме, в частности, кортикостероиды, могут оказывать существенное положительное влияние на биологический ответ и у больных COVID-19. Однако надо иметь в виду, что патогенетические модели воспаления при COVID-19 и бронхиальной астме имеют различия. И экстраполяция одного и того же подхода к лечению воспаления, как и однотипность результатов подобного лечения, весьма сомнительна при таких принципиально патогенетически разных заболеваниях, как бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и COVID-19, даже если между ними и имеется определенное сходство,

В августе 2021 года, по данным Astra Zene-са, было проведено предварительное испытание фазы №3 препарата AZD7442, являющегося первой комбинацией антител (невакцинной), модифицированной для обеспечения долгосрочной защиты от COVID-19. Эта комбинация двух антител длительного действия – тикагавимаба (AZD8895) и илгавимаба (AZD1061), полученных из В-клеток выздоравливающих пациентов после вируса SARS-Cov-2, согласно декларации компании, обеспечивает снижение риска развития симптоматического COVID-19 на 77% [29]. Комбинации и других антител, связывающихся с коронавирусом и предотвращающих его доступ к клеткам дыхательной системы, предлагается и другими компаниями, в частности, Regeneron и Roche [30]. В июле 2021 года ВОЗ на основании результатов 27 клинических исследований, включивших более 10 000 пациентов, рекомендовала использовать блокаторы рецепторов ИЛ-6 у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19 для подавления цитокинового шторма, что особенно хорошо работает при совместном использовании с кортикостероидами [31].

Вместе с тем результаты различных исследований, касающихся эффективности МКАТ, характеризуются неоднозначностью. Так, наиболее изученный и актуальный по механизму действия, блокирующий рецептор ИЛ-6, тоцилизу-

маб, по данным одних исследователей, дает явный положительный эффект [32], тогда как, по другим результатам, данного эффекта по показателям смертности не отмечается [33]. По данным ретроспективного когортного исследования отечественных ученых, как более раннее введение тоцилизумаба у неинтубированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 пневмонией, так и поздняя инфузия препарата после начала ИВЛ не сопровождалась снижением летальности от всех причин [34]. Вероятно, такая неоднозначность связана с различиями в методологии этих исследований и учете особенностей патологического процесса, на фоне которых вводился тоцилизумаб. Так, например, установлено, что на ответную реакцию при воздействии данного препарата влияют пороговые уровни С-реактивного белка, которая отличается от реакции в ответ на кортикостероиды, что указывает на целесообразность определённого вышеупомянутого совместного назначения данных препаратов [31, 35]. При этом кортикостероиды значительно снижают смертность в том случае, когда у пациента наблюдается интенсивная системная воспалительная реакция, оцениваемая по относительно высокому содержанию С-реактивного белка. Но в то же время имело место указание на возможно более высокую смертность при их назначении пациентам с низкой системной воспалительной реакцией после поправки на основные факторы риска, уже описанные в литературе [35]. Наряду с этим тоцилизумаб продемонстрировал положительный эффект у пациентов с значительно более низким пороговым значением С-реактивного белка по сравнению с кортикостероидами. Это предполагает и обосновывает более оптимальным совместное, поэтапное назначение данных препаратов. Такое представление находит подтверждение в данных ВОЗ, отраженных выше и указывающих на повышение эффективности лечения при сочетанном применении МКАТ и кортикостероидов, что, очевидно, связано с более широким диапазоном влияния, охватывающим разные пороговые уровни С-реактивного белка.

Важно отметить, что антагонисты ИЛ рецепторов обладают комплексом разнонаправленных положительных терапевтических влияний. Так, все больше данных демонстрируют участие тромбоцитов в различных заболеваниях легких. Например, у больных бронхиальной астмой воспаление дыхательных путей в

значительной мере связано с внутрисосудистой активацией тромбоцитов, которые способствуют активации и инфильтрации эозинофилов и Т-клеток в стенку бронхов [36]. Агрегация тромбоцитов и тромбоз – два важных патогенных фактора, обусловленных COVID-19. Помимо участия в рекрутинге и трансмиграции иммунных клеток в воспаленную ткань, активированные тромбоциты также высвобождают множество воспалительных молекул, которые поддерживают активацию и рекрутирование иммунных клеток, а также увеличение проницаемости сосудов и провоспалительную среду [37]. Тромбоциты экспрессируют воспалительные и иммунные реакции, в том числе и интерлейкиновые и лейкотриеновые рецепторы и, соответственно, использование их антагонистов может оказывать положительный терапевтический эффект, особенно в сочетании с антитромбоцитарными препаратами [38]. При этом они могут уменьшать повреждение не только ткани легкого, но и нервной системы, почек и других органов и систем, которые часто проявляются осложнениями при COVID-19.

Исследования относительно аэрозольтерапии на основе антител подтвердили, что это эффективный и безопасный подход к профилактике и лечению заболеваний дыхательных путей. Введение нейтрализующих антител на модели пневмонии с использованием вируса гриппа интраназальным и аэрозольным путями их доставки показало лучшую защиту и более высокий терапевтический эффект по сравнению с системными путями и позволило контролировать позднюю стадию инфекции с помощью значительно сниженной дозы введенного препарата [39]. При этом оценка эффективности аэрозольной доставки моноклональных антител в ДП свидетельствовала, что целевые концентрации вводимого препарата в два раза превышали те, которые достигаются после внутривенной доставки и являются фармакологически более действенными и эффективными, несмотря на уменьшение исходного количества препарата, вводимого системным путем и сводящего на нет возможность побочных эффектов. В июне 2021 года было сообщено об ингаляционном применении нового моноклонального антитела, демонстрирующего высокую аффинность к шиповидному белку всех штаммов вируса, для лечения COVID-19 – AUG-3387, являющегося продуктом совместной деятельности компаний Augmenta Bioworks и TFF Pharmaceuticals Inc.

Он предназначен для лечения уже инфицированных SARS-Cov2, которые имеют высокий риск тяжелого заболевания, но еще не были госпитализированы, а также для профилактики инфекции SARS-Cov2 у лиц с высоким риском тяжелого заболевания. Это предусматривает разработку технологии тонкопленочной заморозки для производства сухих высокодисперсных по (среднемассовый AAD – $3,4 \pm 0,73$ мкм) порошковых составов для ингаляционной доставки непосредственно в ДП [40].

В последнее время приобретает популярность **пуринергическая регуляция** физиологических и патологических процессов и реакций, включая воспаление, опухолевый рост, реакции отторжения трансплантата и др., которая осуществляется благодаря пуринергической сигнальной системе. Данная система выполняет ключевую роль в регуляции межклеточных взаимодействий в микроциркуляторном русле и представляет собой систему взаимодействия АТФ и его метаболитов с соответствующими рецепторами – поверхностными рецепторными молекулами, участвующими в регулировании уровня внеклеточной АТФ. Последняя участвует в инициировании воспаления за счет разных механизмов, включая ускорение активации Т-клеток, повышение синтеза и секреции провоспалительных цитокинов [41]. Поэтому средства, обладающие эффектами, противоположными влиянию АТФ за счет ингибирования соответствующих рецепторов, рассматриваются как весьма эффективные для инактивирования воспалительного процесса и с позиции некоторых классификаций относятся к иммуносупрессорам [42]. В результате воздействия подобных средств, в частности, аденозина, ограничивается иммунный ответ, так как подавляется адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам микроциркуляторного русла, снижается передача внутриклеточных сигналов к нейтрофилам и их активация, а следовательно, и продукция активных форм кислорода нейтрофилами и угнетается синтез и секреция провоспалительных цитокинов [43, 44]. Все это в конечном итоге способствует купированию Th2 воспаления и снижению потребности в кортикостероидах, столь уместных для терапии COVID-19. Наряду с этим аденозин способствует выходу противовоспалительного IL-10 из моноцитов, а также запускает продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), являющегося мощным индуктором ангиогенеза и сосудистой прони-

цаемости [45]. Большинство данных эффектов реализуется через A2-рецепторы, которые экспрессируются при воспалительном процессе в различных клетках иммунной системы, включая лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты. Супрессивный эффект аденозина в значительной мере опосредован через эти рецепторы (A2A и A2B), что было продемонстрировано на модели сепсиса, характеризующегося, как показал анализ, схожестью цитокинового статуса с COVID-19 [46, 47]. Однако отсутствие избирательности действия и широкий спектр действия данного препарата на организм человека повышает вероятность развития побочных эффектов, что ставит вопрос о совершенствовании возможностей использования данного препарата.

Подчеркнем, что препараты из группы средств пуринергической регуляции, в частности аденозин, также обладают комплексом положительных терапевтических влияний, расширяющих возможности лечения COVID-19. Так, например, транспорт аденозина может быть направлен на повышение его уровня и снижение активации тромбоцитов, уменьшение тромбоза и ослабления воспаления для улучшения результатов терапии COVID-19, при котором значительный удельный вес смертей связан с нарушением свертывания крови и тромбоза [48, 49]. Еще одним важным механизмом действия аденозина является то, что он активирует рецепторы A2b на апикальной мембране реснитчатых клеток, вызывая изменения во внутриклеточных вторичных мессенджерах, которые способствуют высвобождению хлоридов и ингибируют абсорбцию натрия. В результате вода попадает в просвет дыхательных путей, восстанавливается перилимфарный слой слизистого покрытия дыхательных путей, стимулируется частота биения ресничек [50, 51]. Это, в свою очередь, способствует нормализации мукоцилиарного клиренса, нарушения которого, в том числе и по причине нарушений пуринергической регуляции, являются ведущим патогенетическим звеном как при хронической обструктивной патологии легких, включая бронхиальную астму и ХОБЛ, так и при остром поражении легких, в частности при COVID-19 [52, 53]. Тем более, что при COVID-19 имеются существенные предпосылки для нарушения взаимодействия мукоцилиарного и альвеолярного клиренсов, обеспечивающее элиминацию вируса SARS-Cov-2, что еще в большей степени способствует его проникнове-

нию и патогенному воздействию [2]. Используя регуляторные эффекты аденозина на медиаторы воспаления с целью его уменьшения и улучшения прогноза, для исключения побочных эффектов была внедрена ингаляционная технология его целевой доставки в легкие при COVID-19. В результате удалось уменьшить тяжесть воспаления и сократить продолжительность пребывания пациентов данного контингента в стационаре [54]. Однако исследования носят единичный и предварительный характер и проведены на относительно небольшой группе больных. В настоящее время осуществляются более масштабные клинические испытания данного препарата, которые, возможно, смогут более объективно представить перспективу его использования в клинике [55].

Заключение

Терапевтический подход, предусматривающий использование СИСД для лечения воспаления в дыхательных путях при COVID-19, потенциально носит перспективный характер. Однако не все из этих средств характеризуются целесообразностью использования. Так, относительно незначительный эффект при применении цитостатиков и ингибиторов кальциневрина наряду с наличием у них системных побоч-

ных эффектов и неизученностью характерного для цитостатиков карциногенного эффекта не позволяют использовать их, в том числе и путем аэрозольтерапии с применением низких доз. В первую очередь, это касается методов, не учитывающих факторов, влияющих на легочную депозицию ингалируемых средств, их физико-химические свойства и пр. и определяющих эффект воздействия данных препаратов. Однако и усовершенствованные технологии их аэрозольной доставки имеют подобные результаты при их использовании, в том числе и при менее проблемном воспалении, в частности при астме. Значительный оптимизм и перспективы в этом плане вносят возможности использования биологических препаратов, включая моноклональные антитела, средства пуринаргической регуляции, обеспечивающие прямое, прецизионное воздействие на клетки воспаления. При этом они не связаны с теми побочными эффектами, которые характерны для цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, а также со специальными условиями их использования, и отличительно обладают не монодействием, а мультикомплексом лечебного влияния. Однако механизмы их действия и целесообразность более широкого применения в клинике лишь предстоит определить в полной мере.

Литература:

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):69-77. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77>
- Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen*. 2020;40:37. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Кобылянский В.И. Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении тяжелой бронхиальной астмы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022. (31) 2: 69-75. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-69-75>
- Немчинов Н.Н. Применение тиофосфамида при лечении больных бронхиальной астмой. *Врачебное дело*. 1973;9:9-11.
- Тюляндин С.А., Самойленко И.В., Измерова Н.И., Кузьмина Л.П., Королева Е.П., Тихонова Г.И. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами. Москва: НИИ медицины труда РАН; 2012. Ссылка активна на 06.07.2022. https://rosoncaweb.ru/standarts/medical_staff/001.pdf6
- Fukaya H, Iimura A, Hoshiko K, Fuyumuro T, Noji S, Nabeshima T. A cyclosporin A/maltosyl-alpha-cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(2):213-219. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00018202>
- Yuan Y, Che X, Zhao M, Wang Y, Liu Y, Schwendeman A, Li S. Development of cyclosporine A microemulsion for parenteral delivery. *J Microencapsul*. 2015;32(3):273-280. <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1010461>
- Cyclosporine formulations for use in the prevention or treatment of pulmonary chronic graft rejection. *European patent application*. 2015;EP 3069711 A1 20160921 (EN).
- Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4):a028241. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028241>
- Trammer B, Amann A, Haltner-Ukomadu E, Tillmanns S, Keller M, Högger P. Comparative permeability and diffusion kinetics of cyclosporine A liposomes and propylene glycol solution from human lung tissue into human blood ex vivo. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;70(3):758-764. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.00112>
- Ahmad J, Akhter S, Rizwanullah M, Amin S, Rahman M, Ahmad MZ, Rizvi MA, Kamal MA, Ahmad FJ. Nanotechnology-based inhalation treatments for lung cancer: state of the art. *Nanotechnol Sci Appl*. 2015;8:55-66. <https://doi.org/10.2147/NSA.S49052>
- Соколов Е.И., Стефани Д.В., Филонов В.К., Муромцев А.В. Способ лечения бронхиальной астмы. Патент СССР на изобретение №701639. 05.12.1979. Бюл. №45. Ссылка активна на 18 августа 2020. <https://patents.su/2-701639-sposob-lecheniya-bronkhialnojj-astmy.html>
- Кобылянский В.И., Артюшкин А.В. Способ аэрозольтерапии. Патент СССР на изобретение №1524904 А1. 30.11.1989. Бюл. №44. Ссылка активна на 18 августа 2020. <https://patents.su/3-1524904-sposob-aehrozolterapii.html>

16. Соколов Е.И., Зыков К.А., Пухальский А.Л., Цыпленкова В.Г., Шевелев В.И. Ингаляции ультрамалых доз алкирующих препаратов в лечении бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2002;3:82-88.
17. Соколов Е.И., Зыков К.А., Шилкин Г.М., Гришина Т.И., Шевелев В.И., Пухальский А.Л., Цыпленкова В.Г. *Препарат для лечения бронхиальной астмы и способ ее лечения*. Патент РФ №2162322. С1. 03.02.2000. Ссылка активна на 18 августа 2020. file:///C:/Users/79236/Desktop/ПРЕПАРАТ_ДЛЯ_ЛЕЧЕНИЯ_БРОНХИАЛЬНОЙ_АСТМЫ_И_СПОСОБ_ЕЕ_ЛЕЧЕНИЯ.pdf.
18. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agents applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology*. 2001;62(3):129-132. <https://doi.org/10.1159/000056084>
19. Синицын Е.А., Зыкова А.А., Шамин Р.В., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Шаповаленко Т.В., Марьин Г.Г., Зыков К.А. Эффективность и безопасность применения ингаляций ультранизких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(2):12-23. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.2.2>
20. Enderby C, Keller CA. An overview of immunosuppression in solid organ transplantation. *Am J Manag Care*. 2015;21(1 Suppl):s12-23.
21. de Wilde AH, Falzarano D, Zevenhoven-Dobbe JC, Beugeling C, Fett C, Martellaro C, Posthuma CC, Feldmann H, Perlman S, Snijder EJ. Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model. *Virus Res*. 2017;228:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.011>
22. Revannasiddaiah S, Kumar Devadas S, Palassery R, Kumar Pant N, Maka VV. 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>
23. Panoskaltsis N. Are all cytokine storms the same? *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(4):887-892. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02822-2>
24. Wang H, Wang Z, Cao W, Wu Q, Yuan Y, Zhang X. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis*. 2021;12(7):1545-1553. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0709>
25. Flores C, Fouquet G, Moura IC, Maciel TT, Hermine O. Lessons to Learn From Low-Dose Cyclosporin-A: A New Approach for Unexpected Clinical Applications. *Front Immunol*. 2019;10:588. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00588>
26. Bołtuć K, Bielejewska A, Coloma-Millar A, Dziugiel R, Bociek A, Perkowska-Ptasińska A, Jaroszyński A. Case Report: Cyclophosphamide in COVID-19 - when an absolute contraindication is an absolute necessity. *F1000Res*. 2021;10:829. <https://doi.org/10.12688/f1000research.55625.2>
27. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158-166. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.01.004>
28. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, Visness CM, Durham SR, Larson D, Esnault S, Ober C, Gergen PJ, Becker P, Togias A, Gern JE, Altman MC. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203-206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
29. Rachel A. Astra Zeneca to seek regulatory approval for COVID-19 prevention antibody. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/08/20/AstraZeneca-to-seek-regulatory-approval-for-COVID-19-prevention-antibody>. Accessed: 18 August, 2020.
30. Byrn J. First monoclonal antibody treatment for COVID-19 approved for use in UK. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/08/20/First-monoclonal-antibody-treatment-for-COVID-19-approved-for-use-in-UK>. Accessed: 18 August, 2020.
31. Byrn J. WHO endorses IL-6 receptor blockers for COVID-19, Roche engaging with agency on guideline implications. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/07/07/WHO-endorses-IL-6-receptor-blockers-for-COVID-19-Roche-engaging-with-agency-on-guideline-implications>. Accessed: 18 August, 2020.
32. Radulescu A, Istrate A, Muntean M. Treatment with Tocilizumab in Adult Patients with Moderate to Critical COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Retrospective Study. *Int J Infect Dis*. 2022;117:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.048>
33. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.682034>
34. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т., Буланов Н.М., Зыкова А.С., Акуликина Л.А., Смирнова И.Г., Фомин В.В. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(4):17-22 <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-17-25>
35. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, Tomer Y, Southern W. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med*. 2020;15(8):489-493. <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>
36. Trinh HKT, Nguyen TVT, Choi Y, Park HS, Shin YS. The synergistic effects of clopidogrel with montelukast may be beneficial for asthma treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3441-3450. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14239>
37. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620943293. <https://doi.org/10.1177/1076029620943293>
38. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):9-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>
39. Leyva-Grado VH, Tan GS, Leon PE, Yondola M, Palese P. Direct administration in the respiratory tract improves efficacy of broadly neutralizing anti-influenza virus monoclonal antibodies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):4162-4172. <https://doi.org/10.1128/AAC.00290-15>
40. Byrne J. Inhaled mAb therapy against COVID-19 in the works: 'The product is not dependent on cold chain distribution and storage. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/06/25/Inhaled-mAb-therapy-against-COVID-19-in-the-works-The-product-is-not-dependent-on-cold-chain-distribution-and-storage>. Accessed: 18 August, 2020.
41. Faas MM, Sáez T, de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Mol Aspects Med*. 2017;55:9-19. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.01.002>
42. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуносупрессантов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003;20(2):2-34.
43. Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):856-864. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226845>
44. Le TT, Berg NK, Harting MT, Li X, Eltzschig HK, Yuan X. Purinergic signaling in pulmonary inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:1633. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01633>
45. Hill LM, Gavala ML, Lenertz LY, Bertics PJ. Extracellular ATP may contribute to tissue repair by rapidly stimulating purinergic receptor X7-dependent vascular endothelial growth factor release from primary human monocytes. *J Immunol*. 2010;185:3028-3034.
46. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарев М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014;16(2):173-182. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-173-182>
47. Сивак К.В., Васин А.В., Егоров В.В., Цветков В.Б., Кузьмич Н.Н., Савина В.А., Киселев О.И. Аденозиновый рецептор A2A как лекарственная мишень для терапии сепсиса. *Молекулярная биология*. 2016;50(2):231-245 <https://doi.org/10.7868/S0026898416020233>
48. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
49. Tang N, Bai H, Chen X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>

50. Lazarowski ER, Boucher RC. Purinergic receptors in airway epithelia. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(3):262-267. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.02.004>
51. Davis CW, Lazarowski E. Coupling of airway ciliary activity and mucin secretion to mechanical stresses by purinergic signaling. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;163(1-3):208-213. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.05.015>
52. Varani K, Caramori G, Vincenzi F. Alteration of Adenosine Receptors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):398-406. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-869OC>
53. Кобылянский В.И. *Мукоцилиарная система*. Фундаментальные и прикладные аспекты. Москва: БИНОМ, 2008. 418 с.
54. Spiess BD, Sitkovsky M, Correale P, Gravenstein N, Garvan C, Morey TE, Fahy BG, Hendeles L, Pliura TJ, Martin TD, Wu V, Astrom C, Nelson DS. Case Report: Can Inhaled Adenosine Attenuate COVID-19? *Front Pharmacol*. 2021;12:676577. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.676577>
55. The ARCTIC Trial: Aerosolized Inhaled Adenosine Treatment in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) The Caused by COVID-19. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04588441>. Accessed: 18 August, 2020.

References:

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. Kobylansky VI. Morphofunctional changes in the conducting and respiratory parts of the bronchopulmonary system in COVID-19 (analytical review). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):69-77. (In Russ). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77>
3. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen*. 2020;40:37. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
5. Kobylansky VI. Possibilities of using immunosuppressants and their aerosol delivery to the lungs in the treatment of severe bronchial asthma. *Clinical pharmacology and therapy*. 2022. (31) 2: 69-75 (In Russ) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-69-75>.
6. Nemchinov NN. Primenenie tiofosfamida pri lechenii bol'nykh bronkhial'noy astmoy. *Vrachebnoe delo*. 1973;9:9-11. (In Russ).
7. Tyulyandin SA, Samoylenko IV, Izmerova NI, Kuz'mina LP, Koroleva EP, Tikhonova GI. Rukovodstvo dlya meditsinskogo personala po bezopasnomu obrashcheniyu s protivopukhlevymi preparatami. Moscow : NII meditsiny truda RAN; 2012. (In Russ). Available at: https://rosnecoweb.ru/standarts/medical_staff/001.pdf. Accessed: June 6, 2022.
8. Fukaya H, Iimura A, Hoshiko K, Fuyumuro T, Noji S, Nabeshima T. A cyclosporin A/maltosyl-alpha-cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(2):213-219. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00018202>
9. Yuan Y, Che X, Zhao M, Wang Y, Liu Y, Schwendeman A, Li S. Development of cyclosporine A microemulsion for parenteral delivery. *J Microencapsul*. 2015;32(3):273-280. <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1010461>
10. Cyclosporine formulations for use in the prevention or treatment of pulmonary chronic graft rejection. *European patent application*. 2015;EP 3069711 A1 20160921 (EN).
11. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4):a028241. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028241>
12. Trammer B, Amann A, Haltner-Ukomadu E, Tillmanns S, Keller M, Högger P. Comparative permeability and diffusion kinetics of cyclosporine A liposomes and propylene glycol solution from human lung tissue into human blood ex vivo. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;70(3):758-764. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.00112>
13. Ahmad J, Akhter S, Rizwanullah M, Amin S, Rahman M, Ahmad MZ, Rizvi MA, Kamal MA, Ahmad FJ. Nanotechnology-based inhalation treatments for lung cancer: state of the art. *Nanotechnol Sci Appl*. 2015;8:55-66. <https://doi.org/10.2147/NSA.S49052>
14. Sokolov EI, Stefani DV, Filonov VK, Muromtsev AV. *Sposob lecheniya bronkhial'noy astmy*. Patent SSSR №701639. 05.12.1979. Bull №45. Available at: <https://patents.su/2-701639-sposob-lecheniya-bronkhialnoj-astmy.html>. Accessed: 18 August, 2020. (In Russ.)
15. Kobylansky VI, Artyushkin AV. *Sposob aerol'terapii*. Patent SSSR na izobretenie №1524904 A1. 30.11.1989. Available at: <https://patents.su/3-1524904-sposob-aehrozolterapii.html>. Accessed: 18 August, 2020. (In Russ.)
16. Sokolov EI, Zykov KA, Pukhal'skiy AL, Tsyplenkova VG, Shevelev VI. Ingalyatsii ul'tramalykh doz alkiruyushchikh preparatov v lechenii bronkhial'noy astmy. *Pulmonologiya*. 2002;3:82-88. (In Russ).
17. Sokolov EI, Zykov KA, Shilkin GM, Grishina TI, Shevelev VI, Pukhal'skiy AL, Tsyplenkova VG. *Preparat dlya lecheniya bronkhial'noy astmy i sposob ee lecheniya*. Patent RF na izobretenie №2162322. C1. 03.02.2000. Available at: file:///C:/Users/79236/Desktop/ПРЕПАРАТ_ДЛЯ_ЛЕЧЕНИЯ_БРОНХИАЛЬНОЙ_АСТМЫ_И_СПОСОБ_ЕЕ_ЛЕЧЕНИЯ.pdf. Accessed: 18 August, 2020. (In Russ).
18. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agents applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology*. 2001;62(3):129-132. <https://doi.org/10.1159/000056084>
19. Sinitsyn EA, Zykova AA, Shamin RV, Rvacheva AV, Bogatyreva AO, Shapovalenko TV, Maryin GG, Zykov KA. Efficacy and safety-of ultra-low-dose inhaled melphalan in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(2): 12-23. (In Russ). <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.2.2>
20. Enderby C, Keller CA. An overview of immunosuppression in solid organ transplantation. *Am J Manag Care*. 2015;21(1 Suppl):s12-23.
21. de Wilde AH, Falzarano D, Zevenhoven-Dobbe JC, Beugeling C, Fett C, Martellaro C, Posthuma CC, Feldmann H, Perlman S, Snijder EJ. Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model. *Virus Res*. 2017;228:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.011>
22. Revannasiddaiah S, Kumar Devadas S, Palassery R, Kumar Pant N, Maka VV. 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>
23. Panoskaltis N. Are all cytokine storms the same? *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(4):887-892. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02822-2>
24. Wang H, Wang Z, Cao W, Wu Q, Yuan Y, Zhang X. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis*. 2021;12(7):1545-1553. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0709>
25. Flores C, Fouquet G, Moura IC, Maciel TT, Hermine O. Lessons to Learn From Low-Dose Cyclosporin-A: A New Approach for Unexpected Clinical Applications. *Front Immunol*. 2019;10:588. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00588>
26. Bołtuć K, Bielejewska A, Coloma-Millar A, Dziugiel R, Bociek A, Perkowska-Ptasińska A, Jaroszyński A. Case Report: Cyclophosphamide in COVID-19 - when an absolute contraindication is an absolute necessity. *F1000Res*. 2021;10:829. <https://doi.org/10.12688/f1000research.55625.2>
27. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158-166. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.01.004>
28. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, Visness CM, Durham SR, Larson D, Esnault S, Ober C, Gergen PJ, Becker P, Togias A, Gern JE, Altman MC. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203-206.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>

29. Rachel A. Astra Zeneca to seek regulatory approval for COVID-19 prevention antibody. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/08/20/AstraZeneca-to-seek-regulatory-approval-for-COVID-19-prevention-antibody>. Accessed: 18 August, 2020.
30. Byrn J. First monoclonal antibody treatment for COVID-19 approved for use in UK. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/08/20/First-monoclonal-antibody-treatment-for-COVID-19-approved-for-use-in-UK>. Accessed: 18 August, 2020.
31. Byrn J. WHO endorses IL-6 receptor blockers for COVID-19, Roche engaging with agency on guideline implications. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/07/07/WHO-endorses-IL-6-receptor-blockers-for-COVID-19-Roche-engaging-with-agency-on-guideline-implications>. Accessed: 18 August, 2020.
32. Radulescu A, Istrate A, Muntean M. Treatment with Tocilizumab in Adult Patients with Moderate to Critical COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Retrospective Study. *Int J Infect Dis*. 2022;117:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.048>
33. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.682034>
34. Moiseev SV, Avdeev SN, Tao EA, Brovko MYU, Yavorovsky AG, Umbetova KT, Bulanov NM, Zykhova AS, Akulkina LA, Smirnova IG, Fomin VV. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with covid-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(4):17-22 <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-17-25>(In Russ.)
35. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, Tomer Y, Southern W. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med*. 2020;15(8):489-493. <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>
36. Trinh HKT, Nguyen TVT, Choi Y, Park HS, Shin YS. The synergistic effects of clopidogrel with montelukast may be beneficial for asthma treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3441-3450. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14239>
37. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620943293. <https://doi.org/10.1177/1076029620943293>
38. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology*. 2019;21(1):9-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>(In Russ.)
39. Leyva-Grado VH, Tan GS, Leon PE, Yondola M, Palese P. Direct administration in the respiratory tract improves efficacy of broadly neutralizing anti-influenza virus monoclonal antibodies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):4162-4172. <https://doi.org/10.1128/AAC.00290-15>
40. Bryne J. Inhaled mAb therapy against COVID-19 in the works: 'The product is not dependent on cold chain distribution and storage. *BioPharma*. 2021. Available at: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2021/06/25/Inhaled-mAb-therapy-against-COVID-19-in-the-works-The-product-is-not-dependent-on-cold-chain-distribution-and-storage>. Accessed: 18 August, 2020.
41. Faas MM, Sáez T, de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Mol Aspects Med*. 2017;55:9-19. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.01.002>.
42. Okovityy SV. Klinicheskaya farmakologiya immunosupresantov. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2003;20(2):2-34. (In Russ.)
43. Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):856-864. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226845>
44. Le TT, Berg NK, Harting MT, Li X, Eltzschig HK, Yuan X. Purinergic signaling in pulmonary inflammation. *Front Immun*. 2019;10:1633. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01633>
45. Hill LM, Gavala ML, Lenertz LY, Bertics PJ. Extracellular ATP may contribute to tissue repair by rapidly stimulating purinergic receptor X7-dependent vascular endothelial growth factor release from primary human monocytes. *J Immunol*. 2010;185:3028-3034.
46. Gusev Evgeny Yu, Zotova NV, Lazareva MA. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation *Medical Immunology (Russia)*. 2014;16(2):173-182. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-173-182>(In Russ.)
47. Sivaka KV, Vasina AV, Egorova VV, Tsvetkova VB, Kuzmicha NN, Savinaa VA, Kiseleva OI. Adenosine a2a receptor as a drug target for treatment of sepsis. *Molekulyarnaya biologiya*. 2016;50(2):231-245 <https://doi.org/10.7868/S0026898416020233>(In Russ.)
48. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
49. Tang N, Bai H, Chen X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18 (5):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
50. Lazarowski ER, Boucher RC. Purinergic receptors in airway epithelia. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(3):262-267. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.02.004>
51. Davis CW, Lazarowski E. Coupling of airway ciliary activity and mucin secretion to mechanical stresses by purinergic signaling. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;163(1-3):208-213. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.05.015>
52. Varani K, Caramori G, Vincenzi F. Alteration of Adenosine Receptors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):398-406. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-869OC>
53. Kobylanskiy VI. *Mukotsiliarnaya sistema*. Fundamental'nye i prikladnye aspekty. Moskva: BINOM; 2008. (In Russ.)
54. Spiess BD, Sitkovsky M, Correale P, Gravenstein N, Garvan C, Morey TE, Fahy BG, Hendeles L, Pliura TJ, Martin TD, Wu V, Astrom C, Nelson DS. Case Report: Can Inhaled Adenosine Attenuate COVID-19? *Front Pharmacol*. 2021;12:676577. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.676577>
55. The ARCTIC Trial: Aerosolized Inhaled Adenosine Treatment in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) The Caused by COVID-19. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04588441>. Accessed: 18 August, 2020.

Сведения об авторе

Кобылянский Вячеслав Иванович, доктор медицинских наук, профессор образовательного центра ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28).
ORCID: 0000-0002-1523-9669

Author

Prof. Vyacheslav I. Kobylansky, MD, DSc, Professor, Educational Centre, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation).
ORCID: 0000-0002-1523-9669

Статья поступила: 25.07.2022 г.

Принята в печать: 31.08.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 25.07.2022

Accepted: 31.08.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.