УДК 616-022.7/.9-085-001.6

Противірусна активність амінокапронової кислоти щодо SARS-CoV-2: огляд літератури та результати першого експериментального дослідження

Ж. К'яраваллі[1], А. Верней[1], В. Осійчук[2], Д. Голишкін[2], О.Я. Дзюблик[3], М.І. Гуменюк[3], О.С. Денисов[4]
1. Інститут Пастера, м. Париж, Франція
2. ТОВ «Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна
3. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна
4. ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE), м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Пандемія SARS-CoV-2 має значний вплив на глобальну систему охорони здоров'я, тому терміново потрібні ефективні методи лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Нині широко розглядається перепрофілювання ліків для терапії COVID-19, приділяється значна увага інгібіторам трансмембранних серинових протеаз (TMPRSS2), які забезпечують проникнення SARS-CoV-2 у клітини організму людини та призводять до їх інфікування. ε-амінокапронова кислота (АКК), що протягом багатьох років у всьому світі використовується для корекції крововтрати як інгібітор фібринолізу, відома також своєї здатністю блокувати TMPRRS2. Вона схвалена Міністерством охорони здоров'я України для лікування грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій.
МЕТА. Визначити противірусну дію АКК *in vitro* шляхом фарбування вірусного антигена SARS-CoV-2 (спайковий білок) і візуальної оцінки цитопатогенного ефекту (ЦПЕ).
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Шляхом імуногістохімічного аналізу встановлено, що середнє значення EC50 для АКК у культурі клітин Caco-2 становило 2,5 мг/мл, а в клітинах Calu-3 – 17,3 мг/мл. За допомогою оцінки ЦПЕ визначено середнє значення EC50 для АКК, яке в клітинах Caco-2 дорівнювало 6,4 мг/мл, а в культурі клітин Calu-3 – 8,7 мг/мл. У ході додаткового аналізу було показано, що АКК має низьку цитотоксичність зі значеннями CC50 >50 мг/мл у культурі клітин Caco-2 як після 24 годин, так і після 48 годин інкубації, а також 37,57 та 41,29 мг/мл у клітинах Calu-3 після 24 і 48 годин інкубації відповідно. Противірусна активність АКК проявлялася при застосуванні нетоксичних концентрацій препарату та не залежала від часу внесення АКК (до введення вірусу, одночасно з патогеном, після 1 години інкубації). АКК може бути рекомендована для проведення подальших досліджень *in vivo* на лабораторних тваринах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, трансмембранні серинові протеази, інгібітор TMPRSS2, ε-амінокапронова кислота.

Antiviral activity of aminocaproic acid against SARS-CoV-2: review of the literature and results of the first experimental study

J. Chiaravalli[1], A. Verneuil[1], V. Osiichuk[2], D. Golyshkin[2], O.Ya. Dziublyk[3], M.I. Gumeniuk[3], O.S. Denysov[4]
1. Institut Pasteur, Paris, France
2. Pharmaceutical Corporation "Yuria-Pharm" LLC, Kyiv, Ukraine
3. National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
4. Communicable Diseases Intensive Care Association "INCURE", Kyiv, Ukraine
Conflict of interest: none

BACKGROUND. The SARS-CoV-2 pandemic has a significant impact on the global health care system, so effective treatments for coronavirus disease (COVID-19) are urgently needed. Nowadays, drug repurposing is widely considered for COVID-19 therapy; significant attention is paid to inhibitors of transmembrane serine proteases (TMPRSS2), which ensure the penetration of SARS-CoV-2 into the human cells and contribute to their infection. ε-aminocaproic acid (ACA), which has been used worldwide for many years to correct blood loss as a fibrinolysis inhibitor, is also known for its ability to block TMPRRS2. It is approved by the Ministry of Health of Ukraine for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections.

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

OBJECTIVE. The aim of our study was to evaluate the antiviral effect of ACA *in vitro* by staining of SARS-CoV-2 viral antigen (spike protein) and by visual scoring of cytopathogenic effect (CPE).
RESULTS AND DISCUSSION. Using immunohistochemistry assay it was found that the mean value of EC50 for ACA on Caco-2 cells was 2.5 mg/ml and on Calu-3 cells – 17.3 mg/ml. Using CPE assay it was identified that the mean value of EC50 for ACA on Caco-2 cells was 6.4 mg/ml and on Calu-3 cells – 8.7 mg/ml. Additional analysis was shown that ACA has low cytotoxicity with CC50 values of >50 mg/ml on Caco-2 cells after 24h and 48h incubation and 37,57 and 41,29 mg/ml on Calu-3 cells after 24h and 48h incubation, respectively. Antiviral activity of ACA was detected when using non-toxic concentrations of the drug and did not depend on the time of introduction of ACA (before the introduction of the virus simultaneously with the pathogen after 1-hour incubation). ACA can be recommended for further *in vivo* studies on laboratory animals.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, transmembrane serine proteases, TMPRSS2 inhibitor, ε-aminocaproic acid.

Противовирусная активность аминокапроновой кислоты в отношении SARS-CoV-2: обзор литературы и результаты первого экспериментального исследования

Ж. Кьяравалли[1], А. Верней[1], В. Осийчук[2], Д. Голышкин[2], А.Я. Дзюблик[3], Н.И. Гуменюк[3], А.С. Денисов[4]
1. Институт Пастера, г. Париж, Франция
2. ООО «Фармацевтическая корпорация «Юрия-Фарм», г. Киев, Украина
3. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев, Украина
4. ОС «Ассоциация интенсивного лечения инфекционных заболеваний» (INCURE), г. Киев, Украина
Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Пандемия SARS-CoV-2 оказывает существенное влияние на глобальную систему здравоохранения, поэтому необходима незамедлительная разработка эффективных методов лечения коронавирусной болезни (COVID-19). В настоящее время широко рассматривается перепрофилирование лекарств для терапии COVID-19, уделяется значительное внимание ингибиторам трансмембранных сериновых протеаз (TMPRSS2), обеспечивающих проникновение SARS-CoV-2 в клетки организма человека и способствующих их инфицированию. ε-аминокапроновая кислота (АКК), на протяжении многих лет во всем мире использующаяся для коррекции кровопотери как ингибитор фибринолиза, известна также своей способностью блокировать TMPRRS2. Она одобрена Министерством здравоохранения Украины для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.
ЦЕЛЬ. Определить противовирусное действие АКК *in vitro* посредством окрашивания антигена SARS-CoV-2 (спаечный белок) и визуальной оценки цитопатогенного эффекта (ЦПЭ).
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Путем иммуногистохимического анализа установлено, что среднее значение EC50 для АКК в культуре клеток Caco-2 составляло 2,5 мг/мл, а в клетках Calu-3 – 17,3 мг/мл. При оценке ЦПЭ определено среднее значение EC50 для АКК, которое в клетках Caco-2 составило 6,4 мг/мл, а в культуре клеток Calu-3 – 8,7 мг/мл. В ходе дополнительного анализа было установлено, что АКК имеет низкую цитотоксичность со значениями CC50 >50 мг/мл в культуре клеток Caco-2 как после 24, так и после 48 часов инкубации, а также 37,57 и 41,29 мг/мл в клетках Calu-3 после 24 и 48 часов инкубации соответственно. Противовирусная активность АКК проявлялась при применении нетоксичных концентраций препарата и не зависела от времени внесения АКК (до введения вируса, одновременно с патогеном, после 1 часа инкубации). АКК может быть рекомендована для дальнейших исследований *in vivo* на лабораторных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, трансмембранные сериновые протеазы, ингибитор TMPRSS2, ε-аминокапроновая кислота.

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

Наприкінці 2019 р. світ стикнувся з новим високоінфекційним респіраторним недугом – коронавірусною хворобою (COVID-19) [1, 2]. Збудник COVID-19 був досить швидко ідентифікований і класифікований як представник роду *Betacoronavirus*, родини *Coronaviridae* та нині відомий як коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2) [2]. Станом на 17 серпня 2022 р. в усьому світі зареєстровано майже 587 млн підтверджених випадків COVID-19 та 6,4 млн летальних випадків [3]. За неповні 3 роки напруженої боротьби із SARS-CoV-2 стало відомо, що COVID-19 має різні клінічні форми (від легкого гострого респіраторного вірусного захворювання до пневмонії з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, подекуди летального) [4], а сам вірус швидко мутує та формує нові варіанти, які характеризуються вищими вірусним навантаженням і трансмісивністю [5]. Зовсім нещодавно перелік мутацій, які викликають занепокоєння, містив штами альфа, бета, гамма й дельта, потім до них приєднався омікрон, а вже в січні 2022 р. англійські вчені відкрили нову мутацію, яка дістала назву XE, – гібрид двох штамів варіанта омікрон (BA.1 і BA.2) [5]. Ще в березні 2022 р. експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вважали, що трансмісивність XE-гібрида на 10 % перевищуватиме таку інших мутацій омікрону та саме він спричинить наступну хвилю пандемії [6]. У серпні представники ВООЗ отримали дані щодо появи нової мутації омікрону (штаму BA.5) і змінили свою думку: тепер BA.5 визнаний найтрансмісивнішим варіантом із надзвичайно високою контагіозністю та значним ризиком повторного зараження [7].

Огляд літератури

Спайковий білок SARS-CoV-2

Надзвичайна швидкість формування нових штамів вірусу стала приводом для ретельнішого вивчення особливостей будови та життєвого циклу SARS-CoV-2, а також перепрофілювання наявних ліків для терапії COVID-19. Досить швидке розшифрування геному вірусу дало змогу встановити, що першим етапом патогенезу COVID-19 є проникнення вірусу в організм людини завдяки наявності в патогена поверхневих шипоподібних S-білків (spike-білків), які формують так звану корону [8, 9]. На перший погляд, будова та функція S-білка досить прості, але ретельні дослідження виявили цікаві факти. Виявилося, що до злиття з мембраною людської клітини S-білок зазвичай існує в метастабільній конформації; тільки-но вірус взаємодіє з клітиною організму-господаря, відбувається велика структурна перебудова S-білка, що дає

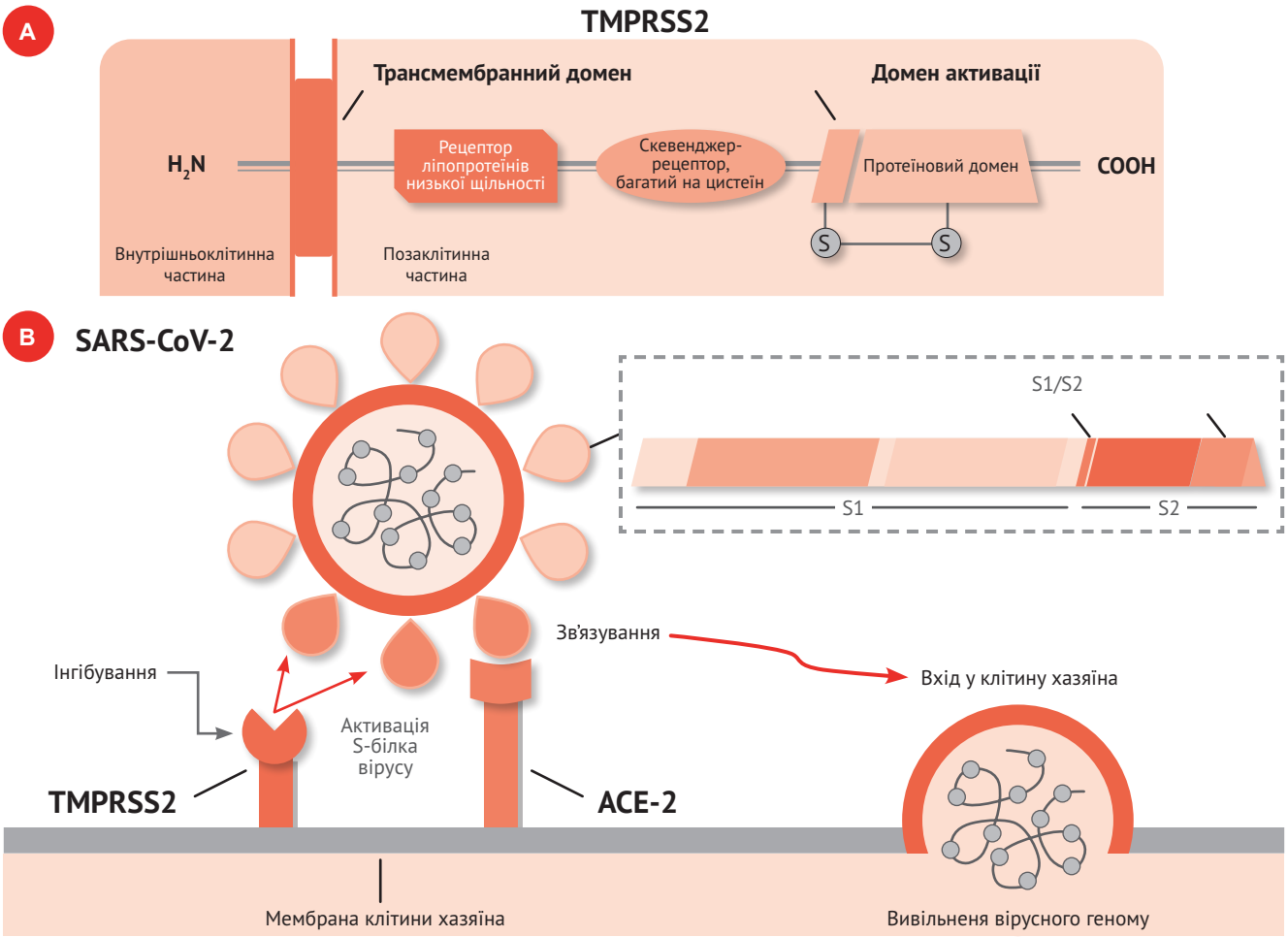

Рис. 1. Особливості надходження SARS-CoV-2 у клітини організму людини (за C. Mantzourani та співавт., 2022 [10])
Примітки: A – доменна організація TMPRSS2; B – ACE2- та TMPRSS2-опосередковані механізми входу SARS-CoV-2 у клітини організму людини.

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

вірусу змогу зливатися з мембраною клітини-хазяїна: з'являються два функціональні домени спайкового білка – поверхневий S1 і трансмембранний S2 (рис. 1) [9, 10].

Субодиниця S1, яка містить N-терміналь і рецепторозв'язувальний домен (RBD), саме за допомогою останнього приєднується до рецептора ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE2) клітини-хазяїна. Субодиниця S2 уможливлює злиття вірусної мембрани з мембраною клітини організму-господаря завдяки наявності трансмембранного домену [9, 10]. У більшості коронавірусів протеолітичне розщеплення S-білка відбувається на межі S1/S2; після розщеплення домени S1 і S2 залишаються нековалентно зв'язаними [10]. Процес адгезії SARS-CoV-2 до ACE2 також має певні особливості: рецепторозв'язувальний домен субодиниці S1 зазнає тимчасових конформаційних змін, котрі дуже нагадують рух шарніра, під час яких піднімається або опускається специфічна послідовність амінокислот, що відповідає за зв'язування з рецептором ACE2. Конформація «вниз» відповідає стану, недоступному для приєднання до рецептора, конформація «вгору» менш стабільна, але збігається зі станом зв'язування з ACE2 [11]. Надходження вірусу в клітину після його приєднання до клітини-хазяїна можливо після двох послідовних активаційних етапів, кожен з яких ґрунтується на реакціях протеолітичного розщеплення [11]. Перше розщеплення забезпечується фурин-протеазою клітини-хазяїна на межі S1/S2, після цього відбувається другий етап активації, який керується ферментом клітини-хазяїна – трансмембранною сериновою протеазою 2 типу (TMPRSS2) [12].

TMPRSS2 – трансмембранні серинові протеази

TMPRSS2 є протеолітичним ферментом, який каталізує розщеплення пептидних зв'язків і має специфічність до основних амінокислот. Встановлено, що вони відіграють вирішальну роль у таких фізіологічних процесах, як зсідання крові, формування імунітету та травлення [10]. Білок TMPRSS2 складається з 492 амінокислот і переважно експресується в епітеліальних клітинах передміхурової залози, молочних залозах, жовчних протоках, нирках, товстій і тонкій кишках, підшлунковій залозі, яєчниках, слинних залозах, шлунку та легенях [10]. У низці експериментальних досліджень доведено, що наявність TMPRSS2 пов'язана з протеолітичною активацією вірусів грипу A [13], H1N1, H3N2 та H7N9 у мишей [14, 15]. В інших роботах, представлених у відкритому доступі ще у 2011-2013 рр., доведено здатність TMPRSS2 активувати S-білок коронавірусів тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) [16, 17] і близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), тобто вірусів, які є надзвичайно патогенними для людини [18]. Подібні дані отримано щодо SARS-CoV-2: результати огляду підтверджують важливу роль TMPRSS2 в активації S-білка цього збудника, сприянні проникненню та поширенню його в клітинах організму-господаря [19]. Доведено, що спільна експресія TMPRSS2 з рецептором ACE2 асоційована з посиленням проникнення SARS-CoV-2 (рис. 1), а сама TMPRSS2 є важливою протеазою для реплікації цього вірусу [19]. Протягом останнього року опубліковано декілька метааналізів, у яких підтверджується прямий зв'язок між наявністю TMPRSS2 і тяжким перебігом COVID-19 [20, 21]; автори зазначених робіт пропонують використовувати TMPRSS2 як прогностичний маркер тяжкого перебігу COVID-19 [20, 21].

Інгібітор TMPRSS2 – ε-амінокапронова кислота

З огляду на значущість експресії TMPRSS2 для проникнення SARS-CoV-2 в організм людини та розвитку наступних етапів захворювання, науковці намагаються знайти ліки, за допомогою яких можна заблокувати зазначений рецептор [10, 22-26]. Протягом останнього десятиліття було описано широкий спектр інгібіторів TMPRSS2, в який входять кемостат, нафамостат, бромгексин, хлорид амонію, апротинін, улінастатин, гепарин, транексамова кислота, ε-амінокапронова кислота (АКК), хлорохін [10, 22, 24-26]. Більшість із цих препаратів спрямована на блокування протеолітичної активності TMPRSS2, хоча також розробляються агенти, здатні знижувати його експресію або біосинтез. Серед перелічених відомих інгібіторів TMPRSS2 особливу увагу привертає АКК [24, 26], яка комерційно доступна в багатьох країнах і протягом багатьох років використовується для корекції станів, пов'язаних із підвищенням фібринолітичної активності, через її здатність конкурентно інгібувати активацію плазміногена [24, 26, 27]. Крім цього, АКК має противірусну активність: вона гальмує підвищення протеолізу та блокує проникнення вірусів грипу А та В, парагрипу й аденовірусів у клітини [28-35]. Спочатку зазначені властивості було зареєстровано в експериментальних роботах, переважно на мишах: АКК чинила противірусний вплив щодо вірусу грипу H1N1 [29], аденовірусу [28, 30, 31]. Трохи пізніше доведено ефективність АКК у лікуванні грипу в дітей: її призначення скорочувало тривалість персистенції антигенів вірусу грипу в епітелії носоглотки та зменшувало тривалість симптомів захворювання в 1,5-2 рази [32].

Вітчизняні вчені провели цілу низку експериментальних і клінічних досліджень, у яких доведено етіотропну та патогенетичну ефективність АКК у разі грипу [33]. Згодом Державний фармакологічний центр Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України офіційно дозволив використовувати АКК для профілактики та лікування грипу, гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) в дорослих і дітей, включно з немовлятами першого року життя [34]. Згідно з інструкцією противірусні схеми терапії передбачають пероральне, внутрішньовенне, назальне або інгаляційне застосування препарату [27, 34]. Включення АКК до схеми лікування грипу, ГРВІ в дітей і новонароджених сприяє зменшенню тривалості симптомів інтоксикації, зниженню вираженості катаральних явищ і лихоманки, скороченню кількості ускладнень [35]. Комбіноване застосування АКК з іншими противірусними засобами (інгібіторами нейрамінідази) забезпечує посилення противірусної дії, тобто спостерігається синергічний ефект, а одночасне призначення АКК з антибіотиком асоціюється з посиленням антибактеріального впливу [35].

Експериментальна частина

Наведені дані стали підґрунтям для вивчення противірусної активності АКК щодо SARS-CoV-2. Дослідження виконано на базі Інституту Пастера, всесвітньо відомого своїми передовими науковими роботами в галузі мікробіології, інфекційних захворювань і виготовлення вакцин.

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

Мета дослідження – встановити наявність противірусної активності в АКК щодо ізолятів SARS-CoV-2 *in vitro*.

Матеріали та методи

Як досліджувані зразки вірусу використали два ізоляти SARS-CoV-2 (B.1.1.7 та FFM7), які були виділені з носоглотки хворих на підтверджену COVID-19. Отримані таким чином штами SARS-CoV-2 двократно послідовно культивували в культури клітин Caco-2 (два пасажі) та зберігали при температурі -80 °C. Титри вірусу визначали як TCID50/мл (50 % інфекційна доза для культури клітин) в конфлюентних клітинах; обидва ізоляти були ідентифіковані, їхні послідовності є загальнодоступними на сайті GISAID.org.

Кожним отриманим патогеном окремо інфікували культури клітин лінії аденокарциноми товстого кишківника людини Caco-2 та клітини епітеліальної аденокарциноми легень Calu-3, а потім обробляли зростальними концентраціями АКК: в експерименті використовували шість різних розведень АКК (50; 25; 12,5; 6,25; 3,1 та 1,56 мг/мл). Розчин АКК додавали в три різні періоди часу: за 2 години до введення ізоляту вірусу, одночасно зі введенням SARS-CoV-2 або після абсорбції вірусу (інкубацію вірусу здійснювали протягом 1 години на клітинному моношарі).

Імуногістохімічне дослідження, під час якого визначали наявність або відсутність вірусного S-білка, виконували через 24 години після інфікування. Як критерій ефективності досліджуваного препарату використовували напівмаксимальну концентрацію (EC50; вміст АКК, який сприяє 50 % інгібуванню розмноження вірусу) та 50 % цитотоксичну концентрацію (CC50; концентрація АКК, яка знижувала життєздатність клітин на 50 % порівняно з контролем, тобто необробленими клітинами); CC50 визначали через 24 та 48 годин після введення SARS-CoV-2 у культури тканин. Також оцінювали цитопатогенний ефект (ЦПЕ) вірусу. Візуальну оцінку ЦПЕ здійснювали через 48 годин після інфікування шляхом дворазового незалежного визначення. Додатково розраховували терапевтичний індекс (TI), який демонструє відносну безпеку препарату; його визначали в кожному випадку дослідження за допомогою відношення CC50 до EC50.

Із метою правильного трактування отриманих даних і формування правомірних висновків застосовували загальноприйняту статистичну обробку отриманих результатів: усі значення представлені у вигляді середнього ± стандартного відхилення; стандартне відхилення розраховували за даними принаймні трьох експериментів. Порівняння двох груп здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента, трьох і більше груп – за методом ANOVA.

Результати та їх обговорення

Визначення EC50 шляхом імуногістохімічного дослідження (рис. 2), а також візуального визначення ЦПЕ (рис. 3) у культурах клітин Caco-2 та Calu-3 дало змогу підтвердити

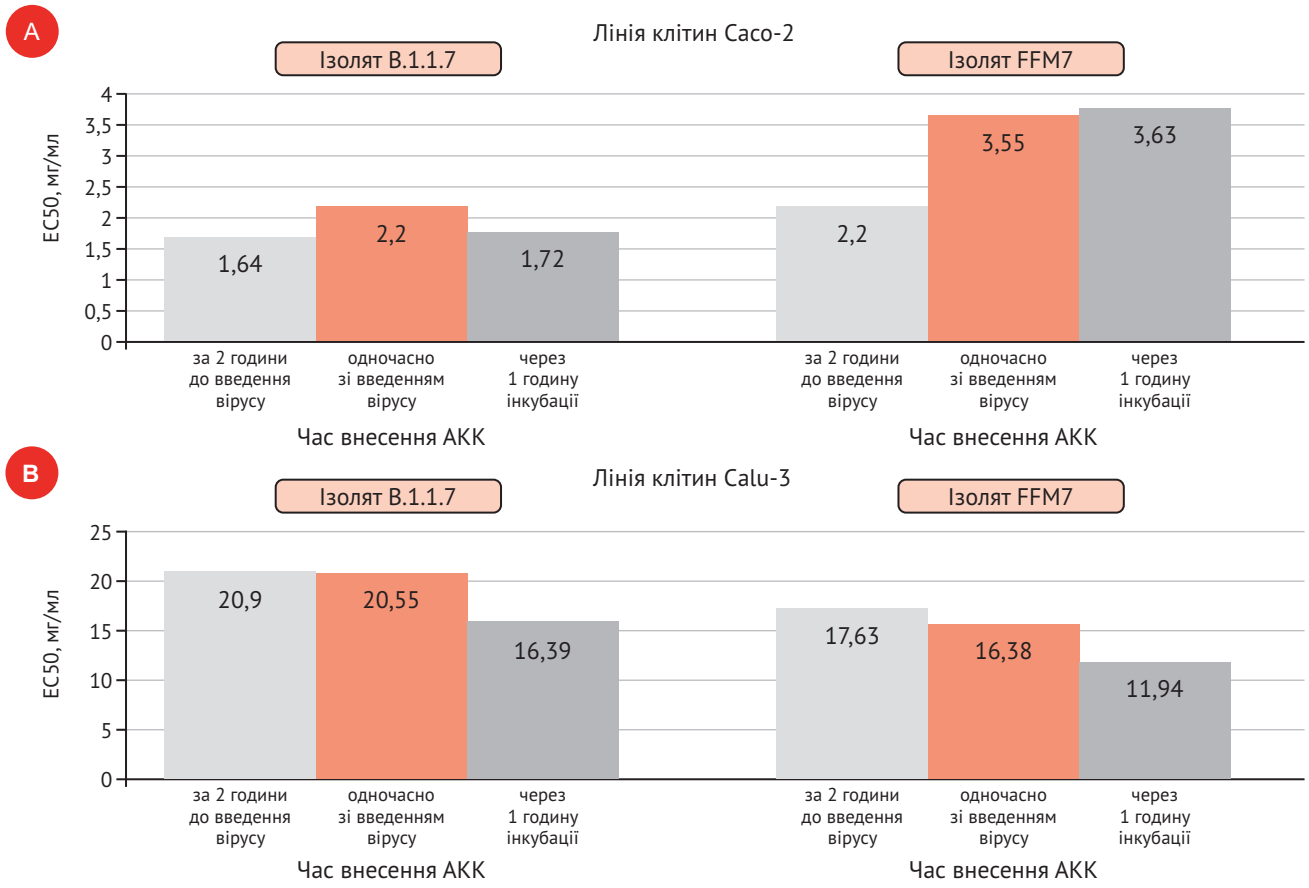

Рис. 2. Противірусна активність АКК проти штамів SARS-CoV-2 *in vitro* за результатами імуногістохімічного дослідження (власні дані)

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

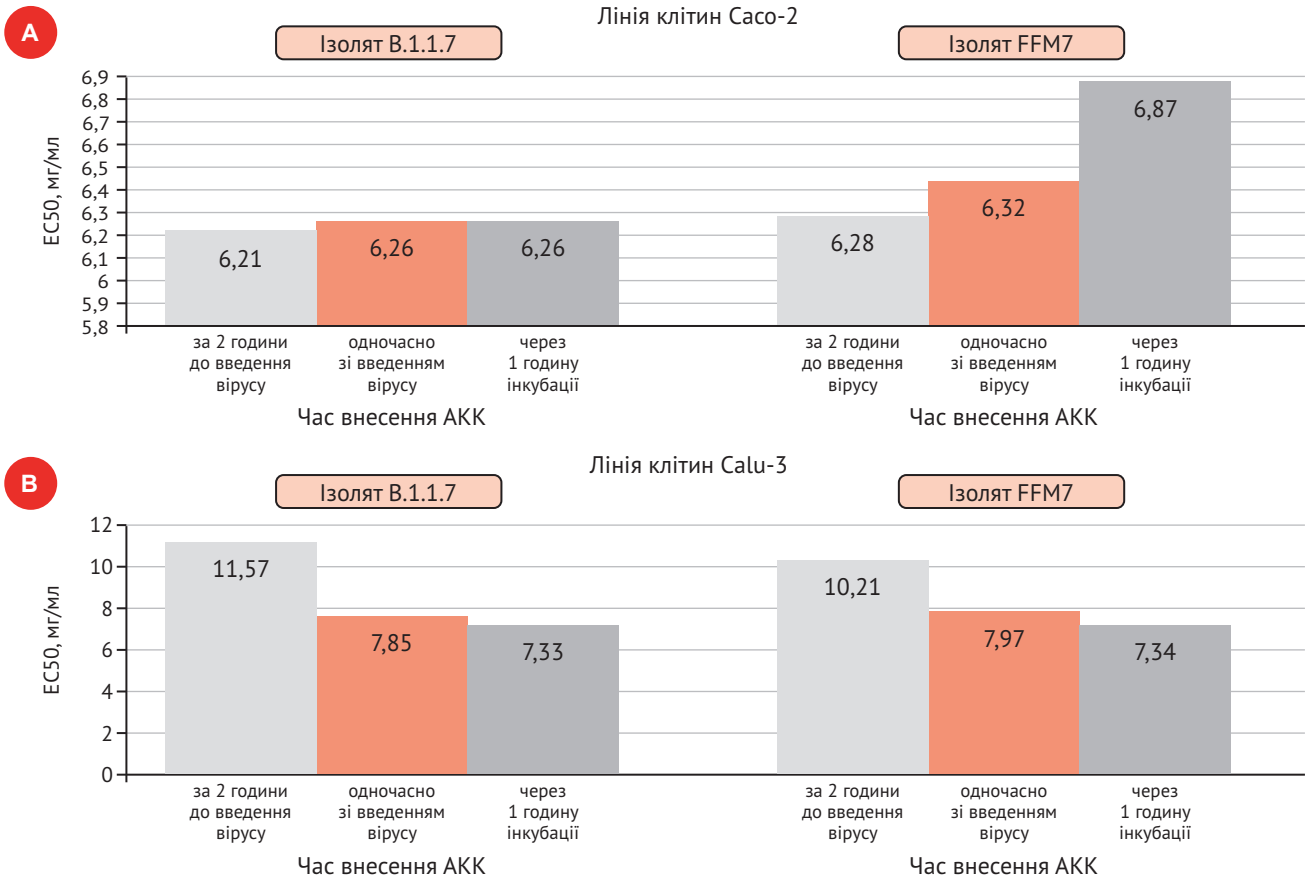

Рис. 3. Противірусна активність АКК проти штамів SARS-CoV-2 *in vitro* на підставі оцінки ЦПЕ (власні дані)

наявність у АКК противірусної дії щодо SARS-CoV-2, а саме щодо обох досліджуваних ізолятів (B.1.1.7 та FFM7). За допомогою імуногістохімічного аналізу визначено середнє значення EC50 для АКК, яке в лінії клітин Caco-2 становило 2,5 мг/мл, а в культурі клітин Calu-3 – 17,3 мг/мл. Середнє значення EC50, розраховане під час оцінки ЦПЕ, в клітинах Caco-2 дорівнювало 6,4 мг/мл, у культурі Calu-3 – 8,7 мг/мл. Отже, противірусна активність АКК констатована в лінії клітин як Caco-2, так і Calu-3.

Під час визначення CC50 у культурі клітин Caco-2 незалежно від застосованого методу оцінки противірусної активності АКК (імуногістохімічний, ЦПЕ) та часу проведення розрахунку (після 24 або 48 годин інкубації) отримали результат >50 мг/мл. У культурі клітин Calu-3 показник CC50 через 24 години інкубації становив 37,57 мг/мл, через 48 годин – 41,29 мг/мл, незалежно від методики аналізу противірусної дії АКК. Ці дані дали змогу стверджувати, що противірусна активність досліджуваного засобу проявлялася при застосуванні нетоксичних концентрацій препарату та не залежала від часу внесення АКК (до введення вірусу, одночасно з патогеном, після 1 години інкубації).

Дослідники також розрахували TI, за яким оцінювали відносну безпеку АКК. Нагадаємо: що більше співвідношення між токсичною й ефективною дозами, то безпечнішим вважається препарат. Велике терапевтичне співвідношення означає, що для розвитку шкідливого впливу людині доведеться багато разів приймати ефективну дозу лікарського засобу. За умови низького TI (наприклад, <2) чинники, які зазвичай є клінічно несуттєвими (невеликі помилки в дозуванні, взаємодія лікарських препаратів з їжею, іншими ліками), можуть спровокувати розвиток шкідливих і небажаних клінічних ефектів. TI розраховували для кожного ізоляту, кожного часу внесення АКК та методу оцінки противірусної активності. TI для штаму B.1.1.7 у лінії клітин Caco-2 коливався в межах 22,7-30,5 та 8,0-8,1 при використанні, відповідно, імуногістохімічного методу та візуальної оцінки ЦПЕ. У лінії клітин Calu-3 значення TI, розраховані після визначення ЦПЕ, були дещо менше – 3,6-5,6; один раз зафіксовано низький показник TI (1,8) під час імуногістохімічного дослідження. TI для штаму FMM7 у всіх випадках перевищував рівень 2,0 та коливався в межах 2,1-22,7.

На підставі отриманих даних автори зробили висновок щодо відносної безпечності АКК та рекомендували продовжити дослідження противірусних властивостей препарату щодо SARS-CoV-2 *in vivo* на лабораторних тваринах.

Наведені результати експериментального дослідження, що підтвердили противірусну дію АКК щодо SARS-CoV-2, можна пояснити здатністю препарату інгібувати протеолітичну активність TMPRSS2 [10, 24, 26]. Наявність у АКК різноманітних форм випуску, які дають змогу вводити медикамент не тільки перорально та внутрішньовенно, а також інгаляційно й інтраназально,

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

є додатковою перевагою. Нині панує думка, що неефективність багатьох ліків, які показали багатонадійні результати в доклінічних дослідженнях щодо COVID-19, пов'язана зі створенням ними недостатньої концентрації в тканині легень, головному «таргетному» місці для інфекції SARS-CoV-2, при застосуванні перорального або внутрішньовенного шляху введення препаратів [36, 37]. Використання вищих ефективних доз, уведених цими шляхами, може призвести до розвитку несприятливих побічних ефектів. Тому інгаляційну доставку ліків проти SARS-CoV-2 вважають результативним підходом у лікуванні COVID-19, який дає змогу знизити дозування одночасно зі створенням більших концентрацій ліків у легенях [36, 37]. Результати деяких метааналізів підтверджують доцільність інгаляційного введення противірусних засобів [38], кортикостероїдів [39, 40], а також інтраназального застосування ліків і вакцин [41]. Висловлюється припущення, що інгаляційне введення інгібіторів TMPRSS2 може ефективніше пригнічувати SARS-CoV-2, ніж традиційне системне застосування [22]. Одночасне призначення препаратів, які впливають на різні етапи життєвого циклу SARS-CoV-2, наприклад інгібітора TMPRSS2 (АКК) з аналогом нуклеозидів або нейтралізувальними антитілами, являє собою багатонадійну стратегію в боротьбі з COVID-19 [22].

Висновки

1. Пандемія SARS-CoV-2 продовжує чинити вагомий тиск на систему охорони здоров'я всього світу. Нині триває пошук нових і перепрофілювання наявних ліків для боротьби з COVID-19.
2. TMPRSS2 є одним із найважливіших ферментів, який забезпечує проникнення SARS-CoV-2 у клітини організму людини та зумовлює їх інфікування; розроблення ліків, здатних інгібувати TMPRSS2, вважається привабливою стратегією сучасного лікування COVID-19.
3. АКК, відома як інгібітор TMPRRS2 та схвалена МОЗ України для лікування грипу та ГРВІ, має противірусні властивості щодо SARS-CoV-2.
4. У межах експериментального дослідження, виконаного в Інституті Пастера, доведено противірусну активність АКК щодо SARS-CoV-2 (ізолятів B.1.1.7, FFM7) у культурах клітин Caco-2 та Calu-3.
5. Противірусна дія АКК проявлялася на тлі застосування нетоксичних концентрацій препарату та не залежала від моменту його введення (до внесення вірусу, одночасно з патогеном, після 1 години інкубації SARS-CoV-2).
6. АКК, інгібітор TMPRRS2, може стати новим терапевтичним засобом для лікування COVID-19; потрібно продовжити вивчення противірусних властивостей препарату щодо SARS-CoV-2 *in vivo*.

Література

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2019; 382 (8): 727-733.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying. 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 536-544.
3. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 17 August 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2022.
4. Rudiansyah M., Jasim S.A., Mohammad Pour Z.G., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) update: from metabolic reprogramming to immunometabolism. *J. Med. Virol*. 2022; 94 (10): 4611-4627. doi: 10.1002/jmv.27929.
5. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants; 2022 Aug 11 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants.
6. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 85, published 29 March 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://deadline.com/wp-content/uploads/2022/03/20220329_Weekly_Epi_Update_85.pdf.
7. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 105, published 17 August 2022 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20220817_weekly_epi_update_105.pdf?sfvrsn=cfeb4c18_3&download=true.
8. Cao Z., Wu Y., Faucon E., Sabatier J.M. SARS-CoV-2 & COVID-19: key-roles of the 'renin-angiotensin' system / vitamin D impacting drug and vaccine developments. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2020; 20 (3): 348-349. doi: 10.2174/1871526520999200505174704.
9. Watanabe Y., Allen J.D., Wrapp D., McLellan J.S., Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science.* 2020; 369 (6501): 330-333. doi: 10.1126/science.abb9983.
10. Mantzourani C., Vasilakaki S., Gerogianni V.E., Kokotos G. The discovery and development of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) inhibitors as candidate drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Opin. Drug Discov.* 2022; 17 (3): 231-246. doi: 10.1080/17460441.2022.2029843.
11. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367 (6483): 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
12. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271-280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
13. Donaldson S.H., Hirsh A., Li D.C., et al. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (10): 8338-8345.
14. Hatesuer B., Bertram S., Mehnert N., et al. TMPRSS2 is essential for influenza H1N1 virus pathogenesis in mice [published correction appears in PLoS Pathog. 2014 Sep; 10 (9): e1004435]. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (12): e1003774. doi: 10.1371/journal.ppat.1003774.
15. Sakai K., Ami Y., Tahara M., et al. The host protease TMPRSS2 plays a major role in in vivo replication of emerging H7N9 and seasonal influenza viruses. *J. Virol.* 2014; 88 (10): 5608-5616. doi: 10.1128/JVI.03677-13.
16. Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J. Virol.* 2011; 85 (2): 873-882. doi: 10.1128/JVI.02062-10.
17. Glowacka I., Bertram S., Müller M.A., et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011; 85 (9): 4122-4134. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
18. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2013; 87 (23): 12552-12561. doi: 10.1128/JVI.01890-13.
19. Chaves-Medina M.J., Gómez-Ospina J.C., García-Perdomo H.A. Molecular mechanisms for understanding the association between TMPRSS2 and beta coronaviruses SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV infection: scoping review. *Arch. Microbiol.* 2021; 204 (1): 77. doi: 10.1007/s00203-021-02727-3.
20. Dobrijevic Z., Robajac D., Gligorijevic N., et al. The association of ACE1, ACE2, TMPRSS2, IFITM3 and VDR polymorphisms with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *EXCLI J.* 2022; 21: 818-839. doi: 10.17179/excli2022-4976.
21. Saengsiwaritt W., Jittikoon J., Chaikledkaew U., Udomsinprasert W. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: a systematic review with meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2022; 32 (4): e2323. doi: 10.1002/rmv.2323.
22. Wettstein L., Kirchhoff F., Münch J. The transmembrane protease TMPRSS2 as a therapeutic target for COVID-19 treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1351. doi: 10.3390/ijms23031351.

References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2019; 382 (8): 727-733.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying. 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 536-544.
3. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 17 August 2022. Available at: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2022.
4. Rudiansyah M., Jasim S.A., Mohammad Pour Z.G., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) update: from metabolic reprogramming to immunometabolism. *J. Med. Virol.* 2022; 94 (10): 4611-4627. doi: 10.1002/jmv.27929.
5. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants; 2022 Aug 11. Available at: https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants.
6. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 85, published 29 March 2022. Available at: https://deadline.com/wp-content/uploads/2022/03/20220329_Weekly_Epi_Update_85.pdf.
7. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 105, published 17 August 2022. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20220817_weekly_epi_update_105.pdf?sfvrsn=cfeb4c18_3&download=true.
8. Cao Z., Wu Y., Faucon E., Sabatier J.M. SARS-CoV-2 & COVID-19: key-roles of the 'renin-angiotensin' system / vitamin D impacting drug and vaccine developments. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2020; 20 (3): 348-349. doi: 10.2174/1871526520999200505174704.
9. Watanabe Y., Allen J.D., Wrapp D., McLellan J.S., Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science.* 2020; 369 (6501): 330-333. doi: 10.1126/science.abb9983.
10. Mantzourani C., Vasilakaki S., Gerogianni V.E., Kokotos G. The discovery and development of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) inhibitors as candidate drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Opin. Drug Discov.* 2022; 17 (3): 231-246. doi: 10.1080/17460441.2022.2029843.
11. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367 (6483): 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
12. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271-280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
13. Donaldson S.H., Hirsh A., Li D.C., et al. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (10): 8338-8345.
14. Hatesuer B., Bertram S., Mehnert N., et al. TMPRSS2 is essential for influenza H1N1 virus pathogenesis in mice [published correction appears in PLoS Pathog. 2014 Sep; 10 (9): e1004435]. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (12): e1003774. doi: 10.1371/journal.ppat.1003774.
15. Sakai K., Ami Y., Tahara M., et al. The host protease TMPRSS2 plays a major role in in vivo replication of emerging H7N9 and seasonal influenza viruses. *J. Virol.* 2014; 88 (10): 5608-5616. doi: 10.1128/JVI.03677-13.
16. Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J. Virol.* 2011; 85 (2): 873-882. doi: 10.1128/JVI.02062-10.
17. Glowacka I., Bertram S., Müller M.A., et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011; 85 (9): 4122-4134. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
18. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2013; 87 (23): 12552-12561. doi: 10.1128/JVI.01890-13.
19. Chaves-Medina M.J., Gómez-Ospina J.C., García-Perdomo H.A. Molecular mechanisms for understanding the association between TMPRSS2 and beta coronaviruses SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV infection: scoping review. *Arch. Microbiol.* 2021; 204 (1): 77. doi: 10.1007/s00203-021-02727-3.
20. Dobrijevic Z., Robajac D., Gligorijevic N., et al. The association of ACE1, ACE2, TMPRSS2, IFITM3 and VDR polymorphisms with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *EXCLI J.* 2022; 21: 818-839. doi: 10.17179/excli2022-4976.
21. Saengsiwaritt W., Jittikoon J., Chaikledkaew U., Udomsinprasert W. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: a systematic review with meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2022; 32 (4): e2323. doi: 10.1002/rmv.2323.
22. Wettstein L., Kirchhoff F., Münch J. The transmembrane protease TMPRSS2 as a therapeutic target for COVID-19 treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1351. doi: 10.3390/ijms23031351.

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

23. Dos Santos Nascimento I.J., da Silva-Júnior E.F., de Aquino T.M. Molecular modeling targeting transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) as an alternative drug target against coronaviruses. *Curr. Drug Targets*. 2022; 23 (3): 240-259. doi: 10.2174/1389450122666210809090909.
24. Kaur U., Chakrabarti S.S., Ojha B., et al. Targeting host cell proteases to prevent SARS-CoV-2 invasion. *Curr. Drug Targets.* 2021; 22 (2): 192-201. doi: 10.2174/1389450121666200924113243.
25. Malik S., Gupta A., Zhong X., et al. Emerging therapeutic modalities against COVID-19. *Pharmaceuticals.* 2020; 13 (8): 188. doi: 10.3390/ph13080188.
26. Abd El Hadi S.R., Zien El-Deen E.E., Bahaa M.M., et al. COVID-19: vaccine delivery system, drug repurposing and application of molecular modeling approach. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021; 15: 3313-3330. doi: 10.2147/DDDT.S320320.
27. Інструкція до амінокапронової кислоти. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41070.
28. Steinmetzer T., Hardes K. The antiviral potential of host protease inhibitors. 2018. In: Böttcher-Friebertshäuser E., Garten W., Klenk H. (eds.). Activation of viruses by host proteases. *Springer, Cham.* doi: 10.1007/978-3-319-75474-1_11.
29. Kremerman I.B., Priĭmiagi L.S., Lozitskiĭ V.P., Tefanova V.T. Экспериментальное изучение профилактической противогриппозной и интерферон-индуцирующей активности эпсилон-аминокапроновой кислоты. *Antibiot. Khimioter.* 1988; 33 (1): 63-67.
30. Nosach L., Dyachenko N., Zhovnovataya V., et al. Inhibition of proteolytic processing of adenoviral proteins by epsilon-aminocaproic acid and ambenum in adenovirus-infected cells. *Acta Biochim. Pol.* 2002; 49 (4): 1005-1012.
31. Serkedjieva J., Nikolova E., Kirilov N. Synergistic inhibition of influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virol.* 2010; 54 (2): 137-145. doi: 10.4149/av_2010_02_137.
32. Zhirnov O.P., Ovcharenko A.V., Bukrinskaia A.G., et al. Противовирусное и терапевтическое действия ингибиторов протеаз при вирусных инфекциях: экспериментальные и клинические наблюдения. *Vopr. Virusol.* 1984; 29 (4): 491-497.
33. Lozitskiĭ V.P., Fedchuk A.S., Puzis L.E., et al. Участие системы протеолиза в реализации вирулентности вируса гриппа и развитии инфекционного процесса; противовирусное действие ингибиторов протеаз. *Vopr. Virusol.* 1987; 32 (4): 413-419.
34. Lozitsky V.P., Fedchuk A.S., Gridina T.L., Pozdnyakov S.V. The use of aminocaproic acid for the prevention and treatment of influenza and acute viral respiratory infections. *Ukrainian Journal of Chemotherapy.* 2010; 1-2 (23): 74-77.
35. Lozitsky V., Fedchuk A., Grydina T., et al. Proteolysis inhibitor ε-aminocaproic acid as effective drug for prevention and treatment of influenza, other acute respiratory viral infections and their bacterial complications (2015) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/7670/Lozitsky.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
36. Caracciolo M., Correale P., Mangano C., et al. Efficacy and effect of inhaled adenosine treatment in hospitalized COVID-19 patients. *Front. Immunol.* 2021; 12: 613070. Published 2021 Mar 18. doi: 10.3389/fimmu.2021.613070.
37. Saha T., Quiñones-Mateu M.E., Das S.C. Inhaled therapy for COVID-19: considerations of drugs, formulations and devices. *Int. J. Pharm*. 2022; 624: 122042. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122042.
38. Sahin G., Akbal-Dagistan O., Culha M., et al. Antivirals and the potential benefits of orally inhaled drug administration in COVID-19 treatment. *J. Pharm. Sci.* 2022; S0022-3549(22)00248-9. doi: 10.1016/j.xphs.2022.06.004.
39. Chen C.H., Wang C.Y., Wang Y.H., et al. The effect of inhaled corticosteroids on the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2022; 15 (5): 593-600. doi: 10.1080/17512433.2022.2094769.
40. Lee T.C., Bortolussi-Courval É., Belga S., et al. Inhaled corticosteroids for outpatients with COVID-19: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (5): 2102921. doi: 10.1183/13993003.02921-2021.
41. Xi J., Lei L.R., Zouzas W., April Si X. Nasally inhaled therapeutics and vaccination for COVID-19: developments and challenges. *Med. Comm.* (2020). 2021; 2 (4): 569-586. doi: 10.1002/mco2.101.

23. Dos Santos Nascimento I.J., da Silva-Júnior E.F., de Aquino T.M. Molecular modeling targeting transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) as an alternative drug target against coronaviruses. *Curr. Drug Targets*. 2022; 23 (3): 240-259. doi: 10.2174/1389450122666210809090909.
24. Kaur U., Chakrabarti S.S., Ojha B., et al. Targeting host cell proteases to prevent SARS-CoV-2 invasion. *Curr. Drug Targets.* 2021; 22 (2): 192-201. doi: 10.2174/1389450121666200924113243.
25. Malik S., Gupta A., Zhong X., et al. Emerging therapeutic modalities against COVID-19. *Pharmaceuticals.* 2020; 13 (8): 188. doi: 10.3390/ph13080188.
26. Abd El Hadi S.R., Zien El-Deen E.E., Bahaa M.M., et al. COVID-19: vaccine delivery system, drug repurposing and application of molecular modeling approach. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021; 15: 3313-3330. doi: 10.2147/DDDT.S320320.
27. Instruktsiia do aminokapronovoi kysloty. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy [Instructions for aminocaproic acid. Normative and directive documents of the Ministry of Health of Ukraine]. Available at: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41070.
28. Steinmetzer T., Hardes K. The antiviral potential of host protease inhibitors. 2018. In: Böttcher-Friebertshäuser E., Garten W., Klenk H. (eds.). Activation of viruses by host proteases. *Springer, Cham.* doi: 10.1007/978-3-319-75474-1_11.
29. Kremerman I.B., Priĭmiagi L.S., Lozitskiĭ V.P., Tefanova V.T. Eksperimentalnoe izuchenie profilakticheskoĭ protivogrippoznoĭ i interferon-indutsiruiushcheĭ aktivnosti épsilon-aminokapronovoĭ kisloty [Experimental study of the prophylactic anti-influenza and interferon-inducing activity of epsilon-aminocaproic acid]. *Antibiot. Khimioter.* 1988; 33 (1): 63-67.
30. Nosach L., Dyachenko N., Zhovnovataya V., et al. Inhibition of proteolytic processing of adenoviral proteins by epsilon-aminocaproic acid and ambenum in adenovirus-infected cells. *Acta Biochim. Pol.* 2002; 49 (4): 1005-1012.
31. Serkedjieva J., Nikolova E., Kirilov N. Synergistic inhibition of influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virol.* 2010; 54 (2): 137-145. doi: 10.4149/av_2010_02_137.
32. Zhirnov O.P., Ovcharenko A.V., Bukrinskaia A.G., et al. Protivovirusnoe i terapevticheskoe deĭstviya ingibitorov proteaz pri virusnykh infektsiiakh: éksperimentalnye i klinicheskie nabliudeniia [Antiviral and therapeutic action of protease inhibitors in viral infections: experimental and clinical observations]. *Vopr. Virusol.* 1984; 29 (4): 491-497.
33. Lozitskiĭ V.P., Fedchuk A.S., Puzis L.E., et al. Uchastie sistemy proteoliza v realizatsii virulentnosti virusa grippa i razvitii infektsionnogo protsessa; protivovirusnoe deĭstvie ingibitorov proteaz [Participation of the proteolysis system in promoting the virulence of the influenza virus and development of the infectious process; the antiviral effect of protease inhibitors]. *Vopr. Virusol.* 1987; 32 (4): 413-419.
34. Lozitsky V.P., Fedchuk A.S., Gridina T.L., Pozdnyakov S.V. The use of aminocaproic acid for the prevention and treatment of influenza and acute viral respiratory infections. *Ukrainian Journal of Chemotherapy.* 2010; 1-2 (23): 74-77.
35. Lozitsky V., Fedchuk A., Grydina T., et al. Proteolysis inhibitor ε-aminocaproic acid as effective drug for prevention and treatment of influenza, other acute respiratory viral infections and their bacterial complications (2015). Available at: https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/7670/Lozitsky.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
36. Caracciolo M., Correale P., Mangano C., et al. Efficacy and effect of inhaled adenosine treatment in hospitalized COVID-19 patients. *Front. Immunol.* 2021; 12: 613070. Published 2021 Mar 18. doi: 10.3389/fimmu.2021.613070.
37. Saha T., Quiñones-Mateu M.E., Das S.C. Inhaled therapy for COVID-19: considerations of drugs, formulations and devices. *Int. J. Pharm*. 2022; 624: 122042. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122042.
38. Sahin G., Akbal-Dagistan O., Culha M., et al. Antivirals and the potential benefits of orally inhaled drug administration in COVID-19 treatment. *J. Pharm. Sci.* 2022; S0022-3549(22)00248-9. doi: 10.1016/j.xphs.2022.06.004.
39. Chen C.H., Wang C.Y., Wang Y.H., et al. The effect of inhaled corticosteroids on the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2022; 15 (5): 593-600. doi: 10.1080/17512433.2022.2094769.
40. Lee T.C., Bortolussi-Courval É., Belga S., et al. Inhaled corticosteroids for outpatients with COVID-19: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (5): 2102921. doi: 10.1183/13993003.02921-2021.
41. Xi J., Lei L.R., Zouzas W., April Si X. Nasally inhaled therapeutics and vaccination for COVID-19: developments and challenges. *Med. Comm.* (2020). 2021; 2 (4): 569-586. doi: 10.1002/mco2.101.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Жанна К'яраваллі
Інженер-дослідник Інституту Пастера (основний центр хемогеномного та біологічного скринінгу, C2RT, відділи клітинної біології й інфекції та структурної біології й хімії).
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9135-4565

Анн Юар де Верней
Інститут Пастера, основний центр хемогеномного та біологічного скринінгу, C2RT, відділи клітинної біології й інфекції та структурної біології й хімії.

Осійчук Вікторія
Начальник відділу доклінічних і клінічних досліджень, ТОВ «Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм».
19, вул. Святослава Хороброго, м. Київ, 03151, Україна.

Голишкін Дмитро
Головний спеціаліст із доклінічних досліджень, ТОВ «Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм».
Д-р філософії.
19, вул. Святослава Хороброго, м. Київ, 03151, Україна.

Дзюблик Олександр Ярославович
Завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук, професор.
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5751-684X

Гуменюк Микола Іванович
Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук, професор.
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Денисов Олексій Сергійович
Виконавчий директор Громадської спілки «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO
Денисов Олексій Сергійович
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
E-mail: info@incure.info

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-5-12

Jeanne Chiaravalli
Research engineer of the Institut Pasteur (chemogenomic and biological screening core facility, C2RT, departments of cell biology & infection and of structural biology & chemistry).
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9135-4565

Anne Huard de Verneuil
Institut Pasteur, chemogenomic and biological screening core facility, C2RT, departments of cell biology & infection and of structural biology & chemistry.

Osiichuk Viktoriia
Head of preclinical and clinical trials department, R&D Unit, Pharmaceutical corporation "Yuria-Pharm" LLC.
19, Sviatoslava Khorobroho st., Kyiv, 03151, Ukraine.

Golyshkin Dmytro
Preclinical trials senior specialist, R&D Unit, Pharmaceutical corporation "Yuria-Pharm" LLC.
PhD.
19, Sviatoslava Khorobroho st., Kyiv, 03151, Ukraine.

Dziublyk Oleksandr Yaroslavovych
Head of the Department of technologies for the treatment of nonspecific lung diseases, SI "National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".
MD, professor.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5751-684X

Gumeniuk Mykola Ivanovych
Leading researcher of the Department of technologies of treatment of nonspecific lung diseases, SI "National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".
MD, professor.
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Denysov Oleksii Serhiiovych
Executive director of the Public union "Communicable diseases intensive care association" (INCURE).
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.