

К НЕКОТОРЫМ АСПЕКТАМ ИММУНОСУПРЕССОРОВ И ИХ АЭРОЗОЛЬНОЙ ДОСТАВКЕ В ЛЕГКИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Кобылянский В.И.

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

Резюме. Ключевым патогенетическим звеном COVID-19 являются нарушения иммунного гомеостаза, которые часто проявляются гипериммунным ответом на патоген, приводящим к тяжелому неконтролируемому воспалению в легких, осложнениям и летальному исходу. Соответственно, определенный терапевтический потенциал заложен в средствах разных фармакологических групп с различными механизмами действия, но имеющими некоторую общность по направленности подавления иммунного ответа, что не редко отражено в классификациях объединяющим понятием иммуносупрессоры. Наиболее перспективными из них являются иммунобиологические препараты, к которым относятся моноклональные антитела, а также средства пуринаергической регуляции. Имеются единичные попытки использования путем применения определенного подхода «классических» иммуносупрессоров, цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, нашедших место в трансплантологии и онкологии, но от применения, которых с целью лечения неконтролируемого воспаления дыхательных путей отказались еще в конце прошлого столетия. Аэрозольный путь введения лекарственных средств оптимизирует лечение как по эффективности их воздействия, так и по уменьшению побочных эффектов и находит соответствующее применение при использовании ИС с целью лечения неконтролируемого воспаления дыхательных путей. Однако анализ возможностей подобного спектра иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении COVID-19 не осуществлялся, что и явилось целью настоящей работы.

Анализ в методологическом плане проводился с использованием различных баз данных биомедицинской научной информации, включая такие, как: Index Medicus, PubMed, Embase, Cochrane реестр клинических исследований Clinical Trials gov и патентные базы.

В результате дана оценка эффективности воздействия различных подгрупп ИС при COVID-19, в том числе при ингаляционном их введении в дыхательные пути. Проанализирована роль центрального регулятора иммунного ответа, регуляторных Т-клеток в патогенезе COVID-19, охарактеризован их терапевтический потенциал в зависимости от фазы и тяжести заболевания, дозы препарата. Отражены методы и подходы использования иммуносупрессоров, преимущества и недостатки. Определены целесообразность и перспективы их применения.

Адрес для переписки:

Кобылянский Вячеслав Иванович
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
пульмонологии Федерального медико-биологического
агентства России»
115682, Россия, Москва, Ореховый б-р, 28.
Тел./факс: 8 (495) 395-62-93.
E-mail: kobylyansky@mail.ru

Address for correspondence:

Vyacheslav I. Kobylyansky
Research Institute of Pulmonology, Federal Medical
and Biological Agency of Russia
28 Orekhovy Blvd
Moscow
115682 Russian Federation
Phone/fax: +7 (495) 395-62-93.
E-mail: kobylyansky@mail.ru

Образец цитирования:

В.И. Кобылянский «К некоторым аспектам
иммуносупрессоров и их аэрозольной доставке в легкие
при лечении COVID-19» // Медицинская иммунология,
2023. Т. 25, № 6. С. 1307-1318.
doi: 10.15789/1563-0625-SRO-2613

© Кобылянский В.И., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.I. Kobylyansky "Some reflections on immunosuppressants
and their delivery to the lungs by aerosol in the treatment
of COVID-19", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 6, pp. 1307-1318.

doi: 10.15789/1563-0625-SRO-2613

© Kobylyansky V.I., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-SRO-2613

В заключении отмечается, что эффективность цитостатиков и ингибиторов кальциневрина при лечении воспаления дыхательных путей при COVID-19 остается неподтвержденной и бесперспективной. Большие надежды в этом плане подают 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 T-клетки

SOME REFLECTIONS ON IMMUNOSUPPRESSANTS AND THEIR DELIVERY TO THE LUNGS BY AEROSOL IN THE TREATMENT OF COVID-19

Kobylyansky V.I.

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

Abstract. Disorders of immune homeostasis represent the key pathogenetic link of COVID-19, which often manifests as a hyperimmune response to the pathogen, leading to severe uncontrolled inflammation in lungs, followed by complications and death. Accordingly, a certain therapeutic potential is provided by different pharmacological drugs with distinct mechanisms of action. This class of drugs should, however, act in common direction by suppressing the immune response, thus being often classified as immunosuppressants (IS). Of them, the most promising are immunobiological preparations, which include monoclonal antibodies, as well as purinergic regulatory agents. There are several attempts to use the “classical” IS by a certain way, e.g., cytostatics and calcineurin inhibitors which found clinical application in transplantology and oncology. However, their usage for treatment of uncontrolled inflammation of respiratory tract was abandoned by the end of XX century. Meanwhile, the aerosol route of drug administration optimizes treatment, both in terms of their effectiveness, and the reduction of side effects thus promoting usage of IS for treatment of uncontrolled airway inflammation. Previously, the analysis of therapeutic opportunities for some IS delivered as aerosols to the lungs in COVID-19 therapy was not carried out, thus being the purpose of our work. Methodological analysis was carried out using various databases of biomedical scientific information, including Index Medicus, PubMed, Embase, Cochrane Clinical Trials gov registry and patent databases.

The efficiency of the impact of various IS subgroups in COVID-19, including their administration by inhalations into the respiratory ways, was assessed. The role of regulatory T cells considered the central regulator of immune response, in pathogenesis of COVID-19 was considered, and their therapeutic potential was characterized, dependent on phase and severity of the disease as well as drug dose dependence. Methods and approaches to the use of IP, advantages and disadvantages are discussed. The expediency and future prospects of their application are considered.

One may conclude that the effectiveness of cytostatics and calcineurin inhibitors in the treatment of airway inflammation in COVID-19 remains unconfirmed and seems to be unpromising. Meanwhile, biological preparations, including monoclonal antibodies and purinergic regulatory agents, offer great promise in this respect.

Keywords: COVID-19, inflammation, cytokines, cytostatics, calcineurin inhibitors, immunosuppressants, monoclonal antibodies, purinergic regulation, aerosol, regulatory T cells

Введение

Способность SARS-CoV-2 вызывать тяжелую иммунно-воспалительную реакцию обуславливает трудно контролируемое лечение, длительные госпитализации и высокий уровень смертности. Характерной особенностью патогенеза COVID-19 является наличие повышения уровня цитокинов, нередко до критического уровня [1, 28]. Подобное состояние обуславливает системное повреждение микрососудов с полиорганной недостаточностью и выраженный острый респи-

раторный дистресс-синдром с высокой летальностью [27]. Более 50% пациентов COVID-19 нуждаются в респираторной поддержке из-за подобного иммунного ответа, предрасполагающего к развитию тяжелой распространенной пневмонии [21]. Поэтому стратегия лечения COVID-19, помимо противовирусной, предусматривает направленность на купирование медиаторов воспаления и требует совершенствования в этом плане, так как имеющиеся способы и подходы не удовлетворяют клиницистов.

С этой позиции интерес представляют различные классы химических соединений и биологические препараты, обладающие разными механизмами действия и степенью влияния на те или иные звенья иммуногенеза и позволяющие его корректировать, оказывая супрессивный эффект, в результате чего их и относят к иммуносупрессорам (ИС) [5]. Обычно ими считают препараты, применяемые с 1950-х годов в трансплантологии и для химиотерапии, а также используемые в ревматологии для лечения васкулитов, псориатического артрита и волчаночного нефрита. Ими являются цитостатики, включая алкирующие соединения (например, циклофосфамид, мелфалан), антиметаболиты (метотрексат) и ингибиторы кальциневрина (циклоспорин). Согласно существующим классификациям, к ИС относят также биологические препараты, включая моноклональные антитела (МКАТ), в частности тоцилизумаб, а также средства пуринергической регуляции (СПР), в том числе аденозин, и другие, учитывая подобную их направленность действия, обеспечивающую подавление гипериммунной реакции со стороны органа-мишени на патоген. И если анализ возможностей использования некоторых ИС относительно коррекции неконтролируемого воспаления в дыхательных путях (ДП), имеющего место при тяжелой бронхиальной астме, недавно проведены [2], то касательно COVID-19 он не осуществлялся.

Целью настоящей работы явился анализ эффективности ИС из разных групп фармакологических препаратов и их аэрозольной доставки в

легкие при лечении COVID-19 и оценка целесообразности и перспективности их использования.

Для анализа использовались 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, пуринергическая регуляция, аэрозоль, регуляторные Т-клетки. В анализ были включены 60 публикации (рис. 1). Анализировались полнотекстовые литературные источники с сужением на каждом этапе, а затем выбранные данные были структурированы и использованы для подготовки обзорной статьи.

Иммуносупрессоры и их аэрозольная доставка в легкие при лечении COVID-19

К некоторым патогенетическим особенностям COVID-19

Лишь кратко коснемся некоторых принципиальных особенностей, во многом определяющих терапевтическую стратегию для данной патологии. С позиции разных концепций COVID-19 представляет собой двухфазное заболевание [52]. Ранняя фаза характеризуется интенсивной репликацией вируса SARS-CoV-2, приводящей к прямому повреждению тканей, на фоне широкой экспрессии основных связанных с инфекцией генов человека ACE2, TMPRSS2 и CTSL/L в тканях респираторного и желудочно-кишечного тракта. Последующая, поздняя фаза, характери-

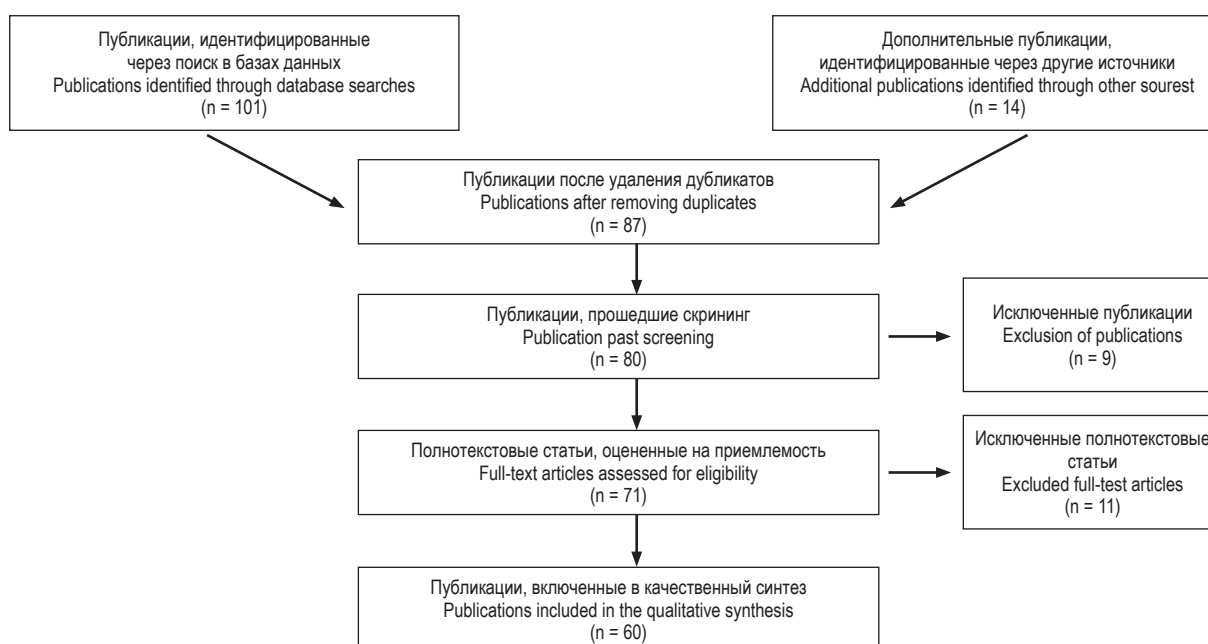


Рисунок 1. Схема отбора публикаций

Figure 1. Scheme for selecting publications

зуется неконтролируемым гиперовоспалительным состоянием, цитокиновым штормом и широким органотропизмом SARS-CoV-2. Это состояние характеризуется гиперцитокинемией, включая фактор некроза опухоли- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL-6 и IL-1, интерферон- γ , и повреждением тканей, а также активацией системы свертывания, приводящей к протромботическому состоянию. Соответственно, основными составляющими стратегии лечения COVID-19 являются прекращение прогрессирования репликации вируса SARS-CoV-2 и раннее купирование его гиперовоспалительной фазы, определяющей тяжесть состояния пациента и его летальность. В фазу репликации вируса, вероятно, будут более эффективными противовирусные препараты, которые продолжают создаваться. В фазу гиперовоспалительного состояния больше могут помочь противовоспалительные препараты, которые далеко не всегда приносят ожидаемый результат и могут сопровождать серьезными побочными эффектами. В этом плане представляют интерес ИС, учитывая целесообразность влияния с их помощью на гипериммунный ответ. Но прежде чем перейти коснемся особенностей центрального регулятора иммунного ответа, регуляторных Т-клеток (Treg), являющихся базисным звеном, обеспечивающим иммунный гомеостаз и имеющим прямое отношение к проблеме, которой посвящена настоящая работа. Анализ показал, как продемонстрировано на рисунке 2, что Treg, обладающие супрессорным феноменом, спо-

собствуют подавлению цитокинового шторма, более легкому течению вирусной пневмонии и острого повреждения легких, в том числе и при COVID-19 [36, 54]. Поэтому степень рекрутирования Treg в легкие пациентов с COVID-19 может определять тяжесть заболевания. На это указывают факты о том, что у пациентов с более значительным количеством этих клеток болезнь протекает легче и у выздоравливающих пациентов с COVID-19 экспрессия транскрипционного фактора FoxP3 в циркулирующих Treg, являющегося их молекулярным маркером, была в 4,4 раза выше, чем у неинфицированных людей [47, 59]. В то время как Treg увеличиваются при легкой COVID-19, значительное снижение имеет место у пациентов в критическом состоянии и при тяжелой COVID-19 [30, 56]. Наряду с этим в некоторых исследованиях, проведенных ранее, не наблюдалось изменений Treg [31]. Такая противоречивость может быть связана с различными критериями, используемыми при идентификации Treg, проведением исследований на разных фазах заболевания и с разной степенью его тяжести. Так, показано, что на ранней стадии развития инфекции повышенное количество активированных Treg может снизить противовирусную защиту, оказывая иммуносупрессорный эффект на защитные иммунные клетки и подавляя иммунный ответ против SARS-CoV-2 (рис. 2А).

Но подавляющее большинство исследований свидетельствуют об активации Treg у пациентов с COVID-19, что представляет собой по сути защитный механизм. Он обеспечивает за счет ин-

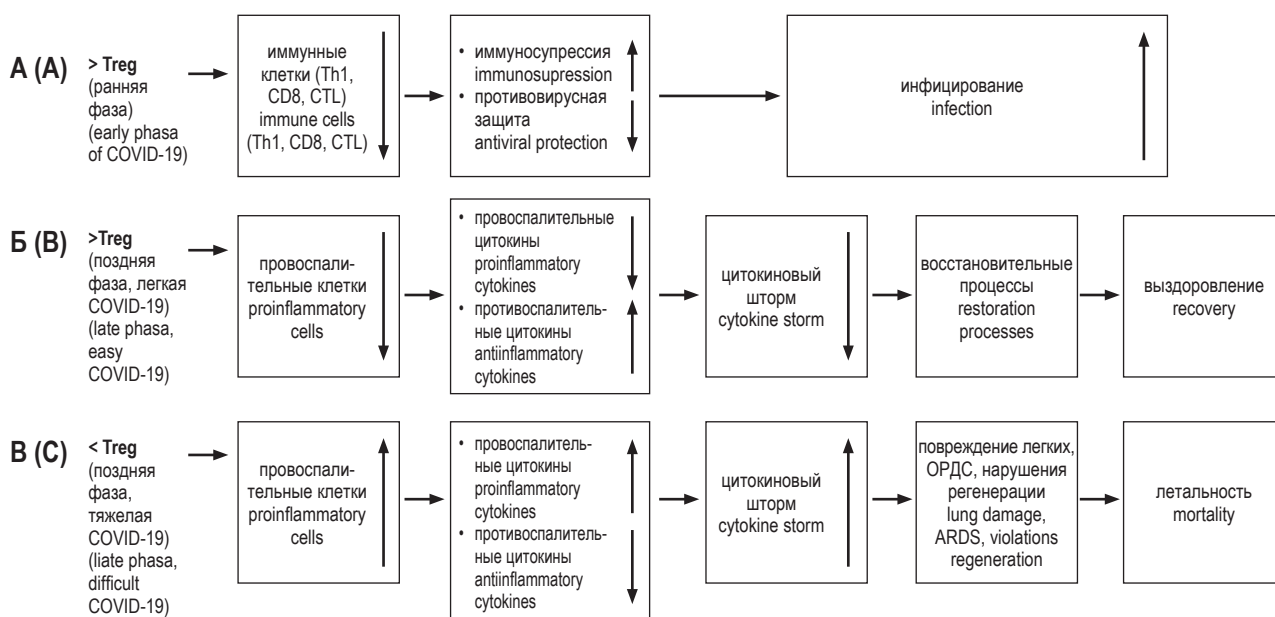


Рисунок 2. Роль Treg в патогенезе COVID-19 (схема)

Примечание. ↑ стрелка вверх – активация/возрастание; ↓ стрелка вниз – подавление/снижение.

Figure 2. Role of Treg in the pathogenesis of COVID-19 (scheme)

Note. ↑ up arrow, activation/increase; ↓ down arrow, suppression/reduction.

гибирующего воздействия на провоспалительные клетки, включая макрофаги и Т-лимфоциты, и оптимизации баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ослабление воспалительных реакций и погашение цитокинового шторма, ведущих к выздоровлению (рис. 2Б). Снижение Treg на поздней фазе COVID-19, гипервоспаления, и особенно их истощение под влиянием какого-либо направленного воздействия характеризуются обратным эффектом. При этом имеют место активация провоспалительных иммунных клеток и повышенная выработка провоспалительных цитокинов, что обуславливает или усугубляет цитокиновый шторм и повреждение собственных тканей, приводя к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), нарушениям процессов регенерации/репарации и не редко к смерти (рис. 2В, 3А). Именно соотношение двух основных подмножеств Т-клеток CD4, иммуносупрессорных Treg и провоспалительных клеток Th17, во многом определяет ход воспалительного процесса. Смещение баланса этих клеток в сторону Th17 имеет место при COVID-19, тем самым стимулируя продукцию других провоспалительных цитокинов и способствуя раз-

витию гипервоспалительных реакций или усугублению их и развитию цитокинового шока [54, 55]. И наоборот, стимуляция и повышение Treg со смещением баланса в сторону Treg снижает воспалительные реакции, способствуя развитию восстановительных, регенераторных процессов и повышению частоты выздоровления, снижению летальности (рис. 2Б, 3В). Убедительным подтверждением подобному представлению является, например, факт существенной положительной иммунологической динамики и клинической картины при направленном прямом стимулирующем воздействии на механизмы воспаления, непосредственно касающиеся Treg. Подобное воздействие осуществлялось адоптивным переносом аллогенных HLA-совместимых Treg, полученных из пуповинной крови, а также с помощью рекомбинантного IL-2, который является для них не только фактором роста, но и выживания [23]. Возможность этого может быть использована для эффективной терапии COVID-19, что продемонстрировано на рисунке 3В.

Цитостатики и ингибиторы кальциневрина

Попытки использования препаратов данных групп с целью контроля над воспалительным

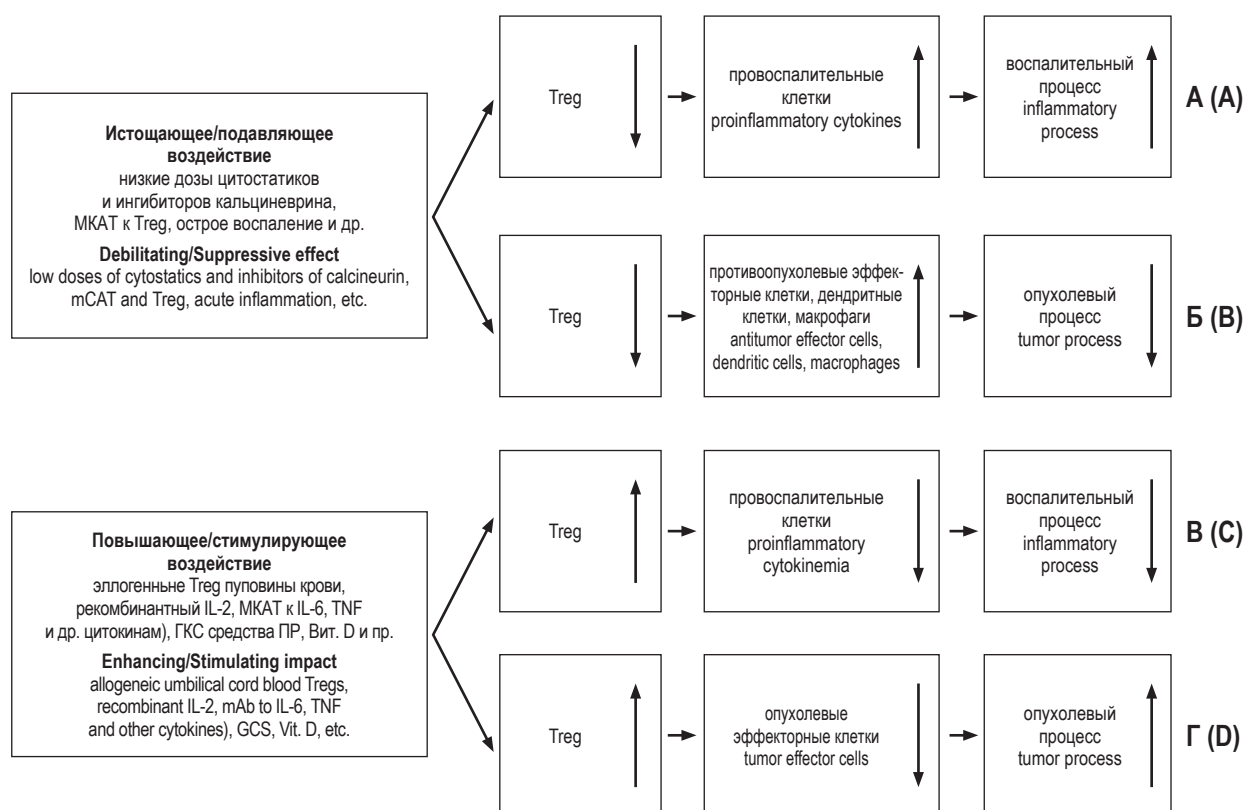


Рисунок 3. Терапевтический потенциал модулирующих воздействий на Treg при COVID-19 и онкопатологии (схема)

Примечание. ↑ стрелка вверх – активация/возрастание; ↓ стрелка вниз – подавление/снижение; А – при воспалении, Б – при онкологии; А, В – при воспалении при COVID-19; Б, Г – при онкологии.

Figure 3. Therapeutic potential of modulating effects on Treg in COVID-19 and oncopathology (scheme)

Note. ↑ up arrow, activation/increase; ↓ down arrow, suppression/reduction; А, for inflammation, В, for oncology; А, С, for inflammation with COVID-19; В, D, for oncology.

процессом в ДП началось еще в 70-е годы прошлого столетия с препаратов системного действия, традиционно используемых для лечения злокачественных заболеваний и в трансплантологии [4]. К ним можно отнести алкирующие цитостатики, обладающие антипролиферативным действием, в частности циклофосфан и мелфалан, и ингибиторы кальциневрина, действующие на иммуофилины, например, циклоспорин. Однако их терапевтический потенциал оказался недостаточным, не позволяя компенсировать их побочные эффекты. С целью уменьшения последних на протяжении десятилетий разрабатывались различные технологии аэрозольной доставки в легкие данных препаратов, обеспечивающие повышение их локальных концентраций и терапевтических свойств и снижение тем самым эффективных доз. Для этого учитывался целый ряд факторов, от которых значительно зависит степень проникновения ингалируемого аэрозоля и эффективность воздействия данных препаратов, включая аэродинамические свойства воздухоносных путей и ингалируемого аэрозоля, физико-химические свойства ингалианта, режим ингаляции по дыханию и работе ингалятора, характер патологии и др. Однако, несмотря на это, осталась неподтвержденной эффективность лечения неконтролируемого воспаления в ДП с помощью цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, и с начала 2000-х годов исследования по их воздействию с целью коррекции воспаления в ДП при астме были прекращены в силу бесперспективности [2]. Исключение составили единичные работы, в которых произведены попытки использования цитостатиков в значительно сниженных дозах с целью нивелирования побочных эффектов при сохранении иммуносупрессивного влияния [10]. При этом исходное количество вводимого в легкие препарата снижалось не за счет повышения эффективности его воздействия, достигаемого разными способами, как это осуществлялось в выше отраженных усовершенствованных аэрозольных технологиях, а путем простого разведения препарата, что, наоборот, снижало эффективность его воздействия. При этом не учитывалось влияние всех тех выше перечисленных факторов, от которых зависит эффект воздействия этих препаратов, что значительно снижает их терапевтическое влияние и подробно рассмотрено нами ранее [2]. Наряду с этим сохраняется неисследованной канцерогенность данных препаратов при краткосрочном использовании их в низких дозах, хотя они входят в самую активную, 1-ю группу канцерогенов, относительно которой и необходимо учитывать, что даже самые малые дозы цитостатиков обладают необратимым и кумулятивным действием [6, 11, 19]. Однако подобный подход предложен также и для лечения COVID-19 наряду с тем, что имеются принципиальные сомнения относи-

тельно целесообразности этого и рекомендации его неиспользования. Вместе с тем необходимо иметь в виду то, что COVID-19 значительно отличается особенностями патогенеза и воздействие цитостатиков при данной патологии, согласно их фармакодинамике, направлено на две фазы заболевания, характерных для COVID-19. Прежде всего, оно касается ранней фазы COVID-19 и ориентировано на ингибирование репликации вируса, что требует значительного, в разы, повышения их концентрации, сопряженного с серьезными побочными эффектами [41]. Тогда как при рассматриваемом подходе, предусматривающем использование, наоборот, низких доз, подобное целевое воздействие данных препаратов исключается, нивелируя тем самым эффект, а следовательно, и смысл их применения. В отличие от COVID-19, при бронхиальной астме подобное воздействие не предусматривается в силу существенного отличия ее патогенеза. Мало того, воздействие низких доз цитостатиков может играть обратную негативную роль также и на поздней фазе COVID-19, характеризующейся неконтролируемым гипервоспалительным состоянием. Так, результаты работ различных исследователей, как правило, указывают на истощение Treg (функция которых подавлять физиологические и патологические иммунные реакции) под воздействием низких доз цитостатиков (рис. 3А), что может индуцировать провоспалительные цитокины, иммунную гиперреактивность и аутоиммунитет [22, 25, 40, 57] (рис. 2В). Как известно, ультранизкие дозы цитостатиков, в частности мелфалана, блокируют цепь IL-2R и проведение сигнала для IL-2, а следовательно, селективно ингибируют Treg поскольку IL-2 является для них фактором не только роста, но и выживания [7]. При этом аналогично это касается и других поверхностных клеточных рецепторов, в частности TNFR II и Fas-рецептора. Т. е. здесь имеет место акцентированная избирательная элиминация Treg, способствующая усилению провоспалительного действия, не допустимого в данной ситуации, учитывая принципиальную положительную роль Treg в купировании воспаления. Кроме того, истощение Treg не только мешает разрешению воспаления, но и нарушает легочный эпителий и его репарацию [37, 48]. Однако в рассматриваемых работах, использующих низкие дозы цитостатиков, декларируется положительный эффект относительно процессов воспаления и регенерации. Указание в экспериментальной работе на депрессивное влияние на воспалительный процесс в ДП низких доз цитостатиков не находит подтверждения, так как практически все последующие экспериментальные исследования по COVID-19 свидетельствуют об обратном [22, 25, 40, 57]. Убедительные данные об иницирующем влиянии на воспалительный процесс при истощении Treg получены на модели системного

воспаления при сепсисе и остром дистресс-синдроме [17, 37, 48, 58] (рис. 2В). Истощение Treg приводило к изменению экспрессии 49 генов в клетках пневмоцитов II и снижению скорости пролиферации эпителия после повреждения, тогда как их совместное культивирование с первичными пневмоцитами II усиливало регенераторные процессы [37, 38]. Подтверждению роли истощающего эффекта Treg соответствовало отсутствие клинических доказательств эффективности низких доз препаратов не только при цитокиновом шторме или остром респираторном дистресс-синдроме при COVID-19, но и при значительно более низком уровне цитокинемии, способной сопровождать воспаление, например, при бронхиальной астме [2, 56]. Поэтому попытки некоторых исследователей использовать цитостатики по аналогии с бронхиальной астмой для лечения COVID-19, являющейся более тяжелой и проблематичной патологией, особенно с наличием того же ряда недостатков, рассмотренных выше на модели астмы, и не изученностью и противоречивостью взглядов относительно патогенеза данной патологии, являются явно нецелесообразными [39]. К тому же необходимо учитывать, что использовать при лечении воспалительного процесса в ДП идентичный подход для разных заболеваний, включая COVID-19, бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь вряд ли можно, так как они принципиально отличаются между собой по патогенезу, хотя и имеется некоторая схожесть между ними, в частности по наличию гиперцитокинемии.

Вероятно, единственной точкой приложения низких доз цитостатиков и ингибиторов кальциневрина является онкопатология. При этом, с одной стороны, учитывается роль Treg в подавлении противоопухолевого иммунитета, оцениваемая при их большом количестве как прогностически плохой фактор в развитии многих типов опухолей (меланомы, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака яичников и колоректальной карциномы) (рис. 3Г). С другой — учитываются также иммуномодулирующие свойства подобных доз данных препаратов, которые истощают Treg и способствуют тем самым иммунной активации и восстановлению противоопухолевого иммунитета и регрессии опухоли (рис. 3Б). Т. е. воздействие низких доз цитостатиков имеет разнонаправленный эффект при остром воспалении и онкологическом процессе, усугубляя первое и действуя во втором случае. Этому не соответствуют представления некоторых единичных исследователей, считающих, что данный эффект носит односторонний характер для этих разных патологических процессов [7]. При этом подчеркнем, что избирательная элиминация Treg при дачи низких доз цитостатиков и ингибиторов кальциневрина является риском так называемых нежелательных иммуноопосредованных реакций и может при-

вести к опасным для жизни аутоиммунным или воспалительным осложнениям [39, 43].

Моноклональные антитела и средства пуринергической регуляции

Вместе с тем необходимо иметь в виду, что за последние годы появились средства, в частности МКАТ, напрямую и специфически блокирующие или путем регуляции межклеточных взаимодействий модифицирующие влияние провоспалительных IL, гиперпродукция которых является ключевым звеном в патогенезе цитокинового шторма [14]. Прецизионный гипоиmmунный эффект, оказываемый с их помощью, рассматривается как эффективный способ коррекции данного гипериммунного состояния (рис. 3В). Антагонисты IL-рецепторов относительно хорошо переносятся, но противопоказаны при гиперчувствительности к ним и лицам с нарушениями функции печени. Данное направление в медицине относительно терапии COVID-19 с использованием МКАТ только получает развитие, учитывая, что патофизиология COVID-19 изучена недостаточно. Однако установлено, что ведущее значение в формировании цитокинового шторма играют IL-6 и IL-1 β , фактор некроза опухоли и интерферон- γ и другие цитокины. Блокирование цитокинов с помощью МКАТ способствует нормализации иммунного гомеостаза и активности воспалительного процесса, имея некоторую аналогию с антиревматической стратегией лечения [44]. Вместе с тем результаты различных исследований, касающихся эффективности МКАТ, характеризуются неоднозначностью. Так, относительно наиболее изученного и актуального из них по механизму действия, блокирующего рецептор IL-6, тоцилизумаб, по данным одних исследователей, явно имеет место положительный эффект [42], тогда как по другим результатам, данный эффект по показателям смертности не отмечают [24]. 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 сопровождались снижением летальности от всех причин [3]. 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 совместного назначения данных препаратов [15, 32]. При этом кортикостероиды значительно снижают смертность тогда, когда у пациента наблюдается интенсивная системная воспалительная реакция, оцениваемая по относительно высокому содер-

жанию 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 [32]. Наряду с этим, тоцилизумаб продемонстрировал положительный эффект у пациентов со значительно более низким пороговым значением С-реактивного белка по сравнению с кортикостероидами. Это предполагает и обосновывает более оптимальным совместное 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.

Учитывая частые мутации вируса, определенную целесообразность видят в совместном использовании разных МКАТ. Так, управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выдано разрешение на использование: бамланивимаб-этесевимаб, казиригивимаб-имдевивимаб, сотровивимаб, тиксагевимаб-силгавимаб и беттеловивимаб. Первые три одобрены для лечения пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, которые подвержены высокому риску прогрессирования COVID-19 с переходом в тяжелую форму и/или госпитализации, тогда как казиригивимаб-имдевивимаб и бамланивимаб-этесевимаб предлагают использовать для пациентов, недавно перенесших COVID-19, с ослабленным иммунитетом, не привитых [16]. Однако, согласно обновлению, эффективность совместного использования бамланивимаба и этесевимаба, а также казиригивимаба и имдевивимаба против варианта «Омикрон» маловероятна. Предполагается, что наибольшая активность будет сохраняться у препарата сотровивимаб. В России подобные препараты пока не зарегистрированы. Их назначение возможно только с согласия врачебной комиссии при наличии разрешения на временное обращение.

Важно отметить, что антагонисты IL-рецепторов обладают комплексом разнонаправленных положительных терапевтических влияний, могущих корректировать разные звенья патогенеза COVID-19, его осложнения. Так, внутрисосудистая активация и их агрегация 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 [29]. Тромбоциты экспрессируют воспа-

лительные 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 [8]. При этом они могут снижать 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 в легкие 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 [35]. При этом оценка эффективности аэрозольной доставки МКАТ 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 МКАТ, демонстрирующем 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-CoV-2, которые имеют высокий риск тяжелого заболевания, но еще не были госпитализированы, а также для профилактики инфекции SARS-CoV-2 у лиц с высоким риском тяжелого заболевания. Это предусматривает разработку технологии тонкопленочной заморозки для производства сухих высокодисперсных (среднемассовый аэродинамический диаметр — $3,4 \pm 0,73$ мкм) порошковых составов для ингаляционной доставки непосредственно в наиболее скомпрометированные вирусом терминальные ДП [13].

В последнее время приобретает популярность использования средства пуриnergической регуляции (СПР) физиологических и патологических процессов и реакций, включая воспаление, опухолевый рост, реакции отторжения трансплантата и др., которое осуществляется благодаря пуриnergической 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 [20]. 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 и относятся к ИС [5]. В результате воздействия подобных СПР, 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 [12, 34]. Все это в конечном итоге способствует купированию воспаления (рис. 3В) 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, являющегося мощным индуктором ангиогенеза и сосудистой проницаемости [26]. 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) (A2AR/A2BR), что продемонстрировано на модели сепсиса [9]. Таким образом, в этом случае задействуется Treg, роль которых является ключевой в работе механизма иммунного гомеостаза с обоюдозависимым влиянием Treg и аденозина. Они генерируют внеклеточный аденозин, который увеличивает количество Treg и способствует повышению их иммунорегуляторной активности, а следовательно, и иммуносупрессивного эффекта и снижению воспаления [46].

Подчеркнем, что СПР, 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 [49, 50]. 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 ДП, происходит реституция их перипицеллярного слоя, стимулируется частота биения ресничек [18, 33]. 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 [53]. Тем более что при COVID-19 имеются существенные предпосылки для нарушения взаимодействия мукоцилиарного и альвеолярного клиренсов, обеспечивающего элиминацию вируса SARS-CoV-2, что еще в большей степени способствует его проникновению в ДП и патогенному воздействию [1]. 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 [45]. Однако подобные исследования носят единичный и предварительный характер и проведены на относительно небольшой группе больных. В настоящее время осуществляются более масштабные клинические испытания данного препарата с целью более объективной оценки его практической перспективы [51].

Таким образом, имеет место существенное повышение эффективности лечения и предусматриваются дальнейшие его перспективы в терапии COVID-19 при использовании ИС, представленные МКAT и СПР.

Заключение

Использование ИС для лечения воспаления в ДП при COVID-19 является важным. Оно во многом может определять состояние центрального регулятора иммунного ответа, Treg, и его взаимоотношения с другими составляющими патологического процесса, от которых зависит исход заболевания, что связано с фазой и тяжестью заболевания, дозой препарата. Однако возможности их существенно варьируют. Несоответствие эффекта цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, предполагаемому наряду с вероятностью побочных эффектов и неизученностью характерного для цитостатиков карциногенного влияния при краткосрочном их использовании в низких дозах, в том чис-

ле и при прямом ингаляционном воздействии, указывают на отсутствие целесообразности их применения. Перспективными в этом плане представляются возможности применения биологических препаратов, включая МКАТ, СПР на основе учета роли Treg, что представляется

инновационным подходом. Это обеспечивает лечебное прямое, прецизионное воздействие на процессы воспаления при COVID-19, обладающее терапевтическим мультикомплексом и оптимизирующее персонифицированный подход при лечении.

Список литературы / References

1. Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2021. Т. 10, № 2. С. 69-77. [Kobylyansky V.I. Morphological and functional changes in the conductive and respiratory sections of the bronchopulmonary system in COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2021, Vol. 10, no. 2, pp. 69-77. (In Russ.)]
2. Кобылянский В.И. Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении тяжелой бронхиальной астмы // Клиническая фармакология и терапия, 2022. Т. 31, № 2. С. 69-75. [Kobylyansky V.I. Possibilities of using immunosuppressants and their aerosol delivery to the lungs in the treatment of severe bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2022, Vol. 31, no. 2, pp. 69-75. (In Russ.)]
3. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т., Буланов М.Н., Зыкова А.Н., Акулкина 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. Т. 29, № 4. С. 17-25. [Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Yu. Yavorovsky A.G., Umbetova K.T., Bulanov M.N., Zyкова A.N., Akulkina L.A., Smirnova I.G., Fomin V.V. Efficacy of tocilizumab in ICU hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2020, Vol. 29, no. 4, pp. 17-25. (In Russ.)]
4. Немчинов Н.Н. Применение тиофосамида при лечении больных бронхиальной астмой // Врачебное дело, 1973. № 9. С. 9-11. [Nemchinov N.N. The use of thiophosphamide in the treatment of patients with bronchial asthma. *Vrachebnoe delo* = *Medical Affair*, 1973, no. 9, pp. 9-11. (In Russ.)]
5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуносупрессантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2003. Т. 20, № 2. С. 2-34. [Okovity S.V. Clinical pharmacology of immunosuppressants. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* = *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2003, Vol. 20, no. 2, pp. 2-34. (In Russ.)]
6. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. 328 с. [Publication 103 of the International Commission on Radiation Protection (ICRP). Per from English. Under the general editorship. M.F. Kiseleva and N.K. Shandals]. Moscow: LLC PKF "Alana", 2009. 328 p.
7. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алешкин В.А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть II: новые подходы к профилактике и лечению когнитивных расстройств // Вестник Российской академии медицинских наук, 2014. № 7-8. С. 30-37. [Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Alyoshkin V.A. Immunological disorders and cognitive deficits in stress and physiological aging. Part II: new approaches to the prevention and treatment of cognitive disorders. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2014, no. 7-8, pp. 30-37. (In Russ.)]
8. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 9-20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory immune responses. Part 2. Platelets as participants in immune responses. *Meditsinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 9-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
9. Сивак К.В., Васин А.В., Егоров В.В., Цветков В.Б., Кузьмич Н.Н., Савина В.А., Кисел О.И. Аденозиновый рецептор A2A как лекарственная мишень для терапии сепсиса // Молекулярная биология, 2016. Т. 50, № 2. С. 231-245. [Sivak K.V., Vasin A.V., Egorov V.V. A2A adenosine receptor as a drug target for sepsis therapy. *Molekulyarnaya biologiya* = *Molecular Biology*, 2016, Vol. 50, no. 2, pp. 231-245. (In Russ.)]
10. Синицын Е.А., Зыкова А.А., Шамин Р.В., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Шаповаленко Т.В., Марьян Г.Г., Зыков К.А. Эффективность и безопасность применения ингаляций ультранизких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 // Acta Biomedica Scientifica, 2022. Т. 7, № 2. С. 12-23. [Sinityn E.A., Zyкова A.A., Shamin R.V., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Shapovalenko T.V., Maryin G.G., Zykov K.A. Efficacy and safety of ultra-low-dose inhaled melphalan in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*, 2022, Vol. 7, no. 2, pp. 12-23. (In Russ.)]
11. Тюляндин С.А., Самойленко И.В., Измерова Н.И. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами. М.: НИИ медицины труда РАН, 2012. 243 с. [Tyulyandin S.A., Samoilenko I.V., Izmerova N.I. Guidance for medical personnel on the safe handling of anticancer drug. Moscow: Research Institute of Occupational Medicine RAS, 2012. 243 p.]
12. Barletta K.E., Ley K., Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012, Vol. 32, no. 4, pp. 856-864.

13. 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: August 18, 2020.
14. Busse W.W. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care. *Allergol. Int.*, 2019, Vol. 68, pp. 158-166.
15. 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: August 18, 2020.
16. COVID-19. Treatment Guidelines. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>.
17. d'Alessio F.R., Tsushima K., Aggarwal N.R., West E.E., Willett M.H., Britos M.F., Pipeling M.R., Brower R.G., Tudor R.M., McDyer J.F., King L.S. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J. Clin. Invest.*, 2009, Vol. 119, pp. 2898-2913.
18. Davis C.W., Lazarowski E. Coupling of airway ciliary activity and mucin secretion to mechanical stresses by purinergic signaling. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2008, Vol. 163, pp. 208-213.
19. Eitel A., Scherrer M., Kummerer K. Handling cytostatic drugs. A practical guide. 1999. Bristol-Myers Squibb. 41 p.
20. Faas M.M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: the Yin and Yang in immune responses? *Mol. Aspects Med.*, 2017, Vol. 55, pp. 9-19.
21. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.*, 2015, Vol. 1282, pp. 1-23.
22. Flores C., Fouquet G., Cruz Moura I., Maciel T.T., Hermine O. Lessons to learn from low-dose cyclosporin-A: A new approach for unexpected clinical applications. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 588. doi: 10.3389/fimmu.2019.00588.
23. Gladstone D.E., Kim B.S., Mooney K., Karaba A.H., D'Alessio F.R. Regulatory T cells for treating patients with covid-19 and acute respiratory distress syndrome: two case reports. *Ann. Intern. Med.*, 2020, Vol. 173, pp. 852-853.
24. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.-L., 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 pneumoniaa randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.*, 2021, Vol. 181, no. 1, pp. 32-40.
25. Heylmann D, Bauer M, Becker H, van Gool S, Bacher N, Steinbrink K, Kaina B. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are sensitive to low dose cyclophosphamide: Implications for the immune response. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 12, e83384. doi: 10.1371/journal.pone.0083384.
26. Hill L.M., Gavala M.L., Lenertz L.Y., Bertics P.J. 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, Vol. 185, no. 5, pp. 3028-3034.
27. 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, Vol. 40, 37. doi: 10.1007/s00262-020-02822-2.
28. 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, Vol. 395, pp. 497-506.
29. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2020, Vol. 26, pp. 1- 11.
30. Jia R., Wang X., Liu P., Liang X., Ge Y., Tian H., Chang H., Zhou H., Zeng M., Xu J. Mild cytokine elevation, moderate CD4⁺ T cell response and abundant antibody production in children with COVID-19. *Viol. Sin.*, 2020, Vol. 35, no. 6, pp. 734-743.
31. Jonuleit H., Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 12, pp. 6323-6327.
32. Keller M.J., Kitsis E.A., Arora S., Chen J.T., Agarwal S., Ross M.J., Tomer Y., Southern W. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J. Hosp. Med.*, 2020, Vol. 15, pp. 489-493.
33. Lazarowski E.R., Boucher R.C. Purinergic receptors in airway epithelia. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2009, Vol. 9, pp. 262-267.
34. Le T.T., Berg N.K., Harting M.T., Li X., Eltzschig H.K., Yuan X. Purinergic signaling in pulmonary inflammation. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1633. doi: 10.3389/fimmu.2019.01633.
35. Leyva-Grado V.H., Tan G.S., Leon P.E., Yondola M., Palese P., Yondola M., Palese P. Direct administration in the respiratory tract improves efficacy of broadly neutralizing anti-influenza virus monoclonal antibodies. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, Vol. 59, pp. 4162-4172.
36. Lin S., Wu H., Wang C., Xiao Z., Xu F. Regulatory T Cells and Acute Lung Injury: Cytokines, Uncontrolled Inflammation, and Therapeutic Implications. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1545. doi: 10.3389/fimmu.2018.01545.

37. Mock J.R., Garibaldi B.T., Aggarwal N.R., Jenkins J., Limjunyawong N., Singer B.D., Chau E., Rabold R., Files D.C., Sidhaye V., Mitzner W., Wagner E.M., King L.S., D'Alessio F.R. Foxp3⁺ regulatory T cells promote lung epithelial proliferation. *Mucosal Immunol.*, 2014, Vol. 7, pp. 1440-1451.
38. Mock J.R., Dial C.F., Tune M.K., Gilmore R.C., O'Neal W.K., Dang H., Doerschuk C.M. Impact of regulatory T cells on type 2 alveolar epithelial cell transcriptomes during resolution of acute lung injury and contributions of IFN- γ . *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2020, Vol. 63, pp. 464-477.
39. Overacre-Delgoffe A.E., Chikina M., Dadey R.E., Yano H., Brunazzi E.A., Shayan G., Horne W., Moskovitz J.M., Kolls J.K., Sander C., Shuai Y., Normolle D.P., Kirkwood J.M., Ferris R.L., Delgoffe G.M., Bruno T.C., Workman C.J., Vignali D.A.A. Interferon- γ drives T_{reg} fragility to promote anti-tumor immunity. *Cell*, 2017, Vol. 169, no. 6, pp. 1130-1141.e11.
40. Panoskaltsis N. Are all cytokine storms the same? *Cancer Immunol. Immunother.*, 2021, Vol. 8, pp. 1-6.
41. Poulsen N.N., Brunn A., Hornum M., Jensen M.B. Cyclosporine and COVID-19: Risk or favorable? *Am. J. Transplant.*, 2020, Vol. 20, no. 11, pp. 2975-2982.
42. 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, Vol. 117, pp. 1-7.
43. Rajendiran A., Tenbrock R. Regulatory T cell function in autoimmune disease. *J. Transl. Autoimmun.*, 2021, Vol. 4, 100130. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100130.
44. Santos C.S., Fernández X.C., Moriano Morales C., Álvarez E.D., Álvarez Castro C., López Robles A., Pérez Sandoval T. Biological agents for rheumatic diseases in the outbreak of COVID-19: Friend or foe? *RMD Open*, 2021, Vol. 7, no. 1, e001439. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001439.
45. Spiess B.D., Sitkovsky M., Correale P., Gravenstein N., Garvan C., Morey T.E., Fahy B.G., Hendeles L., Pliura T.G., Martin T.G., Wu V., Astrom C., Nelson D.S. Case report: can inhaled adenosine attenuate COVID-19? *Front. Pharmacol.*, 2021; 2021, Vol. 12, 676577. doi: 10.3389/fphar.2021.676577.
46. Su W., Chen X., Zhu W., Yu J., Li W., Li Y., Li Z., Olsen N., Liang D., Zheng S.G. The cAMP-adenosine feedback loop maintains the suppressive function of regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 203, no. 6, pp. 1436-1446.
47. Taefehshok N., Taefehshok S., Heit B. Mechanisms of dysregulated humoral and cellular immunity by SARS-CoV-2. *Pathogens*, 2020, Vol. 9, no. 12, 1027. doi: 10.3390/pathogens9121027.
48. Tan W., Zhang C., Liu J., Miao Q. Regulatory T-cells promote pulmonary repair by modulating T helper cell immune responses in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome. *Immunology*, 2019, Vol. 157, pp. 151-162.
49. 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, Vol. 18, no. 4, pp. 844-847.
50. 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, Vol. 18, no. 5, pp. 1094-1099.
51. 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>.
52. Trougakos I.P., Stamatelopoulou K., Terpos E., Tsitsilonis O.E., Aivalioti E., Paraskevis D., Kastritis E., Pavlakakis G.N., Dimopoulos M.A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed. Sci.*, 2021, Vol. 28, no. 1, 9. doi: 10.1186/s12929-020-00703-5.
53. Varani K., Caramori G., Vincenzi F. Alteration of adenosine receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, Vol. 173, pp. 398-406.
54. Veiga-Parga T., Sehrawat S., Rouse B.T. Role of regulatory T cells during virus infection. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 255, no. 1, pp. 182-196.
55. Wang F., Hou H., Luo Y., Tang G., Wu S., Huang M., Liu W., Zhu Y., Lin Q., Mao L., Fang M., Zhang H., Sun Z. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 2020, Vol. 5, no. 10, e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799.
56. Wang W., Su B., Pang L., Qiao L., Feng Y., Ouyang Y., Guo X., Shi H., Wei F., Su X., Yin J., Jin R., Chen D. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, no. 6, pp. 650-652.
57. Wang H., Wang Z., Cao W., Wu Q., Yuan Y., Zhang X. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis.*, 2021, Vol. 12, no. 7, pp. 1545-1553.
58. Wang B., Wang H., Li P., Wang L., Liu H., Liu J., Wang L. Relationships of interleukin-10 with the regulatory T cell ratio and prognosis of cervical cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, Vol. 73, no. 73, e679. doi: 10.6061/clinics/2018/e679.
59. Zheng H., Li H., Guo L., Liang Y., Li J., Wang X., Hu Y., Wang L., Liao Y., Yang F., Li Y., Fan S., Li D., Cui P., Wang Q., Shi H., Chen Y., Yang Z., Yang J., Shen D., Cun W., Zhou X., Dong X., Wang Y., Chen Y., Dai Q., Jin W., He Z., Li Q., Liu L. Virulence and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques: A nonhuman primate model of COVID-19 progression. *PLoS Pathog.*, 2020, Vol. 16, no. 11, e1008949. doi: 10.1371/journal.ppat.1008949.

Автор:

Кобылянский В.И. — д.м.н., профессор образовательного центра ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

Author:

Kobylyansky V.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Educational Center, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Поступила 18.11.2022

Отправлена на доработку 19.11.2022

Принята к печати 24.02.2023

Received 18.11.2022

Revision received 19.11.2022

Accepted 24.02.2023