

© Коллектив авторов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.10.31-36>

Эффективность медицинского изделия на основе гипертонического раствора натрия хлорида (7%) и натрия гиалуроната (0,1%) на модели экспериментального фиброза легких

Е.Д. Семивеличенко¹, Д.Ю. Ивкин¹, С.В. Оковитый¹, В.Е. Карев²

¹ Санкт-Петербургский Государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Efficiency of a medical product based on hypertonic sodium chloride (7%) and sodium hyaluronate (0.1%) in experimental pulmonary fibrosis model

E.D. Semivelichenko¹, D.Yu. Ivkin¹, S.V. Okovity¹, V.E. Karev²

¹ St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

² Pediatric Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

Обоснование. В основе патогенеза легочного фиброза (как идиопатического, так и SARS-CoV-2-ассоциированного) лежат микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Это приводит к патологической реэпителизации, пролиферации фибробластов и синтезу избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса. В результате нормальная легочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью [1, 2]. Распространенность идиопатического легочного фиброза в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 4–7 случаев на 100 тыс. населения [3]. Легочный фиброз после COVID-19 может затрагивать около трети пациентов, госпитализированных с SARS-CoV-2 [4–8]. Ведущими препаратами, рассматриваемыми как потенциально эффективные, как при идиопатическом легочном фиброзе, так и после COVID-19, являются пирфенидон и нинтеданиб. Пирфенидон изучается в настоящее время в качестве антифибротического средства после COVID-19 в РКП [8]. Однако нинтеданиб производится только за границей, оба препарата имеют достаточно высокую стоимость, а их применение может быть ассоциировано с потенциальной гепатотоксичностью, что особенно нежелательно, поскольку дисфункция печени часто встречается у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9, 10]. В этих условиях поиск новых высокоэффективных и безопасных соединений, способных предотвращать или разрешать развитие фиброза легких, является актуальной задачей. Так, применение гипертонического раствора натрия в комбинации с гиалуроновой кислотой с учетом его неспецифических антибактериальных и противовирусных свойств может быть перспективным в комплексном лечении пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Цель исследования: изучение эффективности медицинского изделия на основе гипертонического раствора натрия хлорида (7%) и натрия гиалуроната (0,1%) [Ингасалин® форте] на блеомициновой модели фиброза легких.

Методы. Экспериментальное исследование проведено на аутбредных крысах-самцах массой 180–200 г. (n=30). Экспериментальную модель фиброза легких создавали однократным интратрахеальным введением животным блеомицина в дозе 5 мг/кг [11]. Гипертонический раствор натрия хлорида (7%) и натрия гиалуроната (0,1%) [Ингасалин® форте 7%] вводили животным ежедневно (2 раза в день) ингаляционно с помощью компрессорного небулайзера Delphinus F1000 (Flaet Nuova, Италия) в течение 28 дней. Данный путь введения соответствует пути введения испытуемого препарата человеку. На протяжении эксперимента еженедельно регистрировали массу тела и проводили клинический осмотр животных на открытой площадке. На 30-й день у животных всех групп осуществлено взятие крови для гематологического анализа с их последующей эвтаназией и вскрытием с целью регистрации признаков изменения внутренних органов. Органы фиксировали в 10%-ном забуференном растворе формалина для гистологического исследования.

Результаты. Выявлено, что по сравнению с группой без лечения в группе терапии медицинским изделием Ингасалин® форте частота развития интерстициальной пневмонии была в 3,3 раза реже, частота развития десквамативной пневмонии в 2,5 раза реже, а частота развития фиброза легких в 8 раз реже.

Заключение. Медицинское изделие Ингасалин® форте минимизирует выраженность интерстициально-десквамативных и фиброзных изменений в легких, вследствие чего может быть рекомендовано к дальнейшему изучению в качестве средства профилактики и лечения легочного фиброза.

Ключевые слов : фиброз легочный, SARS-CoV-2, Ингасалин® форте

Для цитирования: Семивеличенко Е.Д., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Карев В.Е. Эффективность медицинского изделия на основе гипертонического раствора натрия хлорида (7%) и натрия гиалуроната (0,1%) на модели экспериментального фиброза легких. Фарматека. 2022;29(10):31–36. doi: 10.18565/pharmateca.2022.10.31-36

Background. The pathogenesis of pulmonary fibrosis (both idiopathic and SARS-CoV-2-associated) is based on microdamages of the alveolar epithelium with impaired mechanisms of its regeneration. This leads to pathological re-epithelialization, fibroblast proliferation, and excess synthesis of extracellular matrix. As a result, the normal lung parenchyma is gradually replaced by fibrous tissue [1, 2]. The

prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in the Russian Federation is about 8–12 cases per 100,000 population, and the incidence is 4–7 cases per 100,000 population [3]. Pulmonary fibrosis after COVID-19 may affect about a third of patients hospitalized with SARS-CoV-2 [4–8]. Pirfenidone and nintedanib are the leading drugs considered as potentially effective in both idiopathic and post-COVID-19 pulmonary fibrosis. Pirfenidone is currently being studied as an antifibrotic agent after COVID-19 in an RCT [8]. However, nintedanib is produced only abroad, and both drugs are quite expensive, and their use may be associated with potential hepatotoxicity, which is especially undesirable, given the fact that liver dysfunction is common in patients infected with SARS-CoV-2 [9, 10]. Under these conditions, the search for new highly effective and safe compounds capable of preventing or resolving the development of pulmonary fibrosis is an urgent task. Thus, the use of hypertonic sodium solution in combination with hyaluronic acid, given its nonspecific antibacterial and antiviral properties, may be promising in the complex treatment of patients with SARS-CoV-2 infection.

Objective. Evaluation of the effectiveness of a medical product based on hypertonic sodium chloride (7%) and sodium hyaluronate (0.1%) [Ingasalin® forte] on a model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis.

Methods. An experimental study was carried out on outbred male rats weighing 180–200 g ($n=30$). An experimental model of pulmonary fibrosis was created by a single intratracheal administration of bleomycin at a dose of 5 mg/kg [11]. A hypertonic sodium chloride (7%) and sodium hyaluronate (0.1%) [Ingasalin® forte 7%] was administered to animals daily (2 times a day) by inhalation using a Delphinus F1000 compressor nebulizer (Flaem Nuova, Italy) for 28 days. This route of administration corresponds to the route of administration of the test product in humans. Throughout the experiment, body weight was recorded weekly and clinical examination of animals was carried out in an open area. On the 30th day, blood samples were taken from animals of all groups for hematological analysis, followed by euthanasia and autopsy in order to register signs of changes in internal organs. The organs were fixed in 10% buffered formalin for histological examination.

Results. It was found that the incidence of interstitial pneumonia was 3.3 times less common, the incidence of desquamative pneumonia was 2.5 less common, and the incidence of pulmonary fibrosis was 8 times less common in the group of therapy with the medical product Ingasalin® forte compared with the group without treatment.

Conclusion. The medical product Ingasalin® forte minimizes the severity of interstitial-desquamative and fibrotic changes in the lungs, it can be recommended for further study as a mean for prevention and treatment of pulmonary fibrosis.

Keywords: pulmonary fibrosis, SARS-CoV-2, Ingasalin® forte

For citations: Semivelichenko E.D., Ivkin D.Yu., Okovity S.V., Karev V.E. Efficiency of a medical product based on hypertonic sodium chloride (7%) and sodium hyaluronate (0.1%) in experimental pulmonary fibrosis model. *Farmateka*. 2022;29(10):31–36. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.10.31–36

Введение

По состоянию на июль 2022 г. более 567 млн человек были инфицированы SARS-CoV-2 во всем мире и 6,3 млн умерли [12]. Частота респираторных и функциональных нарушений после COVID-19 все еще обсуждается, но в нескольких исследованиях обнаружено уменьшение объема легких, снижение диффузионной способности легких и снижение толерантности к физической нагрузке после выписки из больницы [13, 16]. Одним из осложнений пневмонии COVID-19 и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является фиброз легких [5]. Хотя в настоящее время нет клинических данных о частоте и механизме легочного фиброза после COVID-19; по оценкам, он затрагивает около трети пациентов, госпитализированных с SARS-CoV-2 [4, 5, 7]. Это указывает на то, что совокупная распространенность среди госпитализированных и не госпитализированных пациентов может быть еще больше.

Поскольку примерно у 30% выживших после тяжелого острого респираторного синдрома 2003 г. и ближневосточного респираторного синдрома наблюдались стойкие рентгенологические и физиологические нарушения, соответствующие фиброзной болезни легких, следует ожидать, что последствия COVID-19 могут включать формирование у большой когорты лиц легочного фиброза и стойких потенциально прогрессирующих физиологических нарушений [6]. Развитие этого осложнения сопряжено с большими экономическими потерями в связи с временной утратой трудоспособности пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, сокращением потенциального дохода пациента и родственников, а также другими медицинскими расходами, например, на реабилитацию.

Еще одним заболеванием, сопряженным с развитием фиброза легких, является идиопатический легочный фиброз, распространенность которого

в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 4–7 случаев на 100 тыс. населения [3, 17].

В основе патогенеза легочного фиброза (как идиопатического, так и SARS-CoV-2-ассоциированного) лежат микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Это приводит к патологической реэпителизации, пролиферации фибробластов и синтезу избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса. В результате нормальная легочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью [1, 2].

Потенциальная роль антифибротической терапии предлагается на основе в основном неофициальных данных и предполагаемого сходства механизма фиброза легких после COVID-19 с идиопатическим легочным фиброзом [6]. К ведущим препаратам, имеющимся в терапевтической практике, рассматриваемым как потенциально

эффективные, относятся пирфенидон и нинтеданиб. Пирфенидон изучается в настоящее время в качестве антифибротического средства после COVID-19 с РКИ [8]. Однако пирфенидон имеет только одного отечественного производителя (оригинальный препарат имеет зарубежное производство), а нинтеданиб производится только за границей, оба имеют достаточно высокую стоимость, а их применение может быть ассоциировано с потенциальной гепатотоксичностью, что особенно нежелательно, поскольку дисфункция печени часто встречается у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9, 10].

В качестве других кандидатов рассматриваются тетралин [18], фучжэнхуаю (капсулы) в комбинации с ацетилцистеином [19], анлуохуаксан [20], амниотическая жидкость человека [21], мезенхимальные стволовые клетки [22], гипербарический кислород [23] и др. В этих условиях поиск новых высокоэффективных и безопасных соединений, способных предотвращать или разрешать развитие фиброза легких, остается актуальной задачей. Исследование, описанное в статье Г.С. Аникина и др. [34], показало, что применение Ингасалина® форте 7% через небулайзер в составе комплексной терапии в 3 раза быстрее по сравнению со стандартной терапией нормализует показатели сатурации уже на 5-й день лечения и значительно уменьшает одышку у пациентов с COVID-19.

Цель исследования: изучение эффективности медицинского изделия на основе гипертонического раствора натрия хлорида (7%) и натрия гиалуроната (0,1%) [Ингасалин® форте] на блеомициновой модели фиброза легких.

Методы

Исследование проведено на 30 аутобредных крысах-самцах массой 180–200 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл.). Содержание животных и все исследования проводили согласно требованиям решения Совета Евразийского Экономического Союза в сфере обращения лекарственных средств, Приказом Минздрава РФ № 199н «Об утверждении правил над-

лежащей лабораторной практики» от 01.04.2016, методическим указаниям по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press; Washington, D.C., 1996) и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 года по охране животных, используемых в научных целях и с одобрения биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (протокол биоэтической комиссии Rats-01-FIB-22).

Было сформировано 3 группы животных по 10 особей в каждой. Экспериментальную модель фиброза легких создавали однократным интратрахеальным введением животным блеомицина (NIPPON KAYAKU, Co. Ltd., Japan) в дозе 5 мг/кг [11]. В первую группу вошли интактные животные. Вторая группа – животные с экспериментальным фиброзом легких (патология без лечения). Животные третьей группы на фоне патологии получали ингаляции со 2-х суток после введения блеомицина ежедневно (2 раза в день) в течение 28 дней медицинского изделия Ингасалин® форте на основе гипертонического раствора натрия хлорида (7%) и натрия гиалуроната (0,1%) в объеме 5 мл/камеру (42,7 л) с помощью небулайзера Delphinus F1000 (Flaem Nuova, Италия).

Расчет доз препаратов для введения животным проводили при помощи коэффициентов пересчета доз для крысы и человека в зависимости от массы тела по методике Е.Л. Freireich (1966) [24] на основании данных инструкции по медицинскому применению.

На 30-й день животных выводили из эксперимента и проводили некропию. Легкие и сердце извлекали, помещали в 10%-ный забуференный формалин и фиксировали в течение 24 ч. Образцы тканей подвергали стандартной гистологической проводке в гистопроцессоре Thermo Scientific Excelsior AS (Thermo Shandon Limited, Англия), после чего заливали в парафин, на ротационном микротоме готовили срезы толщиной 3,0–3,5 мкм, помещали их на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эози-

ном. Аналитический этап работы проводили с использованием проходящего света и микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия).

Оценивали наличие интерстициальной пневмонии, десквамативной пневмонии и фиброза.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Prism 9.0.0 (GraphPad Software, США), значимость различий между распределениями частот встречаемости шкалированных гистологических оценок определяли с помощью расширенного точного теста Фишера с поправкой Холма–Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты и обсуждение

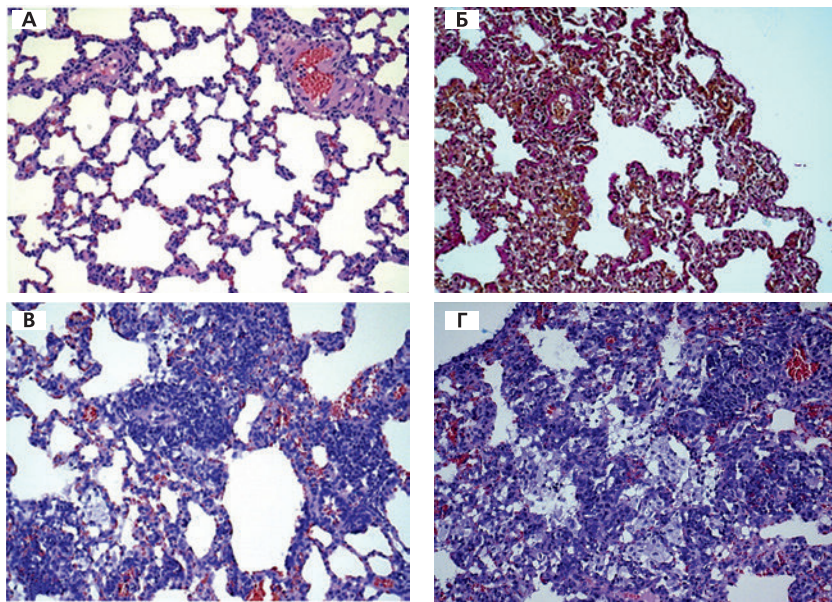
В проведенном исследовании интратрахеальное введение блеомицина привело к развитию интерстициальной пневмонии у всех животных в группе патологии без лечения, у 50% животных развилась десквамативная форма пневмонии, а пневмофиброз был выявлен у 8 из 10 животных.

Использование медицинского изделия [Инагасалин® форте 7%] у животных третьей группы на фоне патологии привело к выраженному терапевтическому эффекту: произошло снижение частоты развития интерстициальной пневмонии на 70%, десквамативной на 60% и фиброза на 87,5%.

Гистологическим исследованием установлено отсутствие патологических изменений легких у животных из группы интакта (рис. 1А), развитие выраженного диффузного пневмофиброза в исходе интерстициальной пневмонии (рис. 1Б) у животных из группы «Патология без лечения». Обычная интерстициальная пневмония характеризовалась неравномерным утолщением межалвеолярных перегородок за счет отека, очаговой или диффузно-очаговой инфильтрации их лимфоцитами, формированием разрастаний грануляционной ткани разной степени зрелости и неравномерно выраженным фиброзом межалвеолярных перегородок со снижением воздушности легочной ткани (рис. 1В). Такие изменения носили фокальный, мозаичный характер и имели разную степень выраженности. Для десквама-

Рисунок. Гистологические изменения легких у животных из исследованных групп.

А – Легкое без патологических изменений, группа интактных животных. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Б – Диффузно-очаговый фиброз легких, группа животных с патологией без лечения. Окраска по Ван Гизону, $\times 200$. В – Слабовыраженная интерстициальная пневмония, слабовыраженная десквамативная пневмония, группа животных с патологией без лечения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. Г – Умеренновыраженная интерстициальная пневмония, умеренно выраженная десквамативная пневмония, группа животных с патологией без лечения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.



тивной интерстициальной пневмонии была характерна распространенная десквамация клеток альвеолярного эпителия в просветы альвеол наряду с патологическими изменениями межальвеолярных перегородок в виде отека, инфильтрацией лимфоцитами и фиброза разной степени выраженности со значительным снижением воздушности легочной ткани (рис. 1Г).

По результатам гистологического анализа установлена частота возникновения патологических процессов в группах; данные представлены в таблице.

Вспомогательные средства для очищения дыхательных путей, такие как

гиперосмолярные средства, изменяют вязкость мокроты и/или усиливают мукоцилиарный клиренс. Установлено, что 7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида вызывает улучшение реологических свойств бронхиального секрета и облегчает его эвакуацию за счет нескольких механизмов. Благодаря наличию плотной гидратной оболочки у ионов натрия происходит активная регидратация бронхиального секрета вследствие усиления осмоса воды под действием ионов, содержащихся в растворе [25]. Это также способствует снижению вязкости и адгезивности бронхиального секрета.

Эффективность гипертонических растворов установлена в нескольких исследованиях, в т. ч. у больных муковисцидозом, у которых ингаляции 7%-ного раствора натрия хлорида вызывали улучшение качества жизни и снижение частоты обострений [26].

В клиническом исследовании у пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, применение 7%-ного раствора натрия хлорида в дополнение к физиотерапии по сравнению с физиологическим раствором привело к достоверному увеличению массы отделяемой мокроты, уменьшению ее вязкости и облегчению отделения мокроты. Эти благоприятные изменения ассоциировались с более выраженным увеличением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) у пациентов, получавших гипертонический раствор [27].

Те же авторы опубликовали результаты длительного рандомизированного перекрестного исследования, в котором сравнивали эффективность введения изотонического физиологического и гипертонического (7%) растворов для больных бронхоэктазами [28]. Применение гипертонического раствора по сравнению с изотоническим физиологическим раствором привело к увеличению ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких, улучшению качества жизни, а также к снижению частоты применения антибиотиков и обращений за неотложной помощью. Кроме того, при применении гипертонического раствора отмечено уменьшение вязкости мокроты и улучшение ее отделения.

Для улучшения переносимости гипертонического раствора предложено использовать гиалуроновую кислоту (ГК), которая усиливает гидратирующий эффект препарата, предупреж-

Таблица Частота возникновения патологических процессов в группах

Группы	Интерстициальная пневмония (interstitial pneumonia)	Десквамативная пневмония (desquamative pneumonia)	Фиброз легких (pulmonary fibrosis)
Интактные (Intact)	0/10 ($p=0,00001^*$)	0/10 ($p=0,01625^*$)	0/10 ($p=0,0003^*$)
Патология без лечения** (Pathology without treatment)	10/10	5/10	8/10
Ингасалин® форте (Ingasaline® forte)	3/10 ($p=0,00155^*$)	2/10 ($p=0,2035^*$)	1/10 ($p=0,0028^*$)

* $p < 0,05$, ** сравнение с данной группой.

дает бронхоконстрикцию, стимулирует движения ресничек и уменьшает неприятный вкус гипертонического раствора [29].

ГК является ключевым компонентом внеклеточного матрикса легких. Уникальным свойством ГК являются ее влагоудерживающие свойства, поэтому ГК играет важную роль в регуляции баланса жидкости в интерстиции легких. ГК широко используется при лечении различной патологии, но в последние годы она также была предложена для лечения некоторых заболеваний легких, включая заболевания дыхательных путей, благодаря своим противовоспалительным и водосвязывающим свойствам. Аэрозоль ГК предотвращает бронхоконстрикцию у астматиков и улучшает некоторые функциональные параметры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Благодаря защите ГК от бронхоконстрикции и ее гидратационным свойствам вдыхаемая ГК увеличивает объем жидкости на поверхности дыхательных путей, что приводит к гидратации бронхиального секрета, усилению его транспорта и уменьшению закупорки дыхательных путей слизью. Кроме того, в клинических исследованиях показано, что лечение ингаляционной ГК улучшает переносимость ингаляционно вводимого гипертонического физиологического раствора (даже при концентрации 6 или 7%), что, как было продемонстрировано, служит эффективным средством для контроля бронхиальной секреции у

пациентов с муковисцидозом и бронхоэктазами [30].

Сходные результаты получены в других исследованиях, в которых сравнивали эффективность и переносимость комбинации 7%-ного гипертонического раствора и ГК [31, 32].

Данная комбинация имеет ясные [33] перспективы при острых воспалительных процессах в легких, когда фиброз только инициируется.

Заключение

Проведенным исследованием установлено, что использование ингаляционного медицинского изделия Ингасалин® форте на модели блеомицинового фиброза легких у крыс позволяет уменьшать выраженность альтерационных и фибротических изменений в органе, вызываемых токсикантом.

По сравнению с группой патологии без лечения в группе терапии медицинским изделием Ингасалин® форте частота развития интерстициальной пневмонии была в 3,3 раза меньше, частота развития десквамативной пневмонии — в 2,5, а частота развития фиброза легких в 8,0 раз меньше.

Таким образом, ежедневное (2 раза в день в течение 28 дней) ингаляционное введение медицинского изделия Ингасалин® форте 7% оказало положительное влияние, способствовавшее сдерживанию развития патологического процесса.

Вклад авторов. Е.Д. Семивеличенко — проведение эксперимента, обобщение

данных, написание статьи. Д.Ю. Ивкин — обзор литературных источников, обобщение данных, написание статьи. С.В. Оковитый — обобщение данных, написание статьи. В.Е. Карев — гистологический анализ данных.

Contribution of authors. E.D. Semivelichenko — conducting an experiment, summarizing the data, writing an article. D.Yu. Ivkin — review of literary sources, generalization of data, writing an article. S.V. Okovity — generalization of data, writing an article. V.E. Karev — histological analysis of data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 г. при финансовой поддержке Минобрнауки России, статья подготовлена при финансовой поддержке Solopharm.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Research Equipment Sharing Center «Analytical Center of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation» under agreement No. 075-15-2021-685 of July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; the article was prepared with the financial support of Solopharm.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Терапевтический Архив* 2017; 89(1):112–22. [Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: A new paradigm. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(1):112–22. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/terarkh201789112-122.
2. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(7):492–96. [Kuzubova N.A., Titova O.N., Lebedeva E.S., Volchkova E.V. Pulmonary fibrosis associated with COVID-19. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(7):492–96. (In Russ.)]. Doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496.
3. Richeldi Luca, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC medicine*. 2015;13:237. Doi: 10.1186/s12916-015-0495-0.
4. Vasarmidi Eirini, et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2557–60. Doi: 10.3892/etm.2020.8980.
5. Tale S., et al. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2020;113(11):837–38. Doi: 10.1093/qjmed/hcaa255.
6. George Peter M, et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(8):807–15. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
7. Mohammadi Asma, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Cureus*. 2022;14(3):e22770. Doi: 10.7759/cureus.22770.
8. URL: <https://covid-19.cochrane.org/studies/crs-13530531>
9. Sivandzadeh G.R., et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J Clin Cases*. 2021;9(22):6178–6200. Doi: 10.12998/wjcc.

- v9.i22.6178.
10. Ajaz Saima, et al. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2021;320(1):C57-C65. Doi: 10.1152/ajpcell.00426.2020.
 11. Göksel Sener, Nurhayat Topaloglu, A. Ozer Sehirli, et al. Resveratrol alleviates bleomycin-induced lung injury in rats. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(6):642–49. Doi: 10.1016/j.pupt.2006.07.003.
 12. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 102. *World Heal Organ.* 2022;(27 July):1–3.
 13. Huang Y.-M., Hong X.-Z., Shen J., et al. CHINA'S OLDEST CORONAVIRUS SURVIVORS. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:940–42. Doi: 10.1111/jgs.16462.
 14. Mo X., Jian W., Su Z., et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001, 217. Doi:10.1183/13993003.01217-2020
 15. Santus P, Flor N., Saad M., et al. Trends over Time of Lung Function and Radiological Abnormalities in COVID-19 Pneumonia: A Prospective, Observational, Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(5):1021. Doi: 10.3390/jcm10051021.
 16. Barisione G., Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol Rep.* 2021;9(4):e14748. Doi: 10.14814/phy2.14748.
 17. Клинические рекомендации. Идиопатический легочный фиброз – 2021–2022–2023 (20.09.2021) Утверждены Минздравом РФ.
 18. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308317>
 19. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04279197>
 20. Zhang C., Li J., Wu Z., et al. Efficacy and safety of Anluohuaxian in the treatment of patients with severe Coronavirus disease 2019- a multicenter, open label, randomized controlled study: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):495. Doi: 10.1186/s13063-020-04399-8.
 21. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319731>
 22. Shi Lei, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduc Target Ther.* 2021;6(1):58. Doi: 10.1038/s41392-021-00488-5.
 23. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327505>
 24. Freireich E.J., Gehan E.A., Rail D.P., et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(4):219–44.
 25. Dicipinigitis P. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):116–24.
 26. Wark P, McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD001506. Doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4.
 27. Kellett F., Redfern J., Niven R.M. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med.* 2005;99(1):27–31. Doi: 10.1016/j.rmed.2004.05.006.
 28. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med.* 2011;105(12):1831–35. Doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
 29. Ros M., Casciaro R., Lucca F., et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014;27(2):133–37. Doi: 10.1089/jamp.2012.1034.
 30. Maiz Carro L., Martinez-Garcia M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells.* 2020;9(10):2210. Doi: 10.3390/cells9102210.
 31. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther.* 2010;27(11):870–78. Doi: 10.1007/s12325-010-0076-8.
 32. Maiz L., Giron R.M., Prats E., et al. Addition of hyaluronic acid improves toleranceto 7% hypertonic saline solution in bronchiectasis patients. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753466618787385. Doi: 10.1177/1753466618787385.
 33. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Шадрина В.В. Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Медицинский совет.* 2021;(16):128–37. [Kondatyeva E.I., Sherman V.D., Shadrina V.V. Hypertonic saline in the treatment of patients with cystic fibrosis in Russian Federation. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2021;(16):128–37. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2021-16.
 34. Аникин Г.С., Стожкова И.В., Шаронова С.С., Курдюкова Е.В. Оценка эффективности и безопасности применения гипертонического раствора 7% с гиалуроновой кислотой у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе. *Медицинский совет.* 2022;16(8):19–27. [Anikin G.S., Stozhkova I.V., Sharonova S.S., Kurdyukova E.V. Evaluation of the efficacy and safety of the 7% hypertonic solution with hyaluronic acid in patients with COVID-19 in the outpatient phase. *Meditsinskiy Sovet=Medical Council.* 2022;16(8):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-19-27.

Поступила / Received: 16.09.2022

Принята в печать / Accepted: 30.09.2022

Автор для связи: Евгений Дмитриевич Семивеличенко, Санкт-Петербургский Государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия; Evgeniy.semivlichenko@pharminnotech.com

Corresponding author: Evgeny D. Semivlichenko, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia; Evgeniy.semivlichenko@pharminnotech.com

ORCID:

Семивеличенко Е.Д. (E.D. Semivlichenko), <https://orcid.org/0000-0002-8464-7711>

Ивкин Д.Ю. (D.Yu. Ivkin), <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>

Оковитый С.В. (S.V. Okovity), <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

В.Е. Карев (V.E. Karev), <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>